

# Профилактика и лечение КОГНИТИВНОГО СНИЖЕНИЯ

Южно-Уральский государственный медицинский  
университет

Кафедра нервных болезней

доцент, к.м.н. Маркова В.В.

# Дисциркуляторная энцефалопатия— болезнь мелких сосудов

– хроническая прогрессирующая форма цереброваскулярной патологии, связанная с многоочаговым или диффузным поражением мозга, которое проявляется комплексом неврологических и нейропсихологических нарушений.

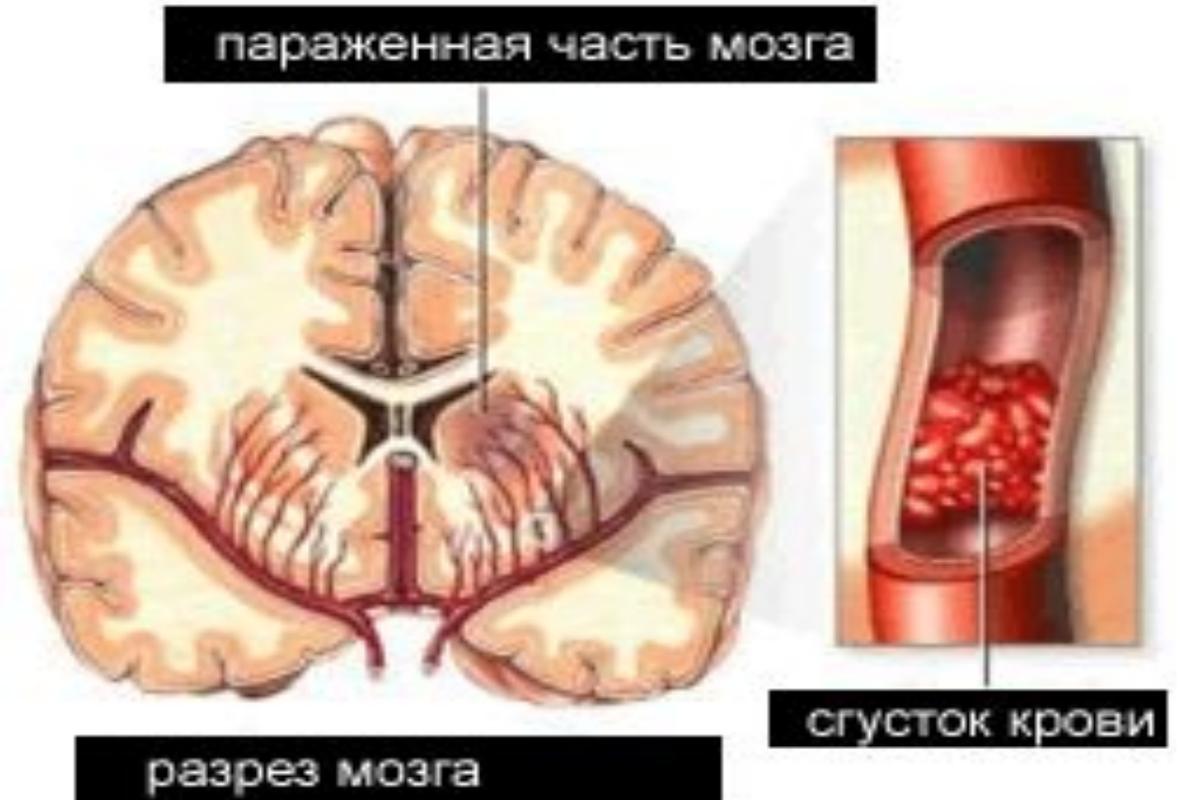
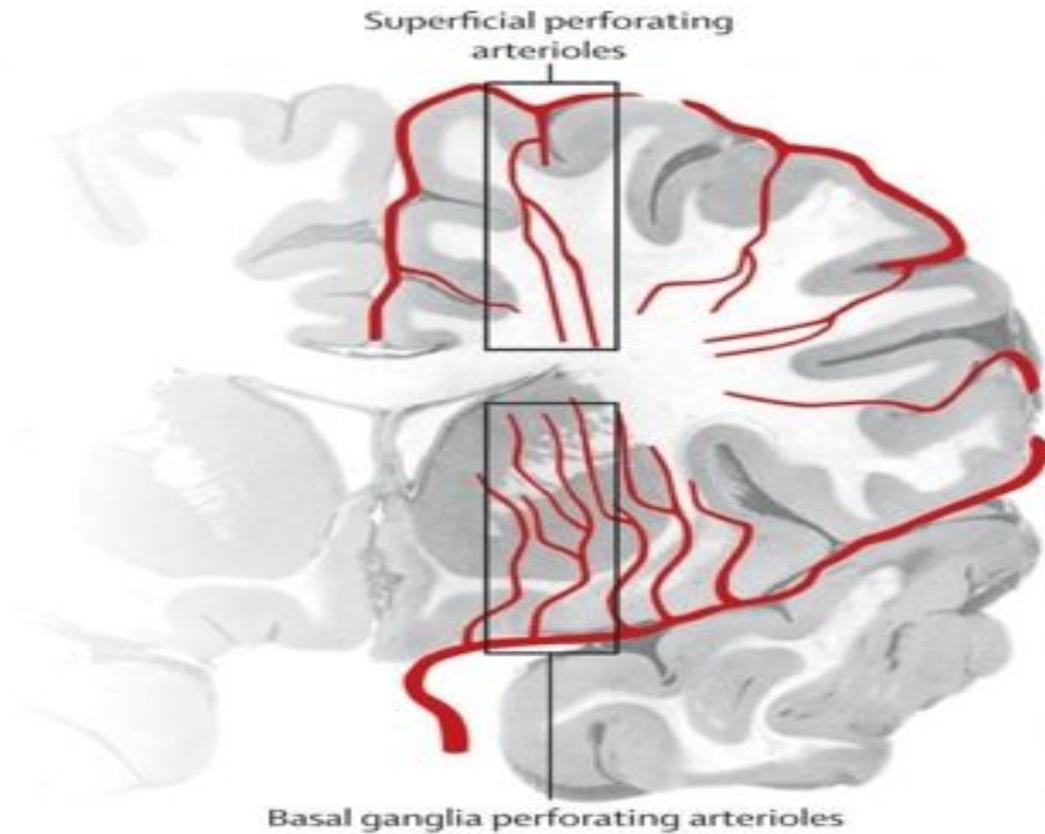
Термин предложен Г.А.Максудовым и В.М.Коганом более 50 лет назад.

## **Основные причины:**

артериальная гипертензия, сахарный диабет.

Другие причины: наследственные ангиопатии (ЦАДАСИЛ), васкулиты, артериальная гипотензия, нарушение венозного оттока, повышение вязкости крови, сердечная недостаточность.

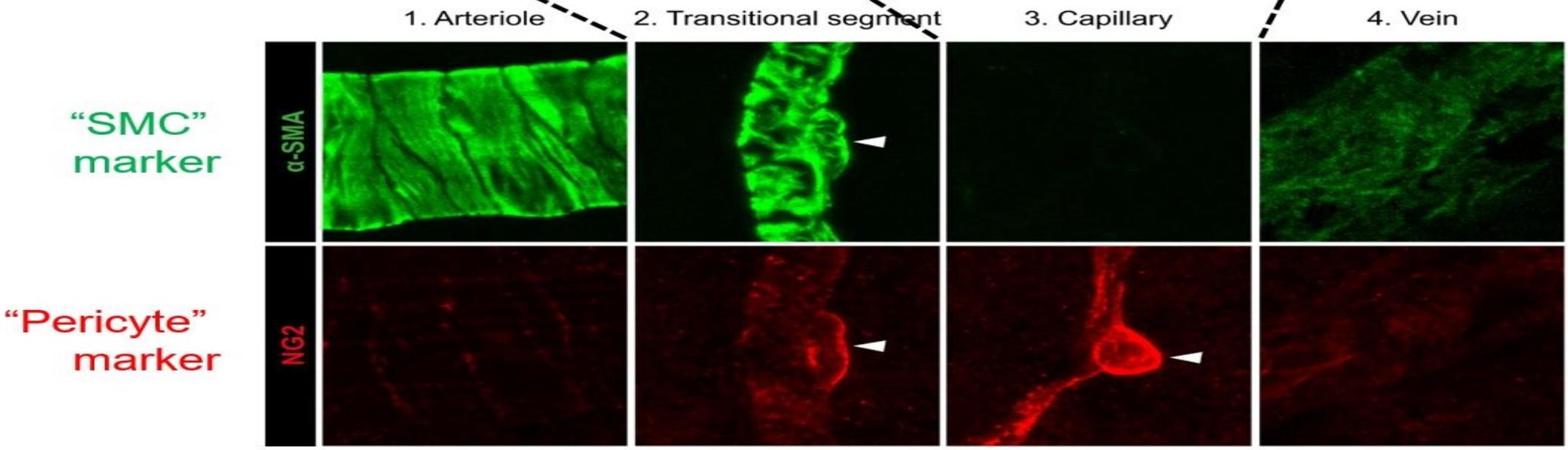
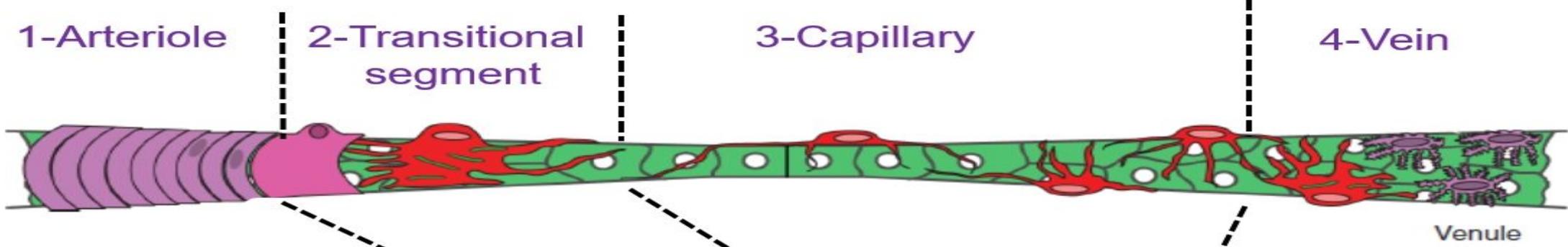
# Болезни мелких сосудов – это повреждение пенетрирующих артерий и их дистального русла



# Функциональная специфичность сосудов головного мозга

1. Учитывая возможность дневной флюктуации кровяного давления, **головной мозг имеет ауторегуляцию**. Способность гладкомышечных клеток к констрикции в ответ на повышение трансмурального давления (миогенная реакция) играет огромную роль в этом механизме.
2. **Функциональная гиперемия головного мозга** – усиление перфузии активных участков мозга.
3. Ограничение возможности входа в мозг потенциально нейротоксичных веществ и компонентов плазмы и контроль химического состава обеспечивает **гематоэнцефалический барьер**.
4. Очищение от метаболических отходов и потенциально вредных молекул обеспечивает **глимфатическая система**.

**Мозговые сосуды: количество гладкомышечных клеток (красные) уменьшается от артерий к капиллярам, а количество перицитов (зеленые) возрастает**  
**SMC – smooth muscle cells**



From Hartmann et al. Neurophotonics 2015

Ratelade et al. Circulation 2020

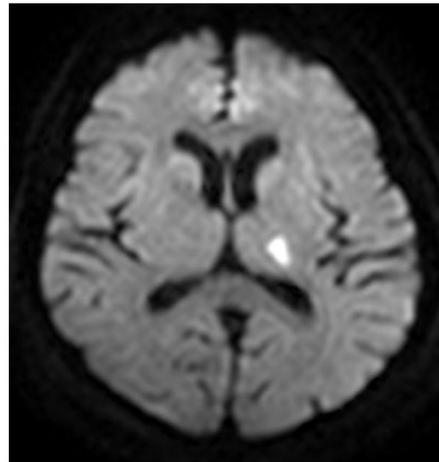
# Новые взгляды на сосудистое когнитивное снижение при болезнях мелких сосудов

1. **Первичный дефект нейронов** при генетических заболеваниях мелких сосудов и ранний дефицит мозгового кровотока, CADASIL – генетическая парадигма сосудистой деменции.
2. Большая **роль перицитов** в интеграции **гематоэнцефалического барьера**.
3. Основополагающий эффект возраста на функционирование **глимфатической системы** как системы вывода отходов метаболизма и потенциально опасных молекул.
4. **Фрагментация мышечных клеток** в мозговых сосудах объясняет возникновение кровоизлияний при сосудистой деменции.
5. Патогенетическая роль **изменений микроваскулярного экстрацеллюлярного матрикса**.

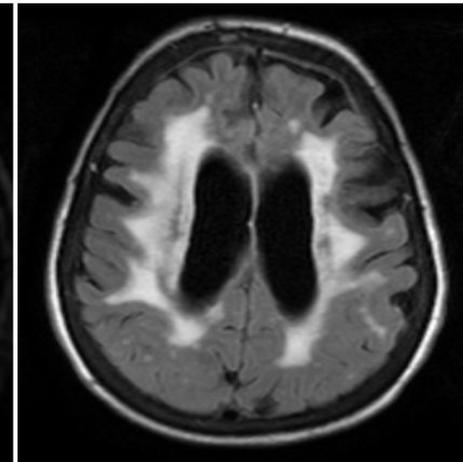
# Морфологические изменения головного мозга при болезни мелких сосудов

1. Изменения белого вещества, связанные с возрастом – лейкоареоз.
2. Множественные лакунарные инфаркты.
3. Микрокровоизлияния.
4. Церебральная атрофия
5. Расширение периваскулярных пространств.

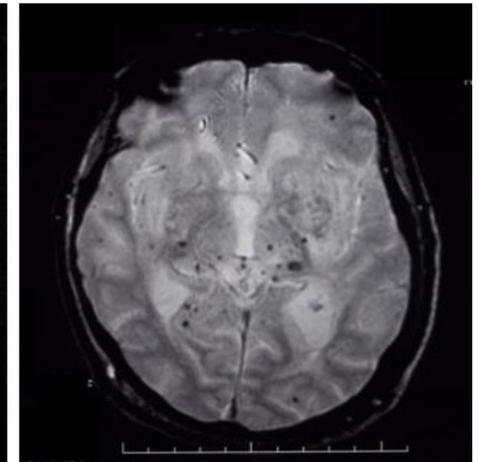
## Small vessel disease



Lacunar infarct

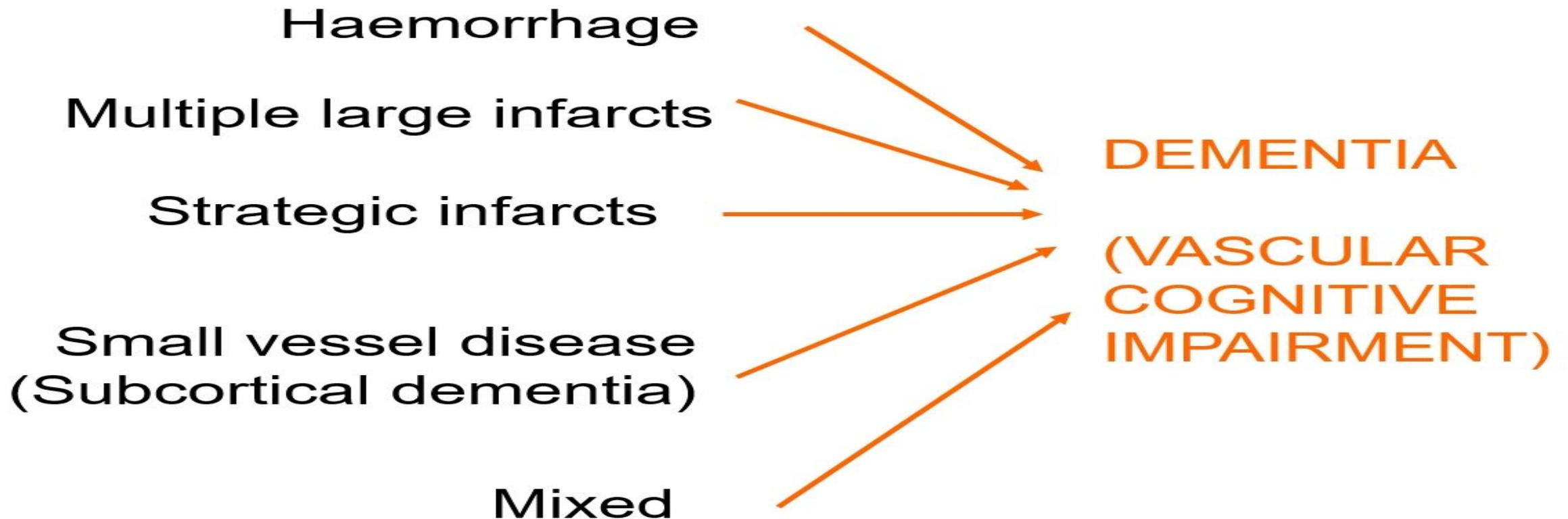


Leukoaraiosis  
(white matter hyperintensities)



Cerebral microbleeds

# Каким образом цереброваскулярные болезни приводят к деменции?



# Стадии когнитивного снижения

Доклиническая или субъективное  
когнитивное снижение

Умеренные когнитивные нарушения

Деменция

Jack C.R. Jr. et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia* 2018; 14: 535-562.

DOI: 10.1016/j.jalz.2018.02.018

**Профилактика  
Превентивные и  
модифицирующие стратегии**

# Сосудистые факторы

# Лечение артериальной гипертензии

Главное - лечение артериальной гипертензии середины жизни.

В позднем возрасте нет прямой корреляции с уровнем давления.

При типичном развитии деменции вес снижается приблизительно за 10 лет до постановки диагноза, а артериальное давление - за 5 лет.

# Антигипертензивные препараты и риск развития деменции и болезни Альцгеймера

Метаанализ наблюдательных исследований, опубликованных в период с 1 января 1980 года по 1 января 2019 года.

Исследовано влияние

- ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента,
- блокаторов рецепторов ангиотензина II,
- β-блокаторов,
- блокаторов кальциевых каналов
- диуретиков.

**Среди людей с артериальной гипертонией использование любого АГП, эффективно снижающего артериальное давление, может снизить риск развития деменции.**

Ding J. et al. Antihypertensive medications and risk for incident dementia and Alzheimer's disease: a meta-analysis of individual participant data from prospective cohort studies. *The Lancet Neurology*. 2020; 19 (1): 61-70. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30393-X.

# Борьба с ожирением и высоким холестерином

Борьба с ожирением и высоким холестерином необходима в середине жизни.

Все сосудистые и метаболические факторы в среднем возрасте (40-65 лет) увеличивают риск любой деменции, а в позднем возрасте (больше 75) – нет прямой зависимости.

Jackie Bosch et al. Effects of blood pressure and lipid lowering on cognition. *Neurology*. 2019; 92 (13): e1435-e1446. DOI: 10.1212/WNL.00000000000007174

# Влияние избыточной массы тела

Более высокие уровни всех показателей ожирения связаны с меньшим объемом серого вещества.

Сочетание общего ожирения (ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>) и центрального ожирения (объем талии разделить на объем бедер:  $> 0,85$  для женщин,  $> 0,90$  для мужчин) связано с самым низким объемом серого вещества по сравнению с таковым у людей без лишнего веса. Особенно у мужчин.

Hamer M., Batty, G.D. Association of body mass index and waist-to-hip ratio with brain structure. *Neurology*. 2019; 92 (6): e594-e600. DOI: 10.1212/WNL.0000000000006879.

Peters R. et al. Trajectory of blood pressure, body mass index, cholesterol and incident dementia: a systematic review. *The British Journal of Psychiatry*. 2019; 216 (1): 16-28. DOI: 10.1192/bjp.2019.156.

# Лечение сахарного диабета

В среднем возрасте (40-65 лет) и позднее повышает риск не только сосудистой деменции, но и болезни Альцгеймера на 50%.

У людей с высоким уровнем образования негативное влияние сахарного диабета 2 типа ниже.

При СД2 средняя амплитуда гликемических колебаний отрицательно коррелирует с оценками теста вербальной продуктивности. Чем выше амплитуда колебаний уровня глюкозы, тем ниже связность в нейронной сети левой медиальной префронтальной коры.

Moran C. et al. Type 2 diabetes mellitus, brain atrophy, and cognitive decline. *Neurology*. 2019; 92 (8): e823-e830. DOI: 10.1212/WNL.0000000000006955.

Xia W. et al. Glucose Fluctuations Are Linked to Disrupted Brain Functional Architecture and Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2020; 74 (2): 603-613. DOI: 10.3233/JAD-191217.

# Влияние антидиабетических средств на риск деменции

У пациентов с диабетом 2 типа, получавших лечение ингибиторами DPP-4 (ингибитор дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4)- ситаглиптин (янувия)), был отмечен самый низкий риск развития деменции. Далее следуют метформин и тиазолидиндион.

Лечение инсулином было связано с самым высоким риском.

Zhou J.-B. et al. Impact of anti-diabetic agents on dementia risk: A Bayesian network meta-analysis. *Metabolism*. 2020; 109: 164265, в печати. DOI: 10.1016/j.metabol.2020.154265.

# Эмоциональные расстройства

# Депрессия

При наличии четырех эпизодов депрессии в молодом и среднем возрасте риск деменции возрастает в два раза, 5 и более – более чем в 3 раза.

# Роль апатии и депрессии в прогнозе развития болезни Альцгеймера при умеренных когнитивных нарушениях

Исследование Национального координационного центра по борьбе с болезнью Альцгеймера 2019

4932 участника

Сопоставлялся риск развития болезни Альцгеймера у пациентов с УКР

- только с апатией,
- только с депрессией,
- с одновременными апатией и депрессией,
- без психоневрологических симптомов.

**Выводы:**

**1) апатия значительно сильнее, чем депрессия, увеличивает вероятность перехода от УКР к БА,**

**2) комбинация апатии и депрессии повышает этот риск еще сильнее.**

Ruthirakuhan M. et al. The roles of apathy and depression in predicting Alzheimer's disease: a longitudinal analysis in older adults with mild cognitive impairment. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2019; 27 (8): 873-882. DOI: 10.1016/j.jagp.2019.02.003.

# Систематический обзор возможных неблагоприятных последствий для здоровья, связанных с использованием антидепрессантов

Обзор данных 45 метаанализов

**Выводы делились на пять групп: убедительные, весьма внушительные, наводящие на размышления, слабые или незначимые.**

Из описанных 120 возможных неблагоприятных последствий только 74 (61,7%) имели достоверность.

**Убедительные доказательства** были получены в отношении связи между использованием антидепрессантов и

- риском попытки самоубийства среди детей и подростков,
- расстройствами аутистического спектра с воздействием антидепрессанта до и во время беременности,
- преждевременных родов
- низкими показателями по шкале Апгар.

# Систематический обзор возможных неблагоприятных последствий для здоровья, связанных с использованием антидепрессантов

Ни один из этих побочных эффектов не был подтвержден после коррекции результатов с учетом смещения показаний.

Вывод: большинство предполагаемых неблагоприятных последствий для здоровья, связанных с использованием антидепрессантов, не могут быть подтверждены убедительными доказательствами, а те, что подтверждены утрачивают убедительность после коррекции с учетом смещения показаний.

Применение антидепрессантов безопасно.

Обзор не позволяет определить какие-либо абсолютные противопоказания к назначению антидепрессантов.

Образ жизни

# Физическая активность

Регулярная физическая активность **даже низкой интенсивности** (гуляние) снижает риск деменции на 40%

Влияние аэробных упражнений на когнитивные функции более выражено по мере увеличения возраста.

Увеличение толщины коры позволяет предположить, что аэробные упражнения способствуют здоровью мозга у людей в возрасте от 20 лет.

Stern Y. Effect of aerobic exercise on cognition in younger adults. A randomized clinical trial. *Neurology*. 2019; 92 (9): e905-e916. DOI: 10.1212/WNL.0000000000007003.

# Систематический обзор литературы и метаанализ профилактических мероприятий для здорового когнитивного старения в пожилом возрасте

Включены 43 рандомизированных клинических исследования.

У здоровых пожилых людей улучшение в когнитивной сфере с **БОЛЬШЕЙ вероятностью** связаны с участием в мероприятиях по физической активности.

Физическая активность в большей степени способствует улучшению зрительно-пространственных способностей.

Eleftheria Vaportzis, Malwina A. Niechcial, Alan J. Gow. A Systematic Literature Review and Meta-analysis of Real-World Interventions for Cognitive Ageing in Healthy Older Adults. *Ageing Research Reviews*. 2019; 50: 110-130. DOI: 10.1016/j.arr.2019.01.006.

# Ведение пациентов с умеренными КОГНИТИВНЫМИ нарушениями

## Физическая активность

«Выписать рецепт»:

40-60 минут ходьбы в день,

45 минут плавания в неделю,

«лесотерапия» по выходным.

Stern Y. Effect of aerobic exercise on cognition in younger adults. A randomized clinical trial. *Neurology*. 2019; 92 (9): e905-e916. DOI: 10.1212/WNL.0000000000007003.

# Образование

Высокое образование в раннем возрасте защищает от деменции в позднем возрасте.

Высокое образование вообще и сложная работа защищают от деменции.

Когнитивная активность и мыслительное стимулирование (кроссворды, игры), социальная вовлеченность защищают от деменции.

Даже при наличии гена APO E4

**Но высокий уровень образования не влияет на скорость когнитивного снижения, если оно уже началось.**

Robert S. Wilson et al. Education and cognitive reserve in old age. *Neurology*. 2019; 92 (10): e1041-e1050. DOI: 10.1212/WNL.00000000000007036

# Модифицируемые предикторы обратимости умеренных когнитивных расстройств

396 пожилых амбулаторных пациентов старше 65 лет  
были разбиты на две группы:

- пациенты с обратимыми УКР, вернулись к норме через 6 месяцев - **51,0%**
- пациенты с необратимыми УКР.

В обеих группах оценивался **образ жизни**.

Hiroyuki Shimada et al. Reversible predictors of reversion from mild cognitive impairment to normal cognition: a 4-year longitudinal study. *Alzheimer's Research & Therapy*. 2019; 11: 24. DOI: 10.1186/s13195-019-0480-5

# Модифицируемые предикторы обратимости умеренных когнитивных расстройств

Наилучшие результаты показали пациенты, которые

- читали книги или газеты (54%),
- водили машину (увеличение шансов возврата к норме на 50%),
- активно участвовали в мероприятиях по месту жительства (22%),
- занимались садоводством (14%),
- использовали карту для путешествия по незнакомым местам (12%),
- ходили на различные занятия (10%),
- имели хобби или занимались спортом (9%).

**Вывод:** образ жизни может играть важную роль в возвращении к норме у пожилых людей с УКР.

Hiroyuki Shimada et al. Reversible predictors of reversion from mild cognitive impairment to normal cognition: a 4-year longitudinal study. *Alzheimer's Research & Therapy*. 2019; 11: 24. DOI: 10.1186/s13195-019-0480-5

# Количество и качество ментальной активности и риск развития умеренных когнитивных расстройств

Клиника Майо. Проспективное когортное исследование, 2000 человек в возрасте от 70 лет, без жалоб в когнитивной сфере.

Цель: связаны ли продолжительность, количество и частота упражнений, стимулирующих ментальную активность в среднем и позднем возрасте, с риском возникновения умеренных когнитивных расстройств (УКР).

В течение 5,0 лет.

**Выполнения пяти видов умственной активности**

**1) чтение книг, 2) использование компьютера,**

**3) социальная активность, 4) игры, 5) рукоделие.**

Krell-Roesch J. Quantity and quality of mental activities and the risk of incident mild cognitive impairment. *Neurology*. 2019; 93 (6): e548-e558. DOI: 10.1212/WNL.0000000000007897.

# Количество и качество ментальной активности и риск развития умеренных когнитивных расстройств

Снижение риска развития УКР:

Руководение:

- 1) только при занятиях в позднем возрасте (снижение риска на 42%),
- 2) только сложные виды.

Использование компьютера полезно независимо от возраста

использование в среднем возрасте – на 48%,

использование в позднем возрасте – на 30%,

использование в среднем и позднем возрасте – на 37%.

# Количество и качество ментальной активности и риск развития умеренных когнитивных расстройств

Вовлечение в социальную активность или игра в игры как в среднем, так и в пожилом возрасте (в обоих случаях снижение риска на 20%).

Влияло количество видов занятий в пожилом возрасте:

любые 2 вида – снижение риска на 28%,

любые 3 – снижение риска на 45%,

любые 4 – снижение риска на 56%,

все 5 – снижение риска на 43%.

# Курение

Курение повышает риск деменции на 50-80%, даже пассивное курение.

Риск деменции для курящих выше на 33%, по сравнению с никогда не курившими.

Для отказавшихся от курения менее чем за 9 лет риск выше на 24%.

Отказ от курения за 9 или более лет не повышает риск деменции по сравнению с никогда не курившими.

**Вывод:** важность отказа от курения в раннем среднем возрасте для снижения риска развития деменции.

# MIND - Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay

## Сочетание средиземноморской диеты (Mediterranean diet) и диеты DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) против

### 10 полезных продуктов

- 1) цельнозерновые продукты - хлеб из цельнозерновой муки и большинство каш, сделанных из цельного зерна – геркулес, овсянка, бурый рис, гречка, три порции в неделю
- 2) зеленые листовые салаты и капуста всех видов
- 3) другие овощи, как свежие, так и приготовленные
- 4) орехи
- 5) бобовые: фасоль, чечевица, чередовать через день
- 6) ягоды, можно- замороженные, но только не варенье
- 7) рыба, лучше – жирная, не реже одного раза в неделю
- 8) курица или индейка, два раза в неделю
- 9) оливковое масло
- 10) красное вино, 1 бокал в день

# MIND - Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay

Сочетание средиземноморской диеты (Mediterranean diet) и диеты DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) против **гипертонии**  
**5 вредных продуктов**

- 1) красное мясо- не более 500 г в неделю
- 2) жареное
- 3) любые сыры, не чаще одного раза в неделю
- 4) сливочное масло, не более столовой ложки в день
- 5) сладости: выпечка, десерты, молочные продукты с добавлением сахара.

# MIND - Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay

## Сочетание средиземноморской диеты (Mediterranean diet) и диеты DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) против гипертонии

- снижение калорийности питания
- ограничение молока или отказ от него, лактоза –один из самых не полезных продуктов, способствующих старению мозга
- употребление не менее 2 литров пресной воды ежедневно

У более пожилых людей эффект диеты выше.

Эффект оценивается у людей без депрессии.

Moufidath Adjibade et al. Prospective association between adherence to the MIND diet and subjective memory complaints in the French NutriNet-Santé cohort. *Journal of Neurology*. 2019; 266 (4): 942-952. DOI: 10.1007/s00415-019-09218-y

## О пользе витаминов

Нарушение статуса метилирования (отношения метионина к гомоцистеину) - изменяемый фактор риска структурных изменений мозга и деменции.

Исследование статуса метилирования и скорости уменьшения общего объема ткани мозга в течение 6 лет.

Повышенный базовый уровень общего гомоцистеина в сыворотке был связан с повышенным риском деменции и болезни Альцгеймера в течение 6 лет на 60%.

У лиц, которые потребляли витаминные добавки, по сравнению с теми, кто этого не делал

- отношение метионина к гомоцистеину было выше (метионина больше, чем гомоцистеина)
- регистрировалось снижение скорости потери общего объема мозговой ткани,
- снижался риск всех деменций в 2 раза

# О вреде транс жиров (маргарин, чипсы, попкорн...)

Исследование связи между уровнями элаидиновой кислоты в сыворотке (как объективного биомаркера промышленного трансжира) и деменцией.

1628 японцев в возрасте от 60 лет без деменции прошли скрининг в 2002–2003 годах, а затем наблюдались до ноября 2012 года (в среднем 10,3 года).

За время наблюдения 377 участникам была диагностирована деменция (в том числе 247 – болезнь Альцгеймера, 102 – сосудистая деменция).

Более высокие уровни элаидиновой кислоты в сыворотке были в значительной степени связаны с повышенным риском развития деменции в целом и болезни Альцгеймера.

Не было обнаружено существенных связей между уровнями элаидиновой кислоты в сыворотке и сосудистой деменцией.

# О пользе кофе

Хлорогеновая кислота — сложный эфир кофейной кислоты

Улучшает работу внимания у людей без когнитивных нарушений.

Исследование у пациентов с УКР

MMSE, ADAS-cog, тест построения последовательностей для тестирования внимания, анализ крови для оценки безопасности терапии.

Участники, принимавшие хлорогеновую кислоту, делали значительно меньше ошибок по сравнению с участниками, принимавшими плацебо.

**Вывод:** постоянное потребление хлорогеновой кислоты может улучшать внимание и процессы регуляции в целом при УКР.

## О пользе флавонолов

Источник флавонолов в пище — брокколи, яблоки, пурпурные сливы, самые разные ягоды (черника, голубика, клюква...).

высокое потребление флавонолов положительно влияет на предупреждение сердечно-сосудистых заболеваний.

Иститут Раша (США) оценили, насколько уровень потребления флавонолов в пище может быть связан с деменцией альцгеймеровского типа.

921 участник. Средний возраст выборки составил 81,2 года, 75% — женщины.

Не один из участников не страдал от деменции в начале исследования, однако в ходе наблюдения 220 участникам был поставлен диагноз болезни Альцгеймера.

Количество флавонолов в рационе продемонстрировало обратную зависимость с риском развития деменции альцгеймеровского типа в моделях, скорректированных по возрасту, полу, образованию, APOE ε4 и уровню интеллектуальных и физических нагрузок

Вывод: более высокое потребление флавонолов в пище может быть связано со снижением риска развития деменции альцгеймеровского типа.

Holland T.M. et al. Dietary flavonols and risk of Alzheimer demen=a. Neurology Apr 2020; 94 (16): e1749-e1756. DOI: 10.1212/WNL.0000000000008981.

# Дополнительные факторы, влияющие на развитие деменций

Умеренное употребление алкоголя уменьшает риск деменции на 30-40%

1drink = 125 мл вина, 25 мл водки, 250 мл пива,  
для женщин - 1drink и для мужчин -2 drink

Тяжелая алкогольная зависимость увеличивает риск деменции.

СОН

# Сон и когнитивное снижение

Длительный сон (более 9 часов) связан с повышением риска развития деменции на 77% и риска развития болезни Альцгеймера на 63%.

Короткий сон (менее 6 часов) не был статистически связан с повышенным риском развития деменции.

Нет доказательств, что длительная депривация сна, связанная с работой, приводит к снижению когнитивных функций или к ранним симптомам деменции (лоцманы на пенсии).

Fan L. et al. Sleep Duration and the Risk of Dementia: A Systematic Review and Meta-analysis of Prospective Cohort Studies. JAMDA. 2019; 20 (12): 1480-1487. DOI: 10.1016/j.jamda.2019.06.009.

Thomas J. et al. Long-Term Occupational Sleep Loss and Post-Retirement Cognitive Decline or Dementia. Dementia & Geriatric Cognitive Disorders. 2019; 48 (1-2): 105–112. DOI: 10.1159/000504020.

# Социально- экономические факторы

# Определенное отрицательное влияние

одиночество

стресс

эмоциональной истощение

Islamoska S. Vital Exhaustion and Incidence of Dementia: Results from the Copenhagen City Heart Study. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2019; 67: 369–379. DOI: 10.3233/JAD-180478.

# Способствует ли одиночество развитию когнитивных расстройств?

Систематический обзор и метаанализ 10 долгосрочных исследований.

Общее число участников 37 339 человек

Средний возраст от 64,9 до 83,1 года.

**Одиночество было связано с повышенным риском развития деменции, а не умеренных когнитивных нарушений**

**Общий риск увеличивался на 26%**

Lara E. et al. Does loneliness contribute to mild cognitive impairment and dementia? A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Ageing Research Reviews*. 2019; 52: 7-16. DOI: 10.1016/j.arr.2019.03.002

# Утрата спутника жизни и развитие деменции

Вопрос: влияет ли утрата спутника жизни на вероятность постановки диагноза деменции.

Популяционное когортное исследование с использованием электронных медицинских карт жителей Великобритании с охватом периода между 1997 и 2017 годами.

247586 партнеров противоположного пола.

Данные тех, кто пережил утрату партнера, сопоставлялись с данными тех, кто такой утраты не переживал.

Вывод:

- утрата партнера была связана с повышенным риском получения диагноза деменции в **первые три месяца** (в среднем риск повышался на 43%) **и в первые шесть месяцев** (увеличение риска в среднем на 24%) – за счет усиления симптоматики существовавшего, но не выявленного расстройства

- **в долгосрочной перспективе лица, понесшие утрату, имеют меньше шансов получить диагноз деменции.**

Forbes H.J. et al. Partner Bereavement and Detection of Dementia: A UK-Based Cohort Study Using Routine Health Data. Journal of Alzheimer's Disease. 2019; 72 (2): 653–662. DOI: 10.3233/JAD-190571.

# Влияние социальной хрупкости на развитие болезни Альцгеймера

Определение социальной хрупкости:

нечасто выходить из дома,

редко навещать друзей,

чувствовать себя бесполезным для друзей или семьи,

жить в одиночестве и не иметь возможности ежедневного общения.

Tsutsumimoto K. Impact of Social Frailty on Alzheimer's Disease Onset: A 53-Month Longitudinal Cohort Study. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2019; 70 (2): 587–595. DOI: 10.3233/JAD-181178.

# Влияние социальной хрупкости на развитие болезни Альцгеймера

В Японии проведено 53-месячное когортное исследование среди живущих дома пожилых людей.

В него были включены 3720 пожилых людей (средний возраст 71,7 года; 48,4% мужчин).

Риск болезни Альцгеймера составил

- у социально активных 4,1%,

- у предхрупких 5,5%

- у хрупких 10,7% соответственно – выше в 2,5 раза.

Tsutsumimoto K. Impact of Social Frailty on Alzheimer's Disease Onset: A 53-Month Longitudinal Cohort Study. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2019; 70 (2): 587–595. DOI: 10.3233/JAD-181178.

# Биопсихосоциальная хрупкость и риск возникновения деменции

Биопсихосоциальная хрупкость - сочетание физической хрупкости и депрессии.

Итальянское исследование старения населения (ILSA).

2171 пожилой человек

за 3,5 года - вдвое выше риск развития деменции любой этиологии

и втрое - риск развития сосудистой деменции.

за 7 лет - почти вдвое более высокий риск развития деменции в целом

и в 2,5 раза более высокий риск развития сосудистой деменции.

Solfrizzi V. et al. Biopsychosocial frailty and the risk of incident dementia: The Italian longitudinal study on aging. *Alzheimer's & Dementia*. 2019; 15 (8): 1019-1028. DOI: 10.1016/j.jalz.2019.04.013

# Влияние уровня доходов и социального положения на возможность развития деменции в позднем возрасте

При высокой волатильности (**изменчивости**) доходов, особенно падении доходов, ухудшается скорость обработки информации и регуляторная функция, но не вербальная память.

**Наиболее высокие показатели волатильности доходов и их падений были связаны с ухудшением микроструктурной целостности мозга в целом и отдельно белого вещества. Даже с поправкой на высшее образование.**

Низкий доход был самым сильным независимым фактором (повышение риска +24%).

Второе место – низкий уровень образования (+14%).

Grasset L. et al. Relation between 20-year income volatility and brain health in midlife. **Neurology**. 2019; 93 (20): e1890-e1899. DOI: 10.1212/WNL.00000000000008463.

Korhonen K. et al. Midlife socioeconomic position and old-age dementia mortality: a large prospective register-based study from Finland. **BMJ Open**. 2020; 10: e033234. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-033234.

# Влияние уровня доходов и социального положения на возможность развития деменции в позднем возрасте

Люди, занимающиеся ручным трудом, подвергаются большей опасности, чем представители других профессий (+6%).

Более низкое образование, социальный уровень и доход в среднем возрасте были связаны с более высокой смертностью от деменции.

**Влияние сохраняется даже в старческом возрасте.**

Grasset L. et al. Relation between 20-year income volatility and brain health in midlife. **Neurology**. 2019; 93 (20): e1890-e1899. DOI: 10.1212/WNL.00000000000008463.

Korhonen K. et al. Midlife socioeconomic position and old-age dementia mortality: a large prospective register-based study from Finland. **BMJ Open**. 2020; 10: e033234. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-033234.

# Влияние других болезней

# Дополнительные факторы, влияющие на развитие деменций

**Черепно-мозговая травма** повышает риск деменций и приближает ее начало.

**Хроническая травматическая энцефалопатия** (энцефалопатия боксеров)- развитие умеренных когнитивных нарушений при повторных нетяжелых ЧМТ

Механизм повреждения мозга: диффузное аксональное повреждение и отложение амилоида-бета и тау протеина в результате повторных воздействий ускорения-замедления и скручивания.

На аутопсии: непосредственно после травмы усиливается отложение амилоида на 30%, происходит агрегация амилоида $\beta$ -42, повышается количество тау протеина (маркер аксонального повреждения).

Группа высокого риска деменции - спортсмены контактных видов спорта (бокс, хоккей, американский футбол), военные.

# Множественные сенсорные нарушения связаны с повышенным риском деменции у пожилых людей

Исследование Health ABC

1810 человек

в возрасте 70-79 лет,

без когнитивных нарушений.

Сенсорные нарушения определялись в начале исследования с использованием установленных границ отсечения в известных валидизированных тестах для зрения, слуха, обоняния и осязания.

В течение 10 лет

Brenowitz W.D. et al. Multiple sensory impairment is associated with increased risk of dementia among black and white older adults. *Journals of Gerontology*. 2019; 74 (6): 890-896. DOI: 10.1093/gerona/gly264.

## Множественные сенсорные нарушения связаны с повышенным риском деменции у пожилых людей

Результаты исследования показали:

28% участников имели нарушения зрения,

35% - снижение слуха,

22% - ухудшение обоняния,

12% - сниженную осязательную чувствительность;

26% имели нарушения в работе двух и более органов чувств,

5,6% - более двух сенсорных нарушений.

Brenowitz W.D. et al. Multiple sensory impairment is associated with increased risk of dementia among black and white older adults. *Journals of Gerontology*. 2019; 74 (6): 890-896. DOI: 10.1093/gerona/gly264.

## Множественные сенсорные нарушения связаны с повышенным риском деменции у пожилых людей

Обнаружено, что вероятность развития деменции зависит от количества сенсорных нарушений в разных модальностях.

При одном сенсорном нарушении риск возрастал в 1,5 раза,

при двух – в 1,9 раза,

при трех и более – в 2,8 раза.

оценка работы органов чувств в разных модальностях может способствовать выявлению пациентов с высоким риском развития деменции.

Brenowitz W.D. et al. Multiple sensory impairment is associated with increased risk of dementia among black and white older adults. *Journals of Gerontology*. 2019; 74 (6): 890-896. DOI: 10.1093/gerona/gly264.

# Влияние аспирина и НПВС на развитие деменции

Опубликован Кохрановский обзор - были найдены 4 исследования, которые соответствовали критериям включения для этого обзора (23 187 человек, США и Австралия). Испытания включали разные группы населения.

В одном аспирин принимали здоровые люди без деменции, сердечно-сосудистых заболеваний или физических проблем. Испытание аспирина было остановлено из-за неэффективности.

В остальных трех НПВП (целекоксиб, напроксен и рофекоксиб) назначались здоровым людям с семейной историей болезни Альцгеймера, людям с субъективными жалобами на память и людям с умеренными когнитивными расстройствами. Без эффекта.

# Влияние на модифицируемые факторы

Редукция частоты деменции на 10-20% на каждую декаду жизни может уменьшить распространенность болезни Альцгеймера к 2050 году на 8-15% (это 8-16 миллионов человек).

Откладывание начала деменции на 5 лет может уменьшить количество случаев на 50% за 50 лет.

**СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ**

# Russian Specific drugs

**Профессор Федин А. И.** - заведующий кафедрой неврологии ФДПО РНИМУ им. **Н.И. Пирогова**, : «Доказательная медицина: «не доказано» - не значит «доказано отсутствие эффекта», а значит «продолжить изучение».

**Из исследования FAST- MAG:** «ОДИН нейропротекторный агент не может препятствовать достаточному количеству путей в молекулярном развитии ишемического повреждения, и могут потребоваться комбинации агентов с высокоплейотропными эффектами» (Saver et al. 2015).

**Майкл Брайнин, президент Всемирной организации по борьбе с инсультом:** «Мультимодальный препарат может на разных уровнях воздействовать на нейропластичность и нейрогенез»

**Профессор Захаров В.В.:** « Церебральный резерв не измерить, доказательная медицина тут бессильна»

Проблемы доказательных исследований:

- полиморбидных исследований нет или мало
- лабораторные животные молоды и здоровы

Treatment targeting ethiology – доказательной базы нет, а на практике эффект есть.