

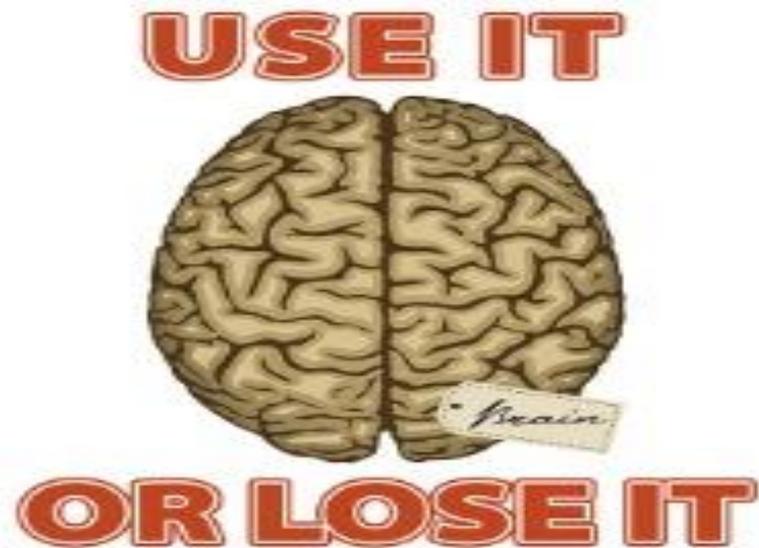
Деменции



Соболев Д. В.

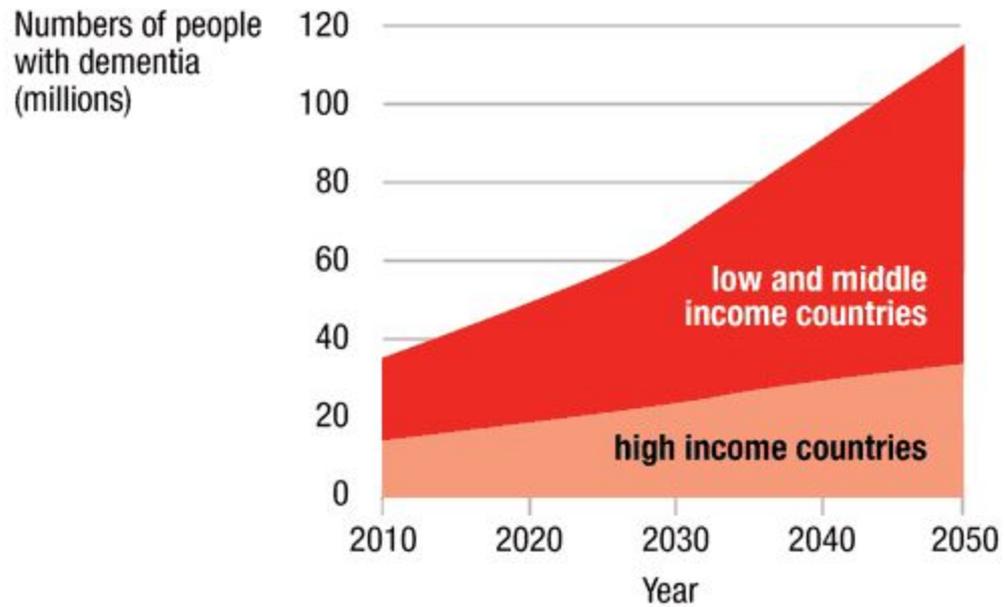
Ординатор кафедры нервных болезней л/ф. МГМСУ им. А.И.Евдокимова

Используй или потеряешь





The growth in numbers of people with dementia in high income countries and low and middle income countries

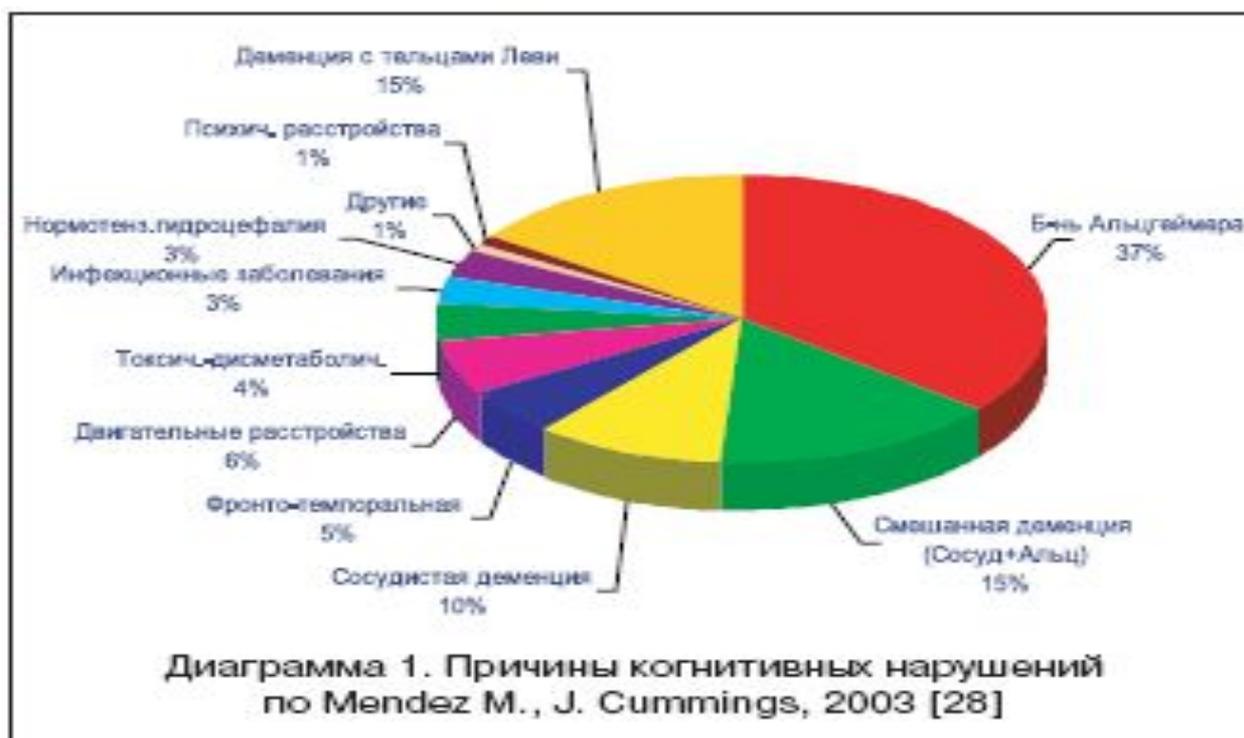


- **Деменция** представляет собой состояние, приобретенное вследствие органического поражения головного мозга, и проявляется нарушением интеллекта, мышления, памяти, понимания, речи и других познавательных функций.

Чаще всего заболевание прогрессирующее, сопровождается социальной дезадаптацией и может приводить к инвалидности. В наибольшей степени деменция затрагивает лиц старшего возраста.

Первичная и вторичная деменции





Классификации деменций

- · деменции, связанные с неврологическими и сосудистыми заболеваниями (например, при болезни Альцгеймера или атеросклерозе сосудов головного мозга)
- · деменции при болезнях внутренних органов (хроническая почечная и печеночная недостаточность)
- · деменции при интоксикациях (например, алкогольная или деменции при хронических отравлениях мышьяком, соединениями азота на промышленных производствах).

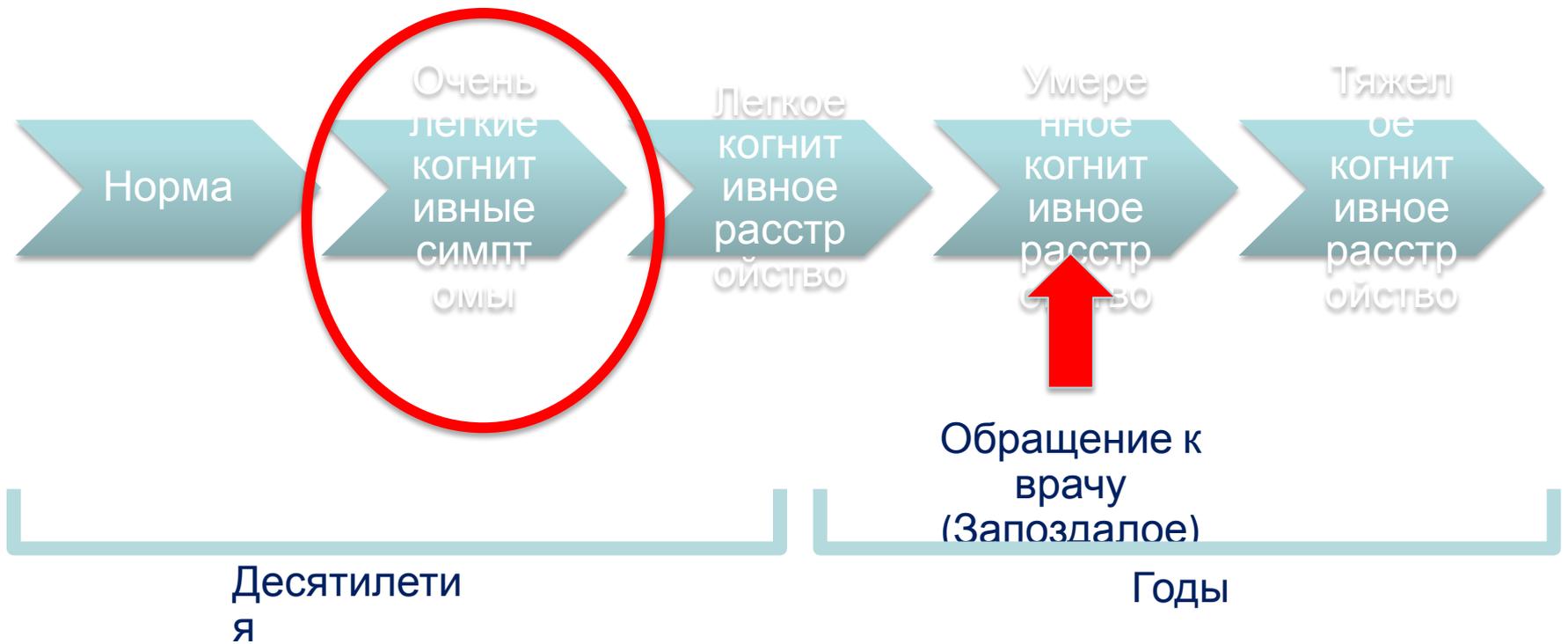
По локализации выделяют:

- ◎ корковую — с преимущественным поражением коры головного мозга (болезнь Альцгеймера, лобно-височная лобарная дегенерация, алкогольная энцефалопатия);
- ◎ подкорковую — с преимущественным поражением подкорковых структур (прогрессирующий надъядерный паралич, болезнь Гентингтона, болезнь Паркинсона, мультиинфарктная деменция (поражение белого вещества));
- ◎ корково-подкорковую (болезнь с тельцами Леви, корково-базальная дегенерация, сосудистая деменция);
- ◎ мультифокальную — с множественными очаговыми поражениями (болезнь Крейтцфельдта — Якоба).

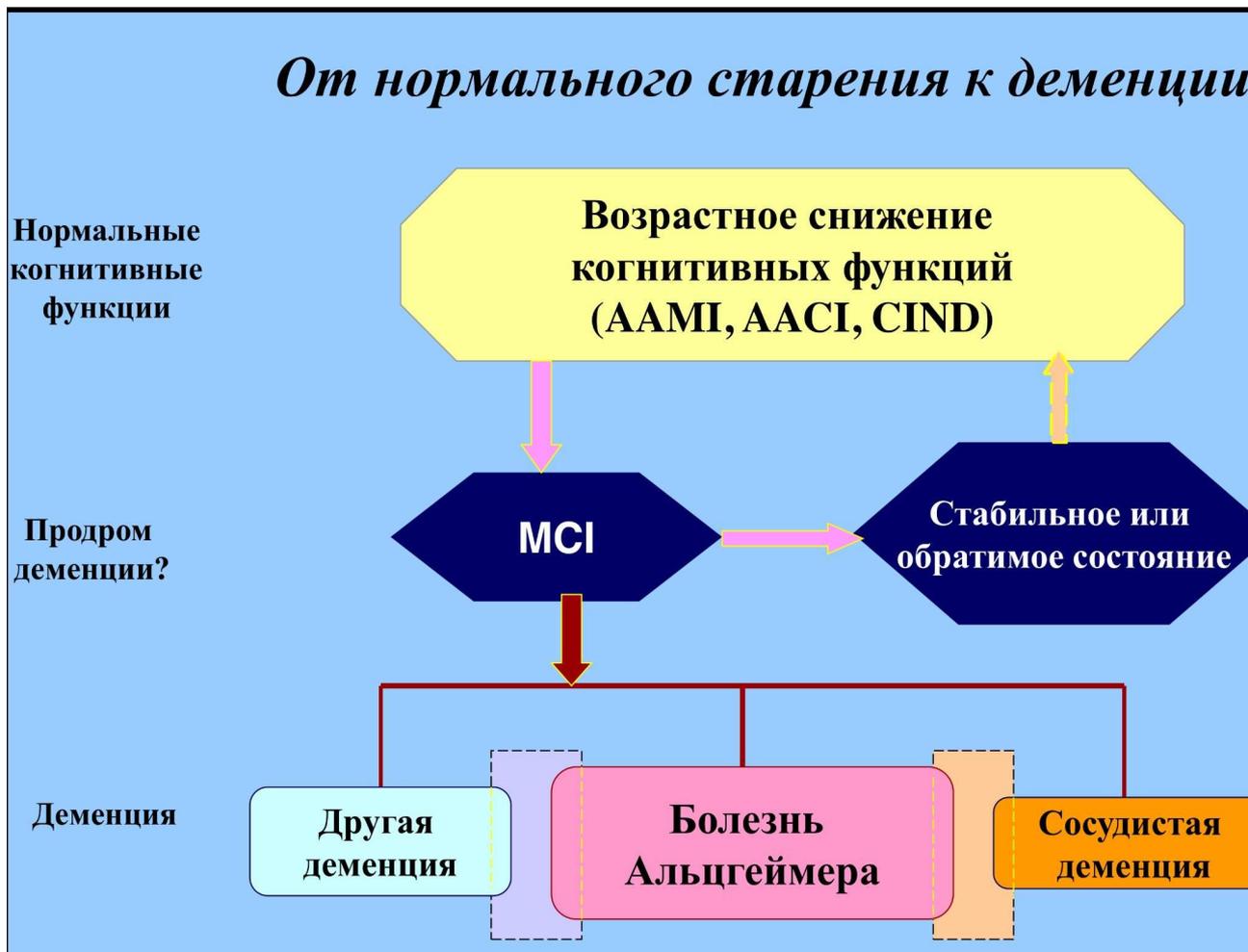
У людей с хроническими травмами головного мозга

- например у боксеров, часто развивается «кулачная» деменция (деменция боксеров, или хроническая прогрессирующая травматическая энцефалопатия). У многих из них также отмечается гидроцефалия.

Этапы развития деменции



“Мягкое когнитивное р-во.” (mild cognitive impairment)



Что мы знаем про МСИ?

Возможен и переход на предыдущий уровень патологии

Journal of the Neurological Sciences 369 (2016) 57–62



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of the Neurological Sciences

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jns

Review article

Does mild cognitive impairment always lead to dementia? A review

Seema Y. Pandya Ph.D.^{a,b,*}, Matthew A. Clem M.Ed.^a, Lynette M. Silva Ph.D.^b, F. Lee Wilson Ph.D.^{a,c}

^a Department of Psychiatry, University of Texas Southwestern Medical Center, 5323 Harry Hines Boulevard, Dallas, TX 75390, United States

^b Department of Clinical Health and Psychology, University of Florida, 1600 SW Archer Road, Gainesville, FL 32610, United States

^c Seton Brain & Spine Institute Neurology, University of Texas at Austin-Dell Medical School, 1501 Red River Street, Austin, TX 78701, United States

8. Conclusions

MCI is a concept with clinical and prognostic heterogeneity that has been shown by numerous studies to not necessarily lead to dementia. Instead, rates of MCI reversion and stability are larger than those for progression to dementia, suggesting that progression is less frequent than research has previously depicted. Therefore, MCI reversion and stability are trajectories in need of further understanding and characterization. Results of such examination could help clinicians and researchers distinguish which MCI individuals are more likely to revert or remain stable rather than progress, which would influence patient treatment/care and study outcomes for clinical trials on early interventions for dementia.

Трансформируются в деменцию

Acta Psychiatr Scand. 2009 Apr;119(4):252-65. doi: 10.1111/j.1600-0447.2008.01326.x. Epub 2008 Feb 18.

Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia—meta-analysis of 41 robust inception cohort studies.

Mitchell AL¹, Shiri-Feshki M.

Author information

Abstract

OBJECTIVE: To quantify the risk of developing dementia in those with mild cognitive impairment (MCI).

METHOD: Meta-analysis of inception cohort studies.

RESULTS: Forty-one robust cohort studies were identified. To avoid heterogeneity clinical studies, population studies and clinical trials were analysed separately. Using Mayo defined MCI at baseline and adjusting for sample size, the cumulative proportion who progressed to dementia, to Alzheimer's disease (AD) and to vascular dementia (VaD) was 39.2%, 33.6% and 6.2%, respectively in specialist settings and 21.9%, 28.9% and 5.2%, respectively in population studies. The adjusted annual conversion rate (ACR) from Mayo defined MCI to dementia, AD and VaD was 9.6%, 8.1% and 1.9%, respectively in specialist clinical settings and 4.9%, 6.8% and 1.6% in community studies. Figures from non-Mayo defined MCI and clinical trials are also reported.

CONCLUSION: The ACR is approximately 5–10% and most people with MCI will not progress to dementia even after 10 years of follow-up.

Rate of Conversion from Prodromal Alzheimer's Disease to Alzheimer's Dementia: A Systematic Review of the Literature

Alex Ward,^a Sarah Tardiff,^a Catherine Dye,^a and H. Michael Arrighi^{b,*}

Author information Copyright and License information

This article has been cited by other articles in PMC.

Abstract

Go to

Background

The purpose of this study was to summarize published estimates for conversion from mild cognitive impairment or amnesic mild cognitive impairment to Alzheimer's dementia. We carried out a systematic review of English language publications to identify cohort studies published since January 2006 that reported the risk or rate of conversion.

Summary

Thirty-two cohort studies were identified, of which 14 reported annualized conversion rates (ACRs). Conversions over 1 year ranged from 10.2 to 33.6% (5 studies, median: 19.0%), and over 2 years from 9.8 to 36.3% (7 studies, median: 18.6%). ACRs ranged from 7.5 to 16.5% (7 studies, median: 11.0%) per person-year for studies recruiting from clinics, and from 5.4 to 11.5% (7 studies, median: 7.1%) for community samples.

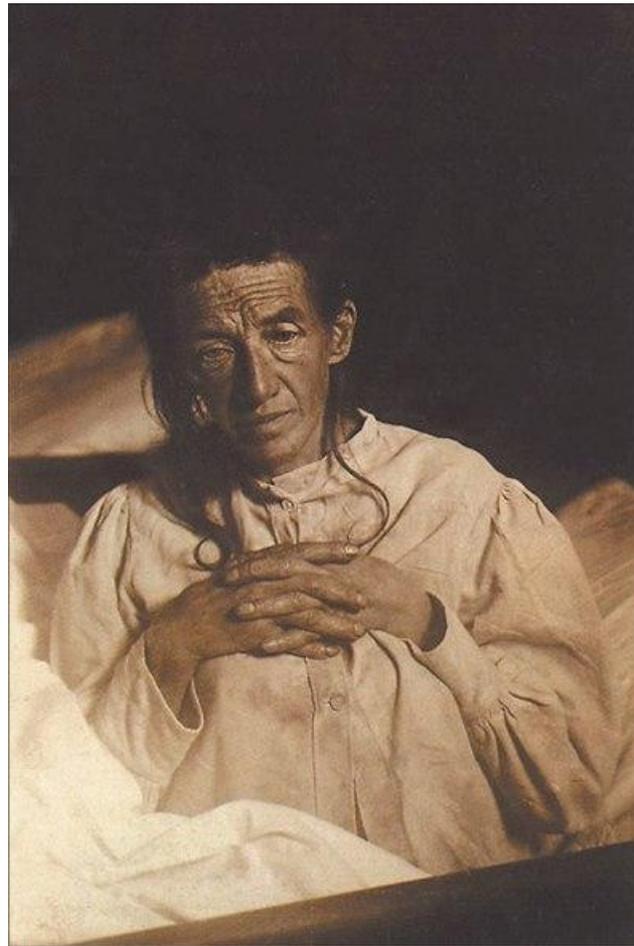
• В сторону нормы
• В сторону деменции

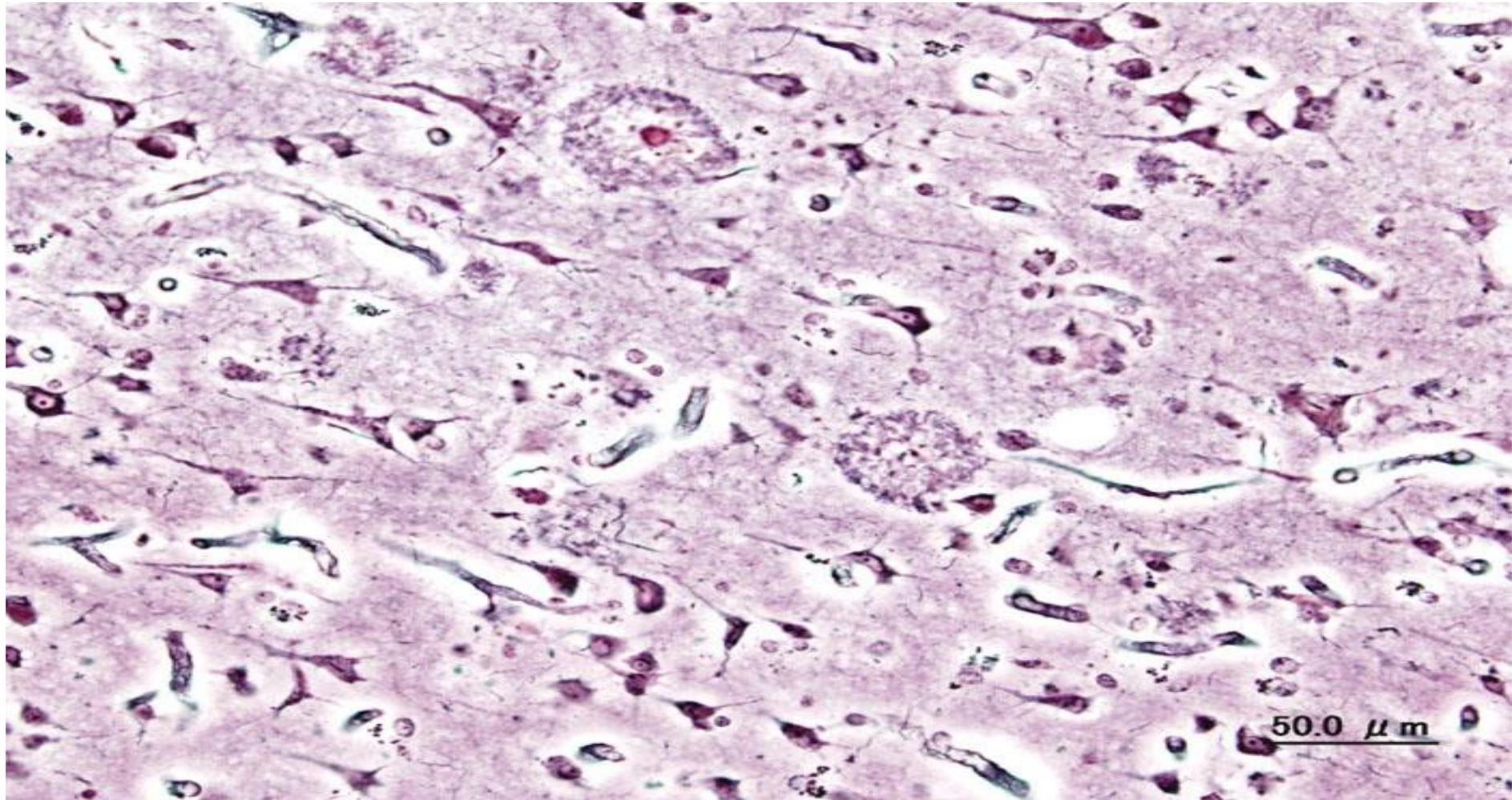
Обследование при Мягком когнитивном расстройстве (MCI)

- Исследование на наличие полиморфного гена АпоЕε4
- Серологическое и ПЦР-исследование на герпетическую группу инфекций (ВПГ, ВЭБ, ВГЧ 6-го типа)
- Исследование гомоцистеина в крови
- Исследование показателей естественного и адаптивного иммунитета (субпопуляции лимфоцитов, иммуноглобулина А, М, G), СРБ, фибриногена, СОЭ,
для оценки наличия и уровня воспалительного или инфекционно-воспалительного ответа

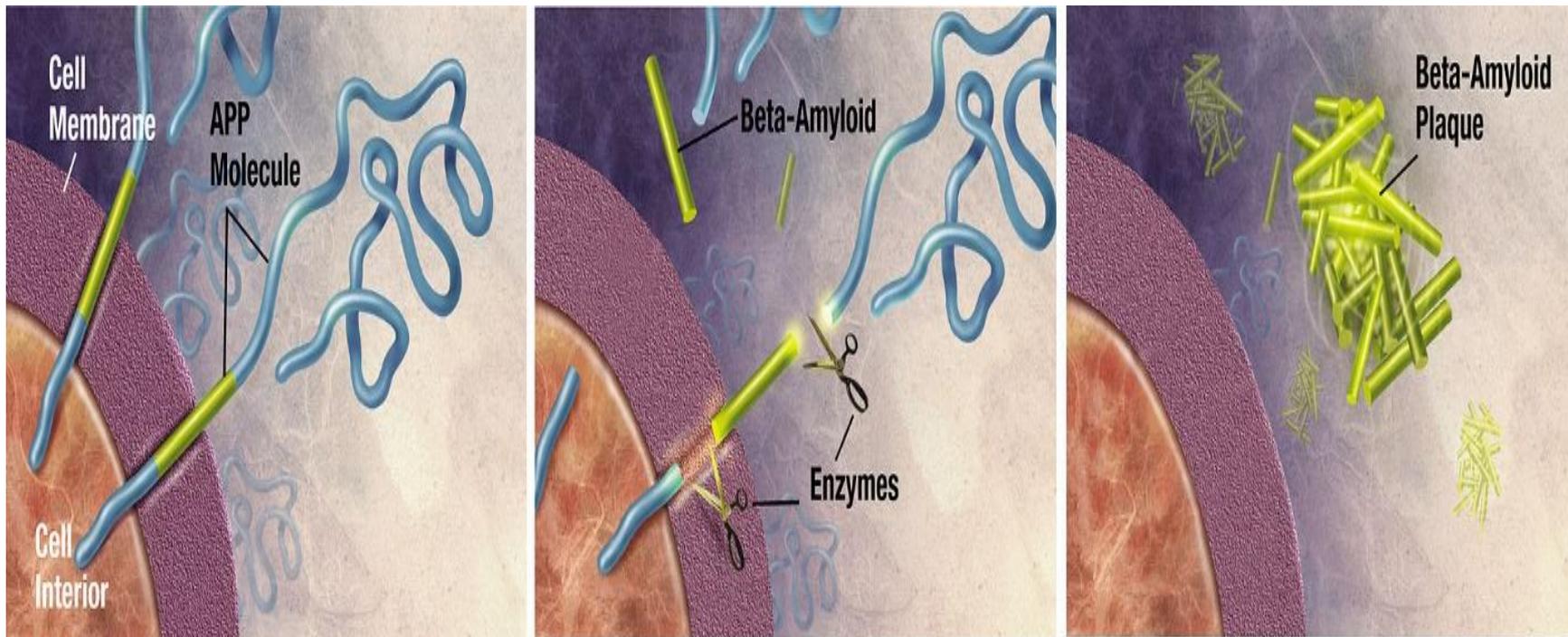
Болезнь Альцгеймера

Августа Детер пациентка
Алоиса Альцгеймера, 1901 г.





Гистопатологический образец участка коры головного мозга с сенильными бляшками. Импregnация серебром.



Ферменты разрезают предшественник бета-амилоида на участки, один из которых играет ключевую роль в формировании сенильных бляшек при болезни Альцгеймера.

Здоровый нейрон

Микротрубочки

Стабилизация Тау-белком

Поражённый нейрон

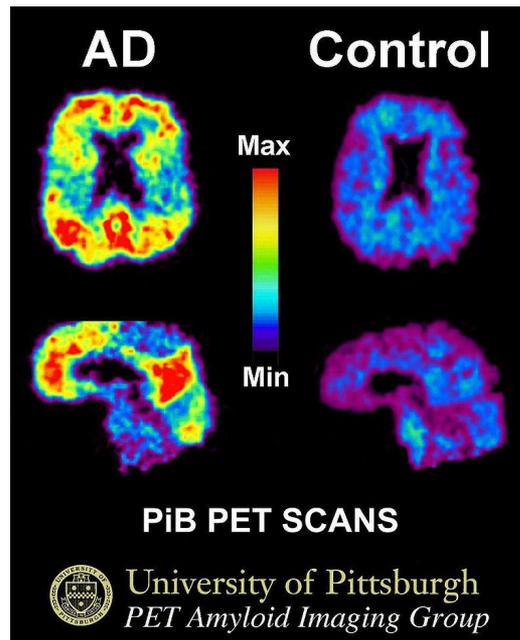
Дезинтеграция микротрубочек

Дезинтеграция микротрубочек

Распад субъединиц

Нейрофибриллярные клубки
(слипшиеся нити тау-белка)

При болезни Альцгеймера изменения в структуре тау-белка приводят к дезинтеграции микротрубочек в клетках мозга.



ПЭТ-сканирование: При болезни Альцгеймера, введённый в организм Питтсбургский состав В скапливается в мозге, закрепляясь за отложения бета-амилоида (слева). Справа — мозг пожилого человека без признаков болезни Альцгеймера.

Диагностические критерии

Американский Национальный институт неврологических и коммуникативных расстройств и инсульта (NINDS) и Ассоциация болезни Альцгеймера составили наиболее часто используемый набор критериев для диагностики болезни Альцгеймера. Согласно критериям, для постановки клинического диагноза возможной болезни Альцгеймера требуется подтвердить наличие КОГНИТИВНЫХ нарушений и предположительного синдрома деменции в ходе нейропсихологического тестирования. Для окончательного подтверждения диагноза необходим гистопатологический анализ тканей мозга, и в ходе сверки прижизненных диагнозов по критериям с посмертным анализом были отмечены хорошая статистическая надёжность и проверяемость. Чаще всего нарушения при болезни Альцгеймера затрагивают восемь доменов: память, языковые навыки, способность воспринимать окружающее, конструктивные способности, ориентирование в пространстве, времени и собственной личности, навыки решения проблем, функционирования, самообеспечения.

Дифференциальная диагностика различных типов БА

Пресенильный тип болезни Альцгеймера
(пресенильная деменция
альцгеймеровского типа)

Начало преимущественно в пресенильном возрасте
Медленное развитие болезни на начальном этапе и быстрое
прогрессирование на этапе клинически выраженной
деменции

Появление корковых дисфункций уже на ранних этапах
болезни

Множественное тяжелое поражение высших корковых
функций на этапе тяжелой деменции, вплоть до
"неврологизации" расстройств

Длительная сохранность реакции пациента на болезнь и
основных его личностных особенностей

Относительно гомогенная клиническая картина на
развернутом этапе деменции (афато-апракто-агностическая
деменция)

Сенильный тип болезни Альцгеймера
(сенильная деменция альцгеймеровского
типа)

Начало преимущественно в старческом возрасте

Менее прогрессивное развитие болезни на всех этапах ее
течения, за исключением конечного

Нарушение высших корковых функций на этапе далеко
зашедшей деменции

Общее ухудшение высших корковых функций, которое
редко достигает степени явных очаговых расстройств

Выраженные изменения личности и утрата критики к
болезни уже на ранних ее этапах

Гетерогенная клиническая картина (различные клинические
формы) деменции

Дифференциальная диагностика атрофического и атеросклеротического слабоумия

Дифференциально-диагностические критерии	Атеросклеротическое слабоумие	Атрофическое слабоумие
Сознание болезни	сохранено	отсутствует
«Общемозговые» жалобы	имеются	отсутствует
«Очаговая» симптоматика	имеется	отсутствует
«Мерцание» симптоматики	отмечается	отсутствует
«Ядро» личности	сохранено	нарушено
Преобладающий аффект	слабодушие	дистимический
Мнестические нарушения	не выражены	резко выражены
Поздний возраст	не обязателен	обязателен
Соматическое «одряхление»	не выражено	резко выражено
Течение	ремитирующее	прогредиентное

Таблица 6. Нозологическая диагностика деменций

Признак	БА	СоД	ДТЛ	СмД
Когнитивный статус	Нарушения памяти, пространственные расстройства, дисфазия	Брадифрения, инертность, импульсивность, пространственные расстройства	Пространственные расстройства, брадифрения, инертность, импульсивность	Нарушения памяти, пространственные расстройства, дисфазия, брадифрения
Другие неврологические нарушения	Отсутствуют (кроме тяжелой деменции)	Псевдобульбарный, амиостатический синдром, лобная дисбазия, тазовые расстройства	Паркинсонизм	Псевдобульбарный, амиостатический синдром, лобная дисбазия, тазовые расстройства
Данные нейровизуализации	Атрофия гиппокампа, височно-теменных отделов коры	Инфаркты мозга, лейкоареоз	Расширение задних рогов боковых желудочков	Атрофия гиппокампа, инфаркты мозга, лейкоареоз

СОСУДИСТЫЕ КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ

- **сосудистые умеренные когнитивные расстройства («сосудистые умеренные нейрокогнитивные расстройства», American Psychiatric Association, 2013)**
- **сосудистая деменция («сосудистые выраженные нейрокогнитивные расстройства American Psychiatric Association, 2013)**
- **смешанная деменция (нейродегенеративная + сосудистая)**

Факторы риска – кумуляция их воздействий

Факторы риска сосудистой деменции делятся на три группы.

- Первичные факторы риска :
 - курение
 - артериальная гипертензия
 - артериальная гипотензия (у лиц старше 75 лет)
 - гиперхолестеринэмия
 - гипергомоцистеинемия
 - сахарный диабет 2-го типа
 - ревматизм, сифилис и др. инфекция
 - повышенная свертываемость крови.
- Вторичные факторы риска:
 - атеросклероз, гиалиноз, амилоидоз, воспаление с возникновением тромбоза и тромбоэмболии.
- Третичные факторы риска:
 - микроинфаркты, макроинфаркты, лакунарные инфаркты, расширение периваскулярных пространств и ишемическое поражение белого вещества головного мозга.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ СОСУДИСТЫХ НЕЙРОКОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ

- A. Наличие умеренных и выраженных нейрокогнитивных нарушений**
- B. Когнитивные нарушения связаны с цереброваскулярным заболеванием:**
 - 1. при наличии четкой временной связи между сосудистым событием (например, клиникой инсульта) и началом когнитивных нарушений**
 - 2. при наличии сосудистого когнитивного профиля (нарушений внимания и регуляторных функций)**
- C. Цереброваскулярное заболевание подтверждено данными анамнеза, неврологических проявлений, лабораторных и инструментальных исследований и/или нейровизуализации, отражающие профиль сосудистых когнитивных нарушений**
- D. Когнитивные нарушения не объясняют другие заболевания головного мозга**

ПРИЧИНЫ СОСУДИСТЫХ НЕЙРОКОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ

- Церебральная макроангиопатия
 - Артерио-артериальная эмболия
 - Окклюзия экстра или интракраниальных артерий головного мозга
- Кардиогенная эмболия
- Кровоизлияния
 - Внутримозговые
 - Субарахноидальные
- Церебральная микроангиопатия
 - Лакунарный инсульт
 - Ишемическое изменение белого вещества головного мозга
- Гемодинамические механизмы
- Церебральная амилоидная ангиопатия
- Гематологические и коагуляционные факторы
- Наследственные заболевания (CADASIL, САА)

ФАКТОРЫ РИСКА СОСУДИСТЫХ НЕЙРОКОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ

- 1. НЕМОДИФИЦИРУЕМЫЕ ФАКТОРЫ (пожилой возраст, мужской пол, низкий уровень образования, генетические факторы)**
- 2. МОДИФИЦИРУЕМЫЕ ФАКТОРЫ (артериальная гипертензия, курение, сахарный диабет, дислипидемия, заболевания сердца, ожирение и другие)**
- 3. Структурные изменения головного мозга по данным нейровизуализации**

Диагностические шкалы

- MMSE (краткая шкала оценки психического статуса)
- Шкала Хачинского
- MoCa (Монреальская шкала оценки когнитивных функций)
- Батарея лобных тестов (Frontal assessment battery)
- Тест рисования часов

ФИО: _____
 Образование: _____
 Дата рождения: _____
 Дата обследования: _____

Оптико-пространственная деятельность/исполнительные функции	Нарисуйте часы, которые показывают десять минут двенадцатого (? пункта)	Балл
	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Конур Цифры Стрелки	5
Название 		3
Память Пациент повторяет прочитанные слова. Дается 2 предложения. Повторить вопрос через 5 минут.	Лицо Вельвет Цирюк Маргаритка Красный 3 раз 2 раза	нет баллов
Внимание Прочитайте ряд цифр (1 цифра/0). Повторите в прямом порядке [] 2 1 0 5 4. Повторите в обратном порядке [] 7 4 2.		2
Прочитайте ряд букв. Пациент должен хлопнуть рукой по столу на каждой букве А. Более 2 ошибок – 0 б. [] Ф Б А В М Н А А Ж Л Л Е А Ф А К Д Е А А А Ж А О Ф А А Б		1
Серия вычитаний из 100 по 7. [] 93 [] 86 [] 79 [] 72 [] 65		3
Речь Повторить: Я не знаю ничего, кроме того что Ваня сегодня дежурит. [] Кошка всегда пряталась под диван, когда собака была в комнате. []		2
Скорость За одну минуту назовите как можно больше слов на букву «к». [] (N=11)		
Абстрактное мышление Сходство между предметами, например, банан и апельсин – фрукты. [] поезд и велосипед [] часы и линейка		
Отреченное воспроизведение Без подсказки Лицо Вельвет Цирюк Маргаритка Красный [] [] [] [] []		Баллы без подсказки
Необходительно для заполнения Подсказка категории Выбор из предложенного		5
Ориентировка [] Число [] Месяц [] Год [] День недели [] Место [] Город		6

Сумма баллов _____/30. Прибавьте 1 балл, если образование ≤12 лет.

Монреальская шкала когнитивной оценки (MoCA)

Шкала разработана для быстрого скрининга мягких когнитивных нарушений. Она оценивает различные когнитивные функции: внимание и концентрацию, исполнительные функции, память, речь, оптико-пространственную деятельность, концептуальное мышление, счет и ориентированность. Обследование пациента при помощи MoCA занимает приблизительно 10 минут. Максимальное количество баллов – 30; норма – 26 и больше.

Шкала краткого исследования психического статуса – MMSE (M.Folstein, 1975)

Субтесты	Процедура	Оценки
Ориентация	Во времени (год, время года, месяц, дату и день недели)	0-5
	В пространстве (название страны, региона, города, учреждения, название и номер комнаты)	0-5
Запоминание	Повторить название трех предметов	0-3
Выполнение и счет	Отнимать от 100 по 7 Прочитать слово «шторы» наоборот	0-5
Воспроизведение	Повторить название трех предметов	0-3
Речь	Показать карандаш и наручные часы	0-2
	Повторить «одна палочка лучше двух опила»	0-1
	Выполнить по команде трехэтапное действие	0-3
	Прочитать и выполнить «Закройте глаза»	0-1
	Написать законченное предложение	0-1
Копирование фигур	Перерисовать два пересекающихся пятиугольника	0-1
Слова		0-30

- **Критерии оценки:**
- 0 – наихудшее значение
- 30 – наилучший показатель
- 28-30 – отсутствие нарушений когнитивных функций или легкие когнитивные расстройства
- 24-27 – умеренные когнитивные нарушения
- 20-23 – деменция легкой степени выраженности
- 11-19 – деменция умеренной степени выраженности
- 0-10 – тяжелая деменция

Шкала ишемии Хачинского

- внезапное начало (2 балла),
- ступенеобразное течение (1 балл),
- наличие флюктуаций (2 балла),
- ночная спутанность (1 балл),
- относительная сохранность личности (1 балл),
- депрессия (1 балл),
- соматические жалобы (1 балл),
- эмоциональная лабильность (1 балл),
- артериальная гипертензия (в анамнезе или в настоящее время) (1 балл),
- инсульт в анамнезе (2 балла),
- другие (соматические) признаки атеросклероза (1 балл),
- субъективная неврологическая симптоматика (2 балла),
- объективная неврологическая симптоматика (2 балла).

Более 7 баллов – вероятно сосудистая этиология деменции
4 балла и менее – вероятно нейродегенеративная этиология.

FAB

«Батарейка исследования лобной дисфункции»,
Frontal Assessment Battery, FAB.

В. Dubois и соавт, 1999

Позволяет оценить способность к
обобщению, беглость речи,
программирование двигательных актов и
произвольное внимание

Деменция при СЗГМ: общие положения

- Принципы диагностики: доказательство деменции, СЗГМ и временной связи между ними
- Распространенность: у 5% старше 65 лет- тяжелая деменция, у 9-16% - легкая и умеренная
- Факторы риска: ГБ (70-90%), патология сердца (30-40%), СД (10-15%), дислипидемия (16%)
- Причины деменции: болезнь Альцгеймера (50-60%), СЗГМ (5-10%), их сочетание (15-20%)
- В МКБ-10 – пятый знак (*x0 - без дополнительных симптомов; .x1 – другие, г.о. бредовые; .x2 – другие, г.о. галлюцинаторные; x3 – другие, г.о. депрессивные; .x4 - другие смешанные симптомы*)

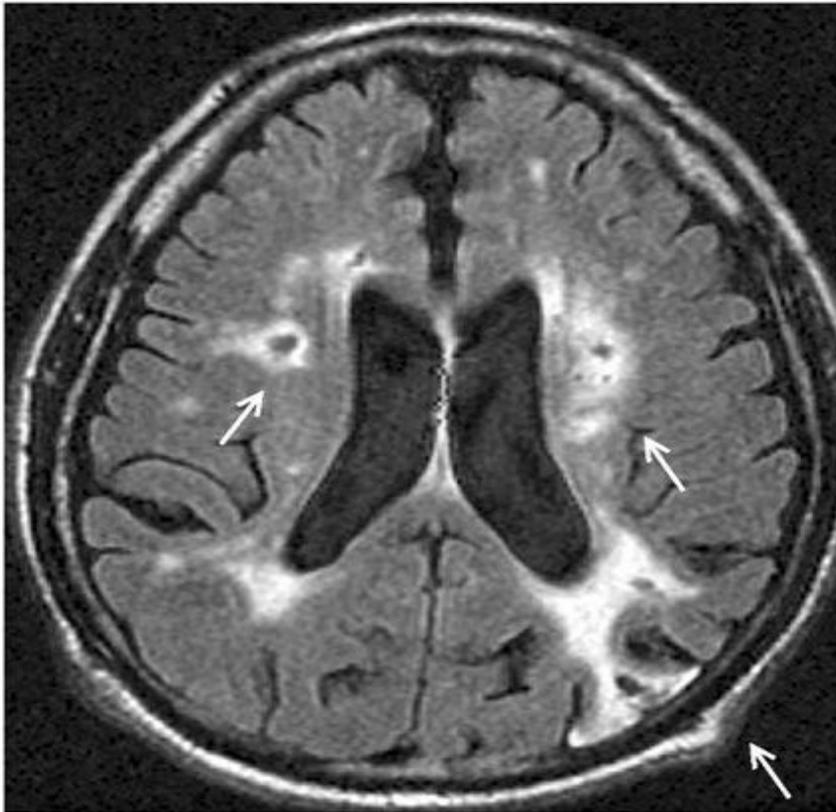
Сосудистая деменция: доказательство деменции

- Стойкое мнестико-интеллектуальное снижение, препятствующее профессиональной и трудовой адаптации
 - 1-2 признака недостаточности в когнитивной сфере:
 - а) снижение уровня суждений*
 - б) ослабление критики*
 - в) нарушения внимания или речи*
 - г) нарушения зрительно-пространственных или исполнительных функций*
 - д) нарушения моторного контроля и праксиса*
- Воздержаться от данного диагноза при выраженной афазии*

Сосудистая деменция: доказательство СЗГМ

- Указания на перенесенные в прошлом ОНМК
- Клинические симптомы: расстройства походки, спонтанные падения, энурез эмоциональные недержание, насильственный плач и смех
- Данные нейровизуализации: инфаркты в разных областях мозга, лейкоараиозис (не менее $\frac{1}{4}$ ГМ)
- Диагноз СЗГМ СОМНИТЕЛЕН:
 - а) Отсутствие сосудистого поражения мозга на МРТ
 - б) данные о патологии сосудов по УЗДГ, изучение глазного дна
- Сосудисто-церебральные жалобы (головокружения, головные боли, синкопальные эпизоды)

МРТ при мультиинфарктной деменции



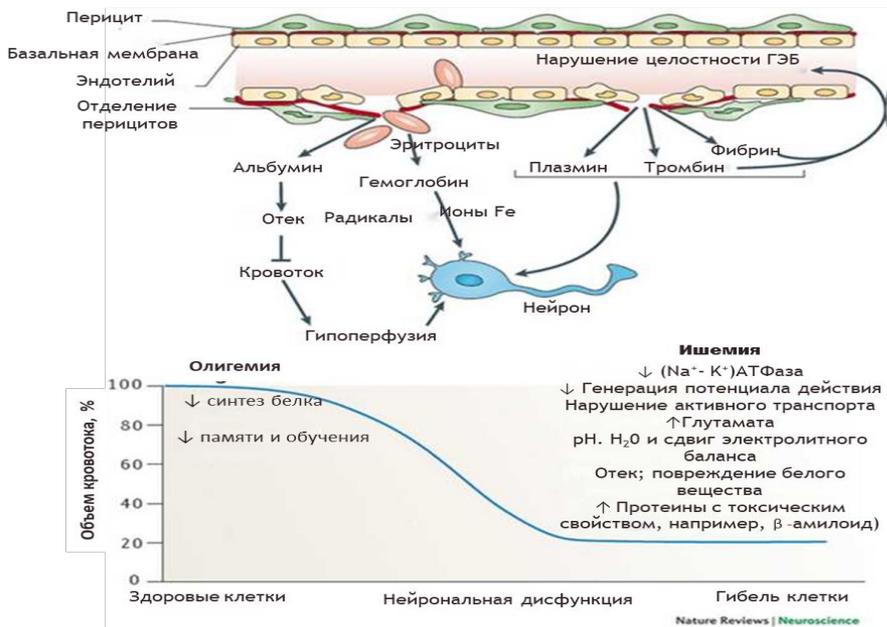
На МРТ видны множественные очаговые поражения головного мозга как корковые (теменно-затылочная область), так и поражения белого вещества. Также присутствуют признаки гидроцефалии.

Сосудистая деменция: доказательство СЗГМ и деменции

- Развитие после инсульта или преходящих НМК
- Совпадение психопатологической, нейропсихологической и неврологической симптоматики
- Нередкострое начало без неврологических расстройств, но с данными МРТ
- Гистологическое исследование
- Шкала Хачинского

Как сосудистый процесс приводит к нейродегенерации

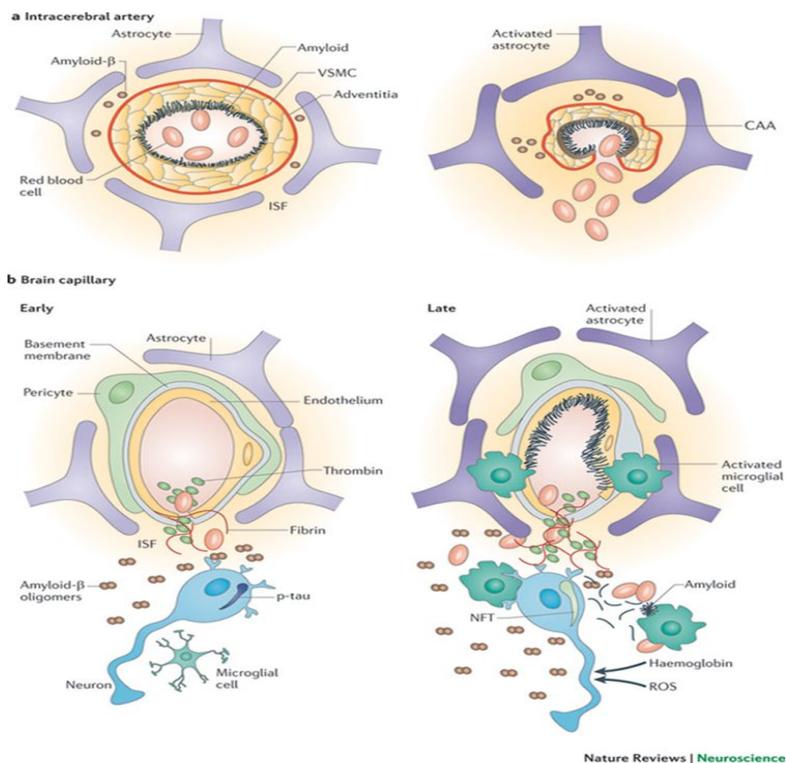
- Сосудистые риски
- ↓ Сосудистая единицы



- Оксидативный стресс
- Повреждение мембран
- ↓ Глюкозы, АТФ, цитоплазматический стресс

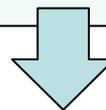
- Запуск нейровоспалительного каскада
 - Активация секретазы-бета
- Бета-амилоид и запуск атрофического каскада

Как атрофический процесс приводит к гипоперфузии



- Накопление бета-амилоида
- Откладывание бета-амилоида в стенке сосудов
- Амилоидная ангиопатия
- Сужение просвета сосуда, олигемия

• Ишемия



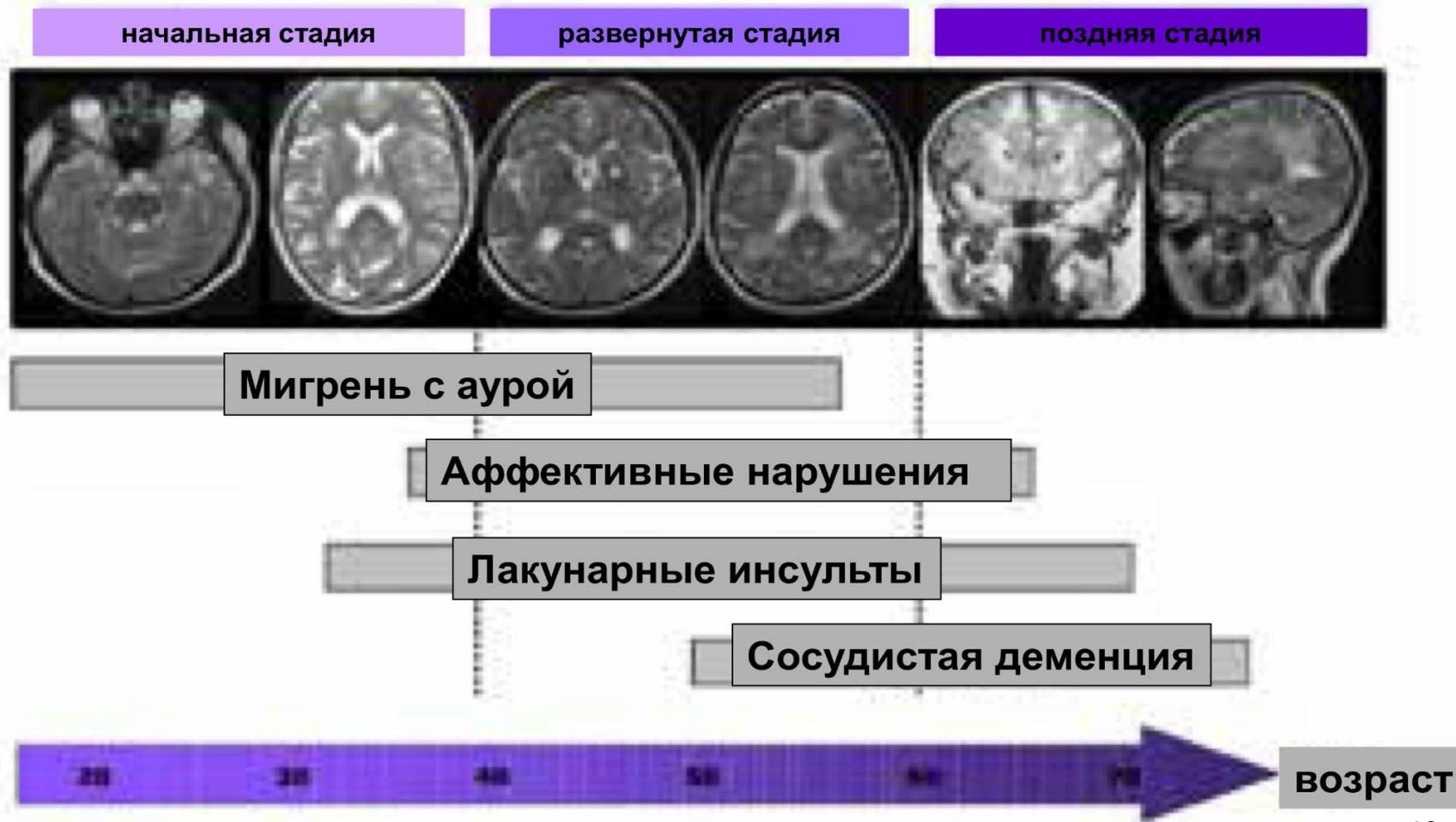
Присоединение
сосудистых
МЕХАНИЗМОВ

Сосудистая деменция:

Этиопатогенетические аспекты

- До 70-х гг., причина – сужение просвета сосудов
- Морфологическая основа- постинфарктные кисты (макроинфаркты – микроинфаркты) и микроангиопатии
- Важен общий объем инфарктов (в 3-4 раза больше нормы) и билатеральность (85-95%), локализация
- «Когнитивные» области мозга: лобные, гиппокамп, таламус
- Снижение показателей кровотока
- Гипометаболизм в корковой и подкорковой областях

ЦЕРЕБРАЛЬНАЯ АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНАЯ АРТЕРИОПАТИЯ С СУБКОРТИКАЛЬНЫМИ ИНФАРКТАМИ И ЛЕЙКОЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ (CADASIL- СИНДРОМ)



Сосудистая деменция: клинические аспекты

- Гипомнезии
- Астенический фон
- Флюктуации состояния (в т.ч. стабилизация и обратное развитие)
- Эмоциональное недержание
- Многообразиие проявлений
- Варианты течения: постинсультный (40%), безинсультный (35%), смешанный (25%)

Сосудистая деменция: диф. диагноз с болезнью Альцгеймера

- Редко достигает стадии глубокого интеллектуального снижения
- Неврологические симптомы (паркинсонизм, эпилепсии) могут наблюдаться на любой стадии
- Нарушения ВПФ (праксис, гнозис) сочетаются с нарушениями памяти

Сосудистая деменция: дисмнестическая форма (65%)

- Классический вариант
- Неглубокое мнестико-интеллектуальное снижение
- Ослабление памяти на прошлые и текущие события
- Замедленность психомоторных реакций
- Относительная критичность
- Варианты: общеорганический (равномерное снижение), торпидный (замедленность)

Сосудистая деменция: амнестическая форма (15%)

- Фиксационная амнезия (в меньшей степени- прогрессирующая)
- Дезориентировка в месте и времени
- Пассивность
- Благодушный фон настроения

Сосудистая деменция: псевдопаралитическая форма (10%)

- Снижение критики
- Мнестические нарушения выражены нерезко
- Локализации инфарктов: лобные отделы, правое полушарие, подкорковая область
- Ранее обозначалась как «лакунарная деменция»

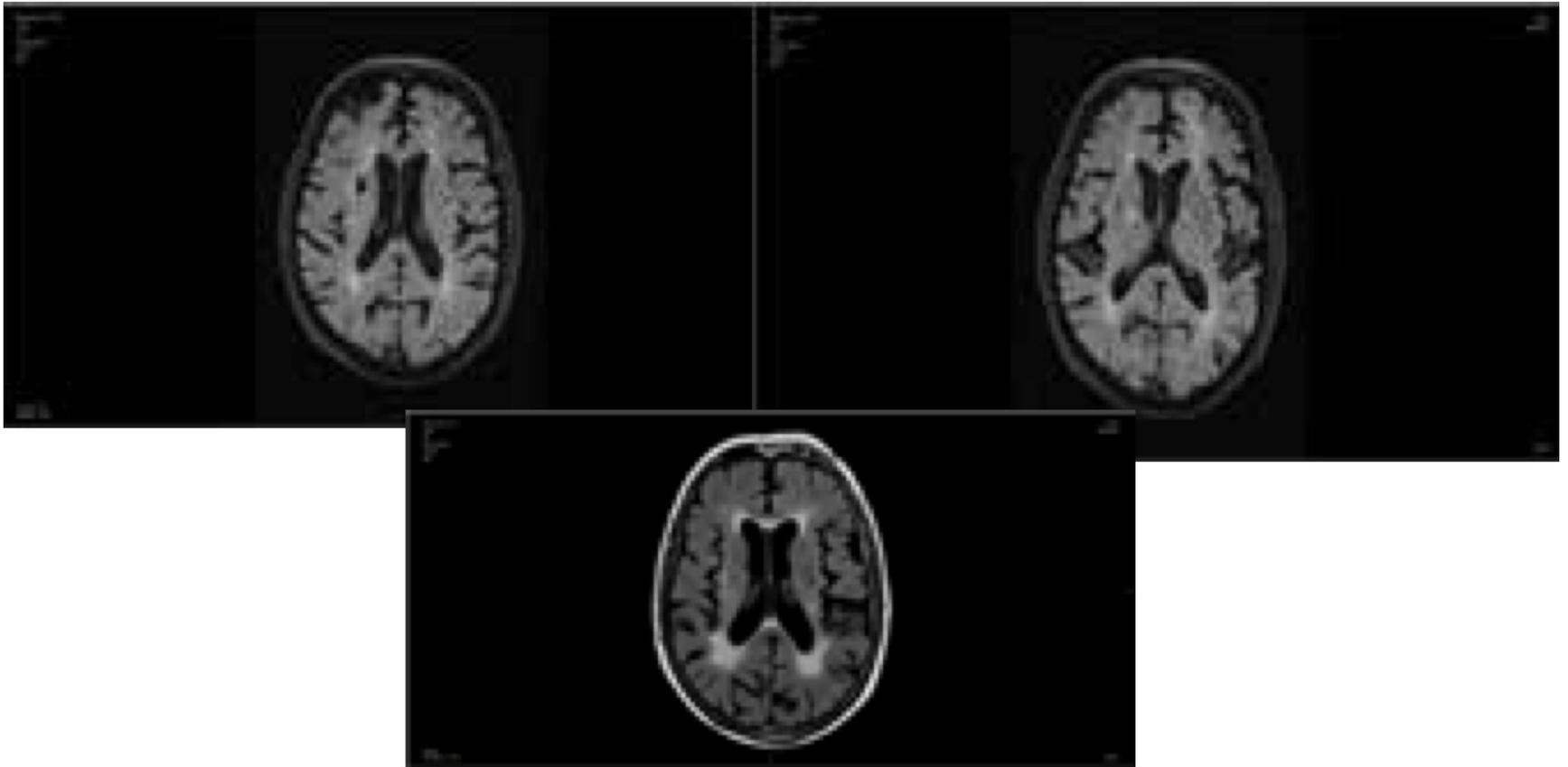
Сосудистая деменция: асемическая форма (5%)

- Значительные расстройства ВПФ (г.о. афазия)
– напоминает болезнь Альцгеймера и Пика
- Развитие постепенное
- Начало с аспонтанности, эмоциональной тупости
- Субстрат: височно-затылочные области левого полушария

Энцефалопатия Бинсвангера (подкорковая атеросклеротическая энцефалопатия) (1)

- Факторы риска: стойкая ГБ (75-90%) или гипотензия, семейный анамнез (до 40 лет)
- Анатомия: демиелинизация семиовального центра, глиоз, микрокисты, истончение сосудов
- Неровизуализационные признаки: лейкоараиозис, лакунарные инфаркты
- Развитие слабоумия - необязательно

СУБКОРТИКАЛЬНАЯ ЛЕЙКОЭНЦЕФАЛОПАТИЯ



Диффузное повышение интенсивности сигнала в субкортикальной области, лейкоареоз и множественные лакунарные кисты (режим FLAIR).

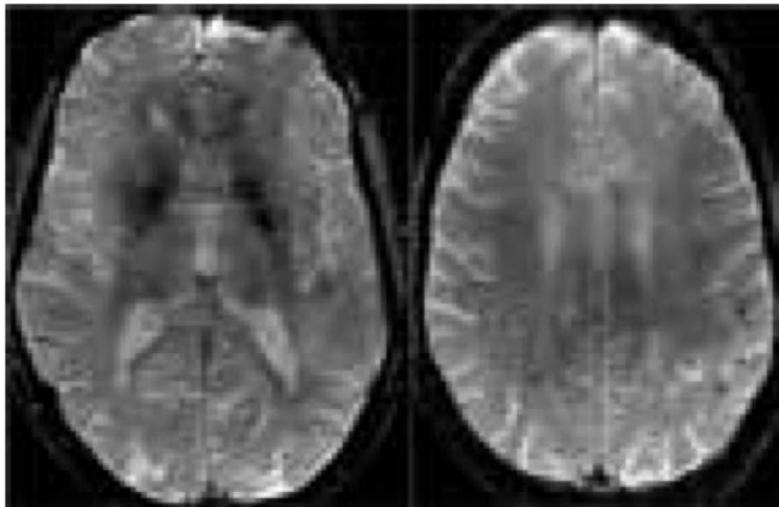
Энцефалопатия Бинсвангера (подкорковая атеросклеротическая энцефалопатия) (2)

- Неврологические симптомы: (паркинсонизм, «магнитная походка, акинезы, энурез)
- Эмоциональное недержание (в т.ч. насильственный плач)
- Интеллектуальное снижение в начале болезни (2/3 случаев)
- Аспонтанность, эйфория
- Эпилептические припадки
- Преимущественно прогрессирующее течение
- Локализация: легкое течение- подкорковая дисфункция, тяжелая - лобная

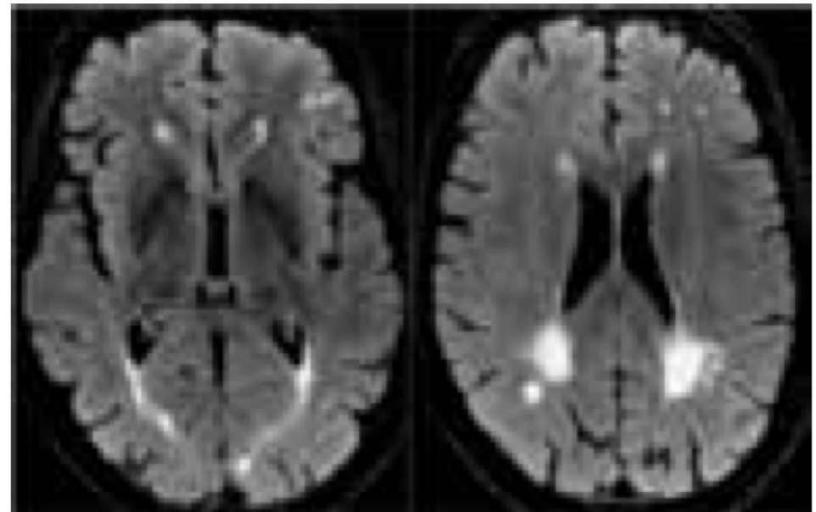
Церебральная амилоидная ангиопатия

- Преимущественное позднее начало
- Геморрагический тип (множественные геморрагии)
- Дементно-геморрагический тип (напоминает болезнь Альцгеймера)
- Дементный тип: деменция – единственный признак (напоминает энцефалопатию Бинсвангера)

ЦЕРЕБРАЛЬНАЯ АМИЛОИДНАЯ АНГИОПАТИЯ



микрокровоизлияния на МРТ в T2*
GRE



повышение интенсивности
сигнала субкортикальной
области (FLAIR)

Сенильная смешанная деменция

Впервые термин «смешанная деменция» был использован Delay et al. в 1962 г. при описании у больного сочетания сосудистого и дегенеративного поражения.

Концепция смешанной деменции распространяется как на комбинацию сосудистой деменции с болезнью Альцгеймера, так и с другими нейродегенеративными поражениями

Варианты взаимодействия патологических процессов

- сочетание выраженного сосудистого и выраженного дегенеративного поражения головного мозга, каждого из которых в отдельности достаточно для постановки диагнозов БА и СоД соответственно
- клинически манифестная БА с сопутствующей цереброваскулярной патологией независимо от вклада последней в формирование клинического синдрома деменции
- взаимодействия дегенеративного и сосудистого процесса, при этом каждый в отдельности патологический процесс не выражен в той степени, чтобы самостоятельно вызывать деменцию

**БОЛЕЗНЬ
АЛЬЦГЕЙМЕРА**

**СМЕШАННАЯ
ДЕМЕНЦИЯ**

**СОСУДИСТАЯ
ДЕМЕНЦИЯ**

**СУБКЛИНИЧЕСКАЯ
БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА**

**СМЕШАННАЯ
ДЕМЕНЦИЯ**

**СОСУДИСТАЯ
ДЕМЕНЦИЯ**

**БОЛЕЗНЬ
АЛЬЦГЕЙМЕРА**

**СМЕШАННАЯ
ДЕМЕНЦИЯ**

**ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫЕ
КОГНИТИВНЫЕ
РАССТРОЙСТВА**

Развитие от «чистой» болезни Альцгеймера к сосудистой деменции.

«чистая» болезнь Альцгеймера	Бляшки и нейрофибриллярные клубочки без сосудистой патологии
Болезнь Альцгеймера с тяжелой церебральной амилоидной ангиопатией	Дополнительные отложения амилоида в сосудах
Легкая болезнь Альцгеймера с сосудистым поражением	амилоидная ангиопатия с бляшками и клубочками
Болезнь Альцгеймера с сосудистыми очагами	Сосудистые очаги, включая микроинфаркты
«Чистая» сосудистая деменция	Только инфаркты и лейкоареоз

Лечение СЗГМ: общие принципы

- Комплексность (фармакотерапия, психотерапия, социотерапия)
- Коррекция факторов риска (ГБ, СД, дислипидемия)
- Рациональный выбор условий лечения (амбулатории, стационар)
- Воздействие на механизмы развития СЗГМ

Лечение нарушений поведения

при деменциях

- Исключение сопутствующих соматических заболеваний
- Если нет возбуждения и психотических симптомов дезинтоксикационная, витаминно-, нейропротективная терапия
- Из антипсихотиков предпочтительны средства с благоприятным спектром соматотропных эффектов (тиаприд, галоперидол, кветиапин, оланзапин, рисперидон)
- ОШИБКИ: высокие дозы транквилизаторов (выключение сознания), подмена основного заболевания фиксацией и седацией

Лечение сосудистых делириев

- Учитывать остроту состояния и наличие поражения мозга
- Предпочтительны селективные антипсихотики (галоперидол, рисперидон, кветиапин)
- Поддерживающая терапия – 2-3 месяца

Нормотензивная гидроцефалия (синдром Хакима-Адамса)



Дефиниция

Нормотензивная гидроцефалия (НТГ), или синдром Хакима - Адамса (СХА), характеризуется хроническим расстройством ликвородинамики, расширением желудочковой системы без значительного увеличения уровня внутричерепного давления (ВЧД), и клинически проявляется классической триадой симптомов: [1] нарушением походки (в результате атаксии или апраксии ходьбы, или лобной дисбазии), [2] деменцией и [3] недержанием мочи. Причина клинических проявлений НТГ до конца неизвестна. Возможно, они обусловлены растяжением волокон лучистого венца головного мозга (см. далее «патогенез»).

Этиология НТГ

В настоящее время выделяют первичную (или идиопатическую) и вторичную (или симптоматическую) НТГ. При первичной (идиопатической) НТГ болезнь развивается без видимых причин (представляют интерес данные о возможности участия генетических факторов в развитии болезни). Вторичная НТГ у взрослых может быть следствием субарахноидального и внутрижелудочкового кровоизлияния, черепно-мозговой травмы, воспалительного процесса (менингит), перинатального поражения головного мозга и мозговых оболочек, объемных интракраниальных образований (опухоли, аневризмы мозговых сосудов), аномалий развития мозга (самая частая - атрезия сильвиева водопровода), перенесенных операций на головном мозге и других ситуаций, создающих механические препятствия нормальной циркуляции церебро-спинальной жидкости (ЦСЖ). По данным современных авторов, соотношение между идиопатической и симптоматической формами составляет приблизительно 1 : 1.

Патогенез НТГ

Вероятный патогенетический механизм, лежащий в основе заболевания, - дисбаланс секреции и резорбции ЦСЖ и нарушение ликвородинамики (для справки: основным местом резорбции ЦСЖ у человека являются конвекситальные субарахноидальные пространства в области верхнего сагиттального синуса). Причиной таких явлений может быть нарушение оттока и резорбции ЦСЖ из субарахноидального пространства верхнелатеральной поверхности мозга через арахноидальные ворсины в дуральные полости мозга, являющиеся основными путями оттока венозной крови из мозга (открытая форма) или окклюзия ликворных путей в пределах желудочков (окклюзионная форма). Как следствие - происходит увеличение объема ликворного пространства (в т.ч. размеров желудочков с растяжением проводящих путей лучистого венца) с соответственным уменьшением объема мозговой ткани (обратите внимание: изменения в субарахноидальном пространстве предшествуют расширению желудочков). Пока не совсем понятно, каким образом это увеличение вызывает симптомы, характерные для НТГ, но главным механизмом считается нарушение функционирования лобных долей головного мозга. К тому же расширенные желудочки, по-видимому, механически деформируют нервные пути, связывающие головной и спинной мозг, вызывая тем самым характерные симптомы. В некоторых случаях наблюдается снижение поступления крови в головной мозг.

Клиника



Что может предотвратить деменцию?

- Избегание курения
- Регулярная физическая активность (~ 150 мин. в неделю)
- Средиземноморская диета
- Индекс массы тела < 25 кг/м²,
- Артериальное давление (без приема лекарств) ниже 120 мм рт.ст.
- Общий уровень холестерина < 200 mg/dL
- Уровень глюкозы крови < 100 mg/dL.

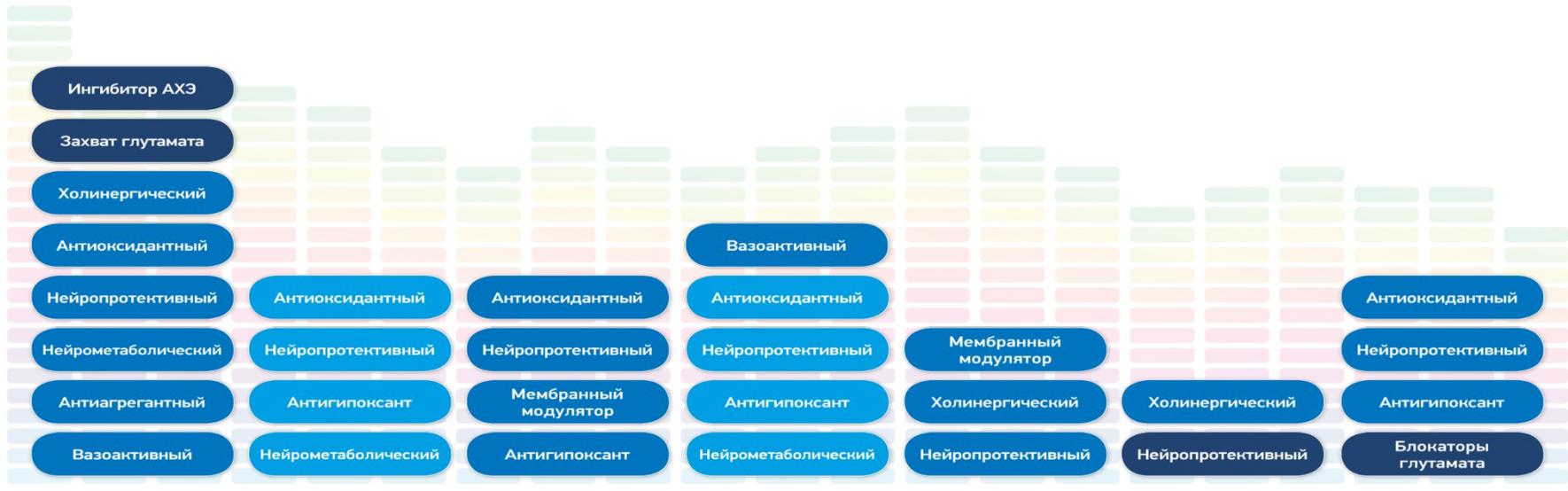
Апгрейд мозга/ “ВЫХОД ИЗ ЗОНЫ КОМФОРТА”

- Каждые два-три года начинайте чему-то учиться. Конечно, вам не обязательно поступать в институт и получать третье или даже четвертое образование. Но вы вполне можете пройти краткосрочный курс повышения квалификации или освоить совершенно новую профессию. Старая суфийская притча: "Ученик мудреет в глазах Бога, но молодеет в глазах людей!"
- Окружайте себя интересными людьми. У них вы всегда сможете поднабраться всяких полезных вещей, которые помогут вам всегда оставаться современным.
- Если вы давно не узнавали ничего нового, может быть, вы просто не искали?
- Время от времени решайте интеллектуальные задачки и проходите всевозможные предметные тесты, благо и того, и другого сейчас более чем достаточно в Интернете.
- Постоянно учите иностранные языки. Даже если вы не будете на них разговаривать и не выучите язык как следует, все равно необходимость регулярно запоминать новые слова поможет тренировать память.
- Растите не только вверх, но и вглубь! Доставайте старые учебники и периодически вспоминайте школьную и ВУЗовскую программу!
- Занимайтесь спортом! Регулярная физическая нагрузка до седых волос и после действительно спасает от слабоумия.
- Почаще тренируйте память, заставляя себя вспоминать стихи, которые когда-то знали наизусть, танцевальные па, программы, которые разучивали в институте, номера телефонов старых друзей и многое другое - все, о чем сможете вспомнить.
- Разбивайте привычки и ритуалы! Чем больше ваш следующий день будет отличаться от предыдущего, тем меньше вероятность, что вы "закоптитесь". Езьте на работу по разным улицам, откажитесь от привычки заказывать одни и те же блюда, занимайтесь тем, чего никогда раньше не умели.
- Давайте больше свободы другим и делайте как можно больше сами. Чем больше спонтанности, тем больше творчества. Чем больше творчества, тем дольше вы сохраните ум и интеллект!

Таблица 3. «Церебральный резерв»: основные составляющие

- Количество клеточных элементов и церебральных путей, а также эффективность их функционирования (в нормальных условиях – снижение риска развития деменции)
- Способность к компенсации нарушений, используя и формируя дополнительные пути и способы передачи сигнала (в условиях патологии)

СРАВНЕНИЕ ПО МЕХАНИЗМАМ ДЕЙСТВИЯ РАЗЛИЧНЫХ ПРЕПАРАТОВ¹⁻²⁷



Сермион[®]1-17, 25-27

Пирацетам¹⁸

Мексидол[®]19

Пирацетам +
Вазоактивный^{20,21}

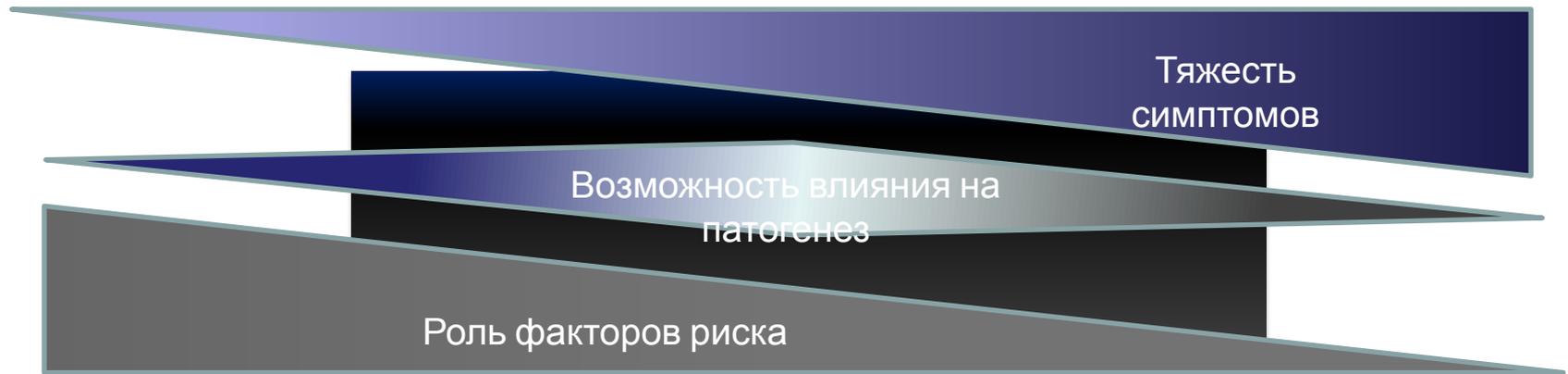
Холина
альфосцерат²²

Ингибиторы
АХЭ²³

Мемантин[®]24

1. Asai S., Zhao H., Yamashita A., Jike T., Kunimatsu T., Nagata T. et al. Nicergoline enhances glutamate re-uptake and protects against brain damage in rat global brain ischemia. Eur J Pharmacol. 1999; 383(3): 267-74. 2. Caraci F., Chisari M., Frasca G., Canonico P.L., Battaglia A., Calafiore M. et al. Nicergoline, a drug used for age-dependent cognitive impairment, protects cultured neurons against β -amyloid toxicity. Brain Res. 2005; 1047(1): 30-7. 3. Carfagna N. et al. Modulation of phosphoinositide turnover by chronic nicergoline in rat brain. Neuroscience letters. 1996; 209(3): 189-192. 4. Carfagna N., Di Clemente A., Cavanus S., Damiani D., Gema M., Salmoiraghi P., ... & Post C. (1995). Modulation of hippocampal ACh release by chronic nicergoline treatment in freely moving young and aged rats. Neuroscience letters, 197(3): 195-198. 5. Codazo-Minguez A., Bonocchi L., Wnlabl B., Post C., Wong E. H. P., Cowburn R. F., & Benatti L. (1999). Nicergoline stimulates protein kinase C mediated α -secretase processing of the amyloid precursor protein in cultured human neuroblastoma SH-SY5Y cells. Neurochemistry International. 35(4): 307-315. 6. Giardino L. et al. Neuroprotection and aging of the cholinergic system: a role for the ergoline derivative nicergoline (Sermiон®). Neuroscience. 2002; 109(3): 487-497. 7. Iliff LD, Boulay GH, Marshall J, Russell RW, Symon L. Effect of nicergoline on cerebral blood flow. J Neural Neurosurg Psychiatry. 1977 Aug 1; 40(8): 745-7. 8. McArthur R. A., Carfagna N., Barili L., Cavanus S., Cervini M. A., Fariello R., & Post C. (1997). Effects of nicergoline on age-related decrements in radial maze performance and acetylcholine levels. Brain research bulletin, 43(3): 305-311. 9. Mizuno T., Kuno R., Nitta A., Nabeshima T., Zhang G., Kawanokuchi J., ... & Suzumura A. (2005). Protective effects of nicergoline against neuronal cell death induced by activated microglia and astrocytes. Brain research, 1066(1): 78-85. 10. Nakashima T., Hattori N., Okimoto M., Yanagida J., Kohno N. Nicergoline improves dysphagia by upregulating substance P in the elderly. Medicine (Baltimore). 2011 Jul; 90(4): 279-83. 11. Nishida A., Iwata H., Kudo Y., Kobayashi T., Matsuoka Y., Kanai Y., & Endou H. (2004). Nicergoline enhances glutamate uptake via glutamate transporters in rat cortical synaptosomes. Biological and Pharmaceutical Bulletin, 27(6): 817-820. 12. Sorino M. A., Battaglia A., Pamparana F., Carfagna N., Post C., & Canonico P. L. (1999). Neuroprotective effects of nicergoline in immortalized neurons. European journal of pharmacology, 368(2): 285-290. 13. Tanaka M., Yoshida T., Okamoto K., & Hirai S. (1998). Antioxidant properties of nicergoline: inhibition of brain auto-oxidation and superoxide production of neutrophils in rats. Neuroscience letters, 248 (1): 68-72. 14. Vairetti M., Battaglia A., Carfagna N., Canonico P. L., Berté F., & Richelmi P. (2002). Antioxidant properties of MDL and MMDL, two nicergoline metabolites, during chronic administration of haloperidol. European journal of pharmacology, 453 (1): 69-73. 15. Vairetti M., Feletti F., Battaglia A., Pamparana F., Canonico P. L., Richelmi P., & Berté F. (1999). Haloperidol-induced changes in glutathione and energy metabolism: effect of nicergoline. European journal of pharmacology, 367 (1): 67-72. 16. Vairetti M., Ferrigno A., Canonico P. L., Battaglia A., Berté F., & Richelmi P. (2004). Nicergoline reverts haloperidol-induced loss of detoxifying-enzyme activity. European journal of pharmacology, 505(1), 121-125. 17. Yoshida T., Tanaka M., & Okamoto K. (2001). Inhibitory effect of nicergoline on superoxide generation by activated rat microglia measured using a simple chemiluminescence method. Neuroscience letters, 297 (1): 5-8. 18. Абдулина О. В. Пирацетам: от механизма действия к лечению когнитивных расстройств. Рус. мед. журн. 2010, 18(20): 1596-1600. 19. Воронина Т. А. Мексидол: основные нейропротекторные эффекты и механизм действия. Фарматек. 2009; 6: 28-31. 20. Инструкция по медицинскому применению препарата Фезам, одобрена МЗ РФ П/Н01252/01-290615. 21. Инструкция по медицинскому применению препарата Винторгол, одобрена МЗ РФ П/Н01935-181212. 22. Парфенов В. А. Сосудистые когнитивные расстройства. Применение холина альфосцерата. Невроле. 2013; (2): 3-9. 23. Левин О. С. Принципы современной терапии деменции. Рус. мед. журн. 2007; 15(24): 1772-1773. 24. Бажар Г.А., Бажар Ю.В. Мемантин: возможности и перспективы применения в психиатрии (обзор современных данных). Психиатрия и психофармакотерапия. 2016; 18 (4): 42-51. 25. Инструкция по медицинскому применению препарата Сермион®, одобрена МЗ РФ П/Н011253/02-180110. 26. Инструкция по медицинскому применению препарата Сермион®, одобрена МЗ РФ П/Н011253/01-021013. 27. Инструкция по медицинскому применению препарата Сермион®, одобрена МЗ РФ П/Н012181/01-061115

Цели лечения определяются сочетанием значения факторов риска, активности и обратимости патогенетических процессов и тяжести симптомов



Норма	Очень легкая / легкая / умеренная		Деменции
	Когнитивная дисфункция		
1. Коррекция факторов риска	1. Коррекция факторов риска 2. Влияние на патогенез 3. Влияние на симптомы	1. Влияние на патогенез 2. Влияние на симптомы 3. Коррекция факторов риска	1. Влияние на симптомы 2. Замедлить утрату функций

Адекватность терапии – общие принципы

- Останавливается ли патологический процесс?
- Сколько нужно времени на реализацию воздействия на мишени?
- Хроническая терапия – чем дольше, тем лучше. (Не менее 6 месяцев).
- Дозы должны быть оптимальные
- Нет необходимости менять терапию – это частая ошибка

МИШЕНИ ДЛЯ ФАРМАКОТЕРАПИИ ПРИ ДЕМЕНЦИИ¹



1. Junior N.B.A. et al. Pathophysiology of Cerebral Ischemia. Global Journal of Animal Scientific Research. 2014; 2(1): 64--71.

Цели лечения деменции

- Предупреждение прогрессирования
- Сохранение привычного образа жизни больных
- Поддержание социальной активности,
- Коррекция психотических и поведенческих расстройств

ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНО – амбулаторно,
стационар – при спутанности и психозах

Превентивная терапия: своевременное предотвращение прогрессирования заболевания до развития деменции



Нейропротективное действие Реминила

- ингибирование депонирования β -амилоида - предотвращение формирования амилоидных бляшек
- снижение токсического действия β -амилоида
- защита нейронов от апоптоза, индуцированного амилоидными бляшками за счет экспрессии белков с антиапоптотическим действием
- улучшение собственно метаболизма нейронов
- антиоксидантное действие в условиях гипоксии
- Противовоспалительное действие – снижение выработки провоспалительных цитокинов

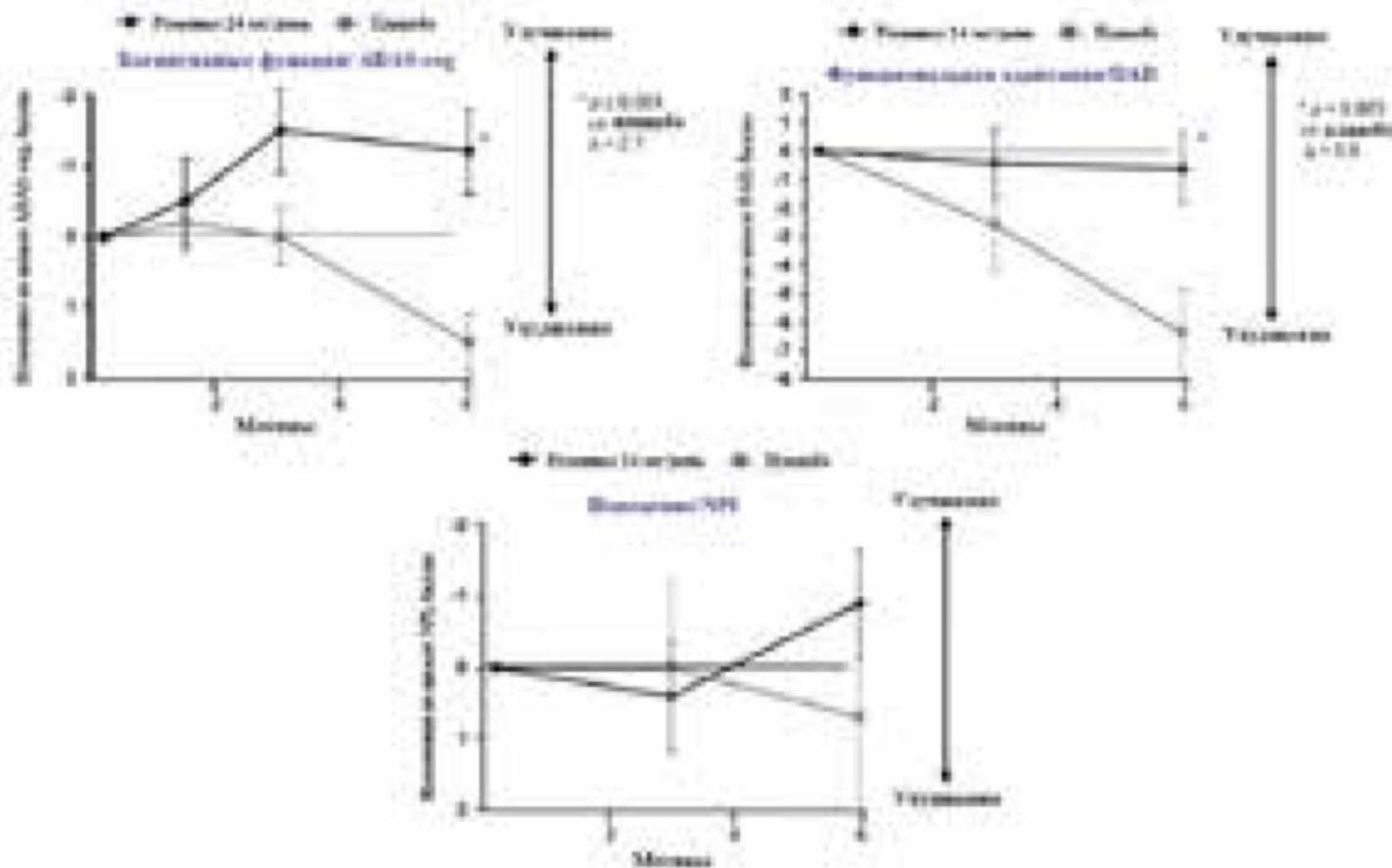
Доказанная эффективность галантамина при смешанной деменции^{1,2}

GAL-INT-6: Реминил® при БА с ЦВР в течение 6 месяцев

188-Реминил®

97-плацебо

N = 285



1. Bullock R et al // Dement Geriatr Cogn Disord. 2004;17(1-2):29-34.

2. Erkinjuntti T. et al. // J Psychopharmacol. 2008 Sep;22(7):761-8.

Мета-анализ по Болезни Альцгеймера (Gauthier S., 2015)

- Мета-анализ включил в себя 6 рандомизированных двойных слепых исследований (772 пациентов).
- Доза 30 мл 5 дн./нед. x 4 недели
- Положительное влияние на когнитивные функции (ADAS-cog, ADAS-cog+, MMSE, ZVT).
- Улучшение общего клинического состояния (CIBIC+, CGI).
- Оказывает общее положительное влияние (комбинированный эффект = когнитивная функция + общее клиническое улучшение)
- Подтвердил безопасность применения Церебролизина.
- NNT = 3; NNH = 501

Dementia
and Geriatric
Cognitive Disorders

Dement Geriatr Cogn Disord 2015;39:340–355
DOI: 10.1159/000377972
Accepted after revision: January 1, 2015
Published online: March 26, 2015

© 2015 S. Karger AG, Basel
1420-0002/15/0339-0340\$39.50/0
www.karger.com/dem

Karger
Open Access

This is an Open Access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 3.0 Unported license (CC BY-NC) (www.karger.com/OA-license), applicable to the online version of the article only. Distribution permitted for non-commercial purposes only.

Review Article

Cerebrolysin in Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Clinical Trials

Serge Gauthier^a · Jefferson Voltaire Proaño^b · Jianping Jia^c · Lutz Froelich^d · Johannes Christophe Vester^e · Edith Doppler^f

^aMcGill Center for Studies in Aging, Montreal, Que., Canada; ^bNational Disease Medical Research Unit, Instituto Mexicano del Seguro Social, Tlaxcoapan, México; ^cDepartment of Neurology, Xuan Wu Hospital of the Capital Medical University, Beijing, China; ^dDepartment of Geriatric Psychiatry, Central Institute of Mental Health, Medical Faculty Mannheim, University of Heidelberg, Mannheim, and ^eIdv Data Analysis and Study Planning, Department of Biometry and Clinical Research, Krallring, Germany; ^fEVER Neuro Pharma GmbH, Unterach, Austria

Key Words
Cerebrolysin · Mild-to-moderate Alzheimer's disease · Randomized controlled clinical trials · Brain · Drug therapy · Geriatrics · Mental disorders · Neurology · Nervous system · Pharmacology · Therapeutics

Abstract
Objective: The aim of this study was to provide a systematic and quantitative summary of benefit and risk of Cerebrolysin in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease (AD) and to avoid major deficiencies of an earlier meta-analysis. *Design:* This is a meta-analysis of randomized double-blind placebo-controlled clinical trials. *Data Sources:* Trials were identified with the help of PubMed, the Cochrane Dementia Group database, the Center for Collaborative Neurosciences, and references from reviews; no language restrictions were applied. *Study Selection:* All randomized double-blind placebo-controlled studies on 30 ml/day of Cerebrolysin in mild-to-moderate AD were included. *Results:* There were 6 eligible randomized controlled trials comparing Cerebrolysin with placebo. For all studies, either individual patient data and/or published data (aggregate data) were available. Analyses were based on the odds ratio (OR) for dichotomized global clinical change and for safety criteria, on the standardized mean difference (SMD) for pooling of cognitive function, and on the Mann-Whitney statistic (MW) for multivariate analysis of 'global benefit' (combined effect of global clinical change and cognitive function). Cerebrolysin was significantly more effective than placebo at 4 weeks regarding cognitive function (4 weeks: SMD -0.40 points; 95% CI -0.66 to -0.13; p = 0.0031; 6 months: SMD -0.37 points; 95% CI -0.90 to 0.16; p = 0.1710), at 4 weeks and 6 months regarding global clinical change (4 weeks: OR 3.32; 95% CI 1.20–9.21; p = 0.0212; 6

Dr. Serge Gauthier
McGill Center for Studies in Aging
6825 LaSalle Boulevard
Montreal, QC H4H 1R3 (Canada)
E-Mail: serge.gauthier@mcgill.ca

KARGER 125

Прогноз

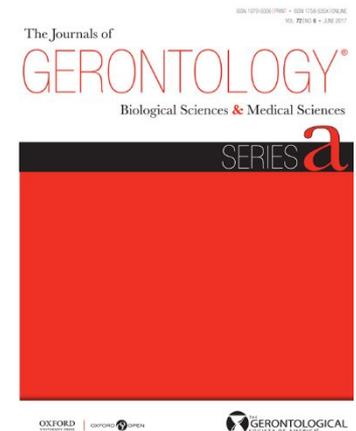
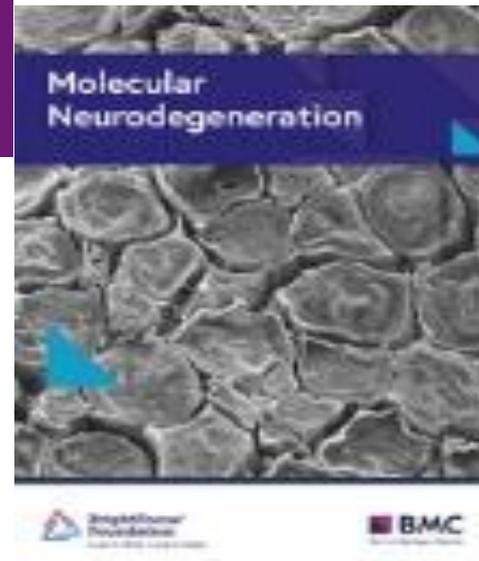
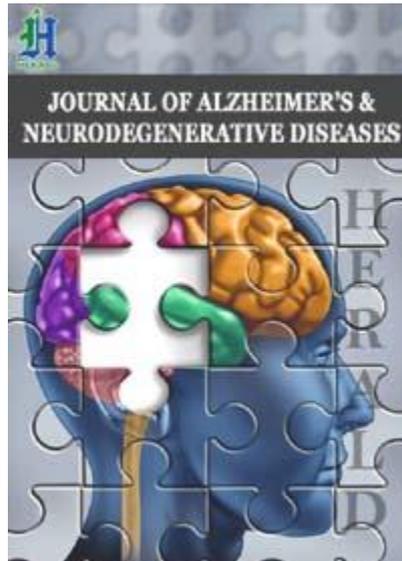
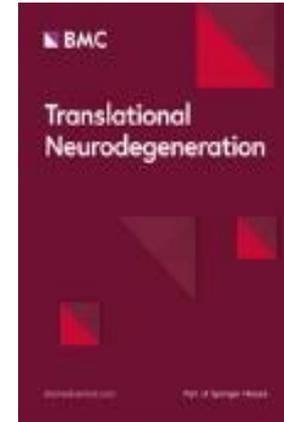
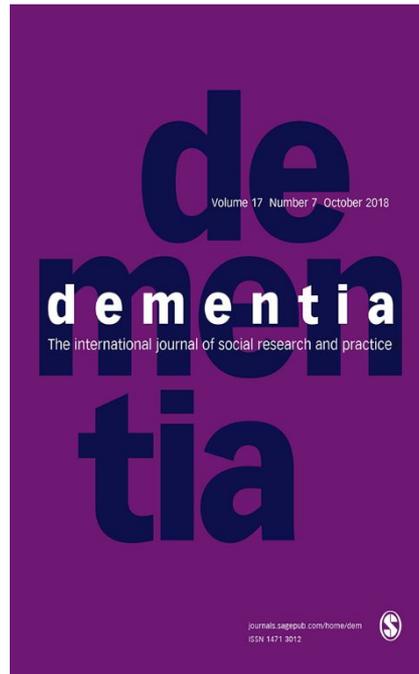
Даже применение патогенетической терапии не способно остановить прогрессирование БА и со временем развивается тяжелая деменция.

- Темпы прогрессирования существенно разнятся между пациентами;
- Первые симптомы болезни и стадию тяжелой деменции разделяет около 10 лет;
- Более быстрое прогрессирование можно ожидать при наличии следующих признаков:
 - возраст начала болезни ранее 60 лет;
 - очаговые нарушения корковых функций (афазия, апраксия, агнозия);
 - раннее проявление лобных и зрительно-пространственных нарушений;
 - экстрапирамидные симптомы и миоклонии;
 - депрессия, психотические, поведенческие расстройства

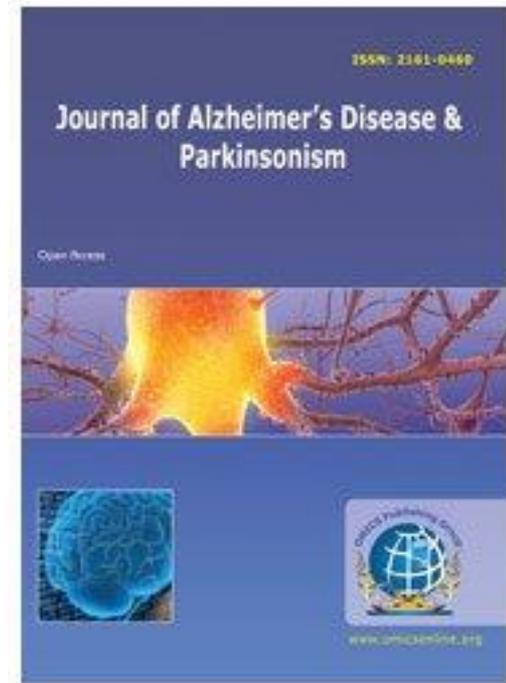
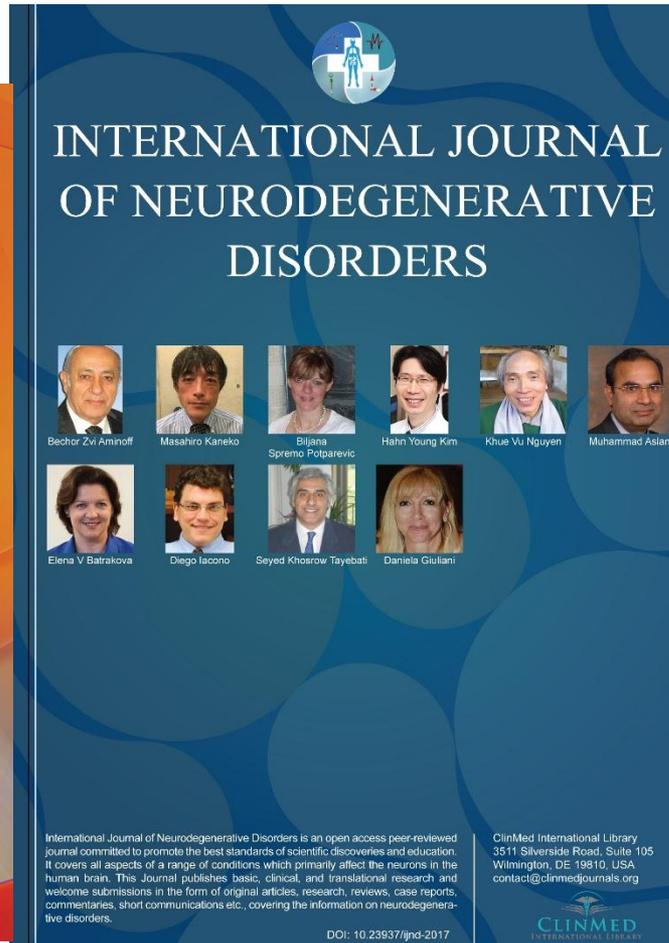
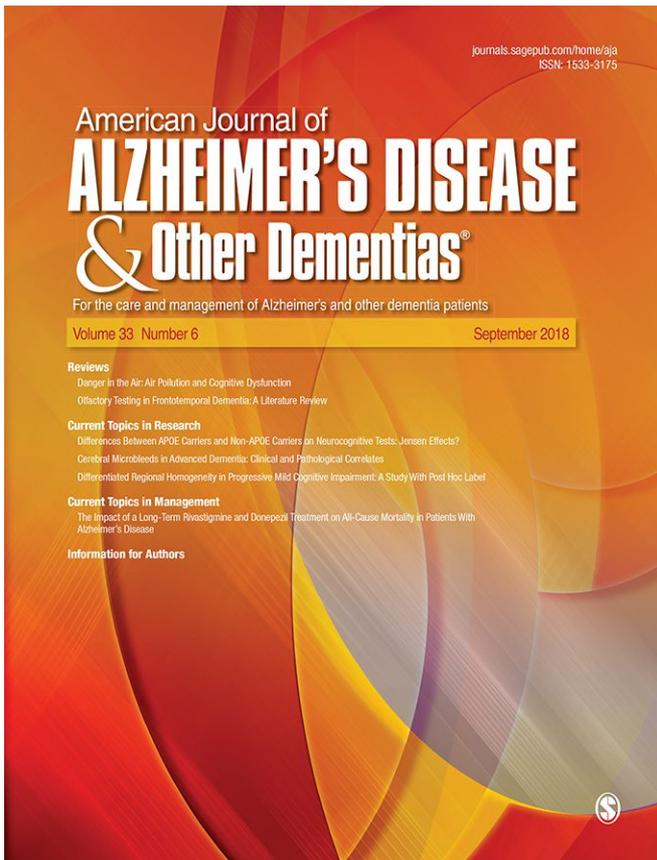
Прогноз

- У пациентов с высоким уровнем образования и высоким преморбидным уровнем интеллекта может наблюдаться более быстрое когнитивное снижение.
- Что связано с тем, что предшествовавшие стадии заболевания протекали более скрыто благодаря более значительному когнитивному резерву.
- В среднем от момента появления первых симптомов до летального исхода проходит 8-10 лет, а от момента установления диагноза – 4-5 лет.
- Более быстрое наступление летального исхода отмечается в пожилом возрасте, у мужчин, у пациентов с более выраженными поведенческими нарушениями, более выраженной деменцией, наличием психотических нарушений.

Рекомендуемая литература 1



Рекомендуемая литература 2



Спасибо за внимание и берегите ваш мозг

