

Дисциркуляторная энцефалопатия Болезнь Альцгеймера

Южно-Уральский государственный медицинский
университет

Кафедра нервных болезней

доцент, к.м.н. Маркова В.В.

Дисциркуляторная энцефалопатия

– 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.

Не используются термины: «начальные проявления недостаточности мозгового кровообращения», болезнь Бинсвангера, «церебральный атеросклероз».

Возможное будущее название - «хроническая сосудистая энцефалопатия».

Дисциркуляторная энцефалопатия – болезнь мелких сосудов

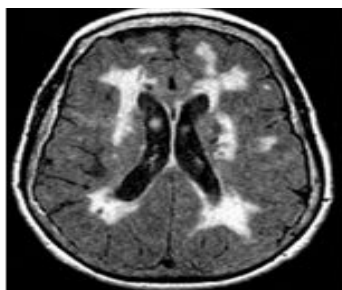
Основные причины:

артериальная гипертензия, вызывающая
артериосклероз (липогиалиноз) мелких
артерий,

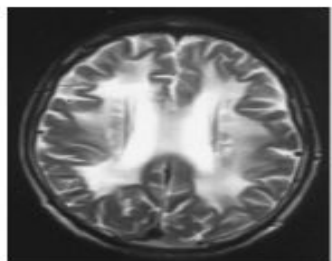
сахарный диабет.

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

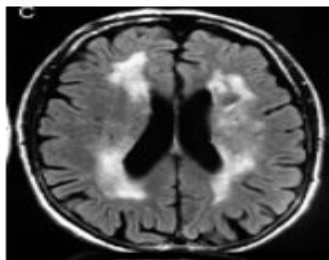
Наследственный моногенные болезни мелких сосудов



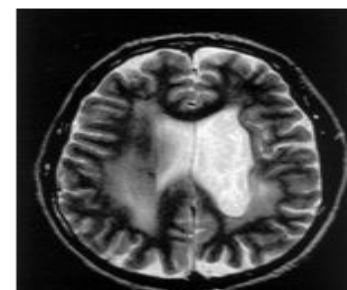
CADASIL
NOTCH 3



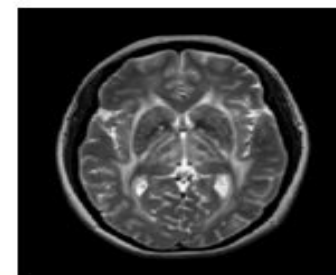
CARASIL
HTRA1



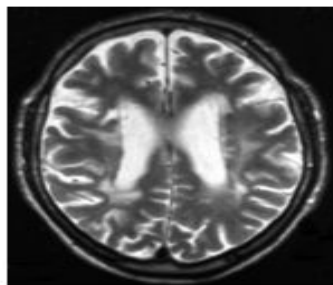
COL4A1/2



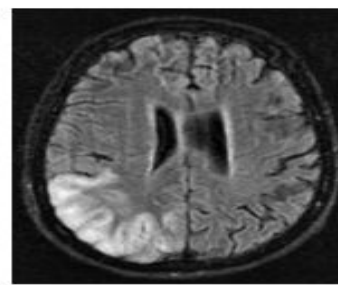
RVCL-S
TREX1



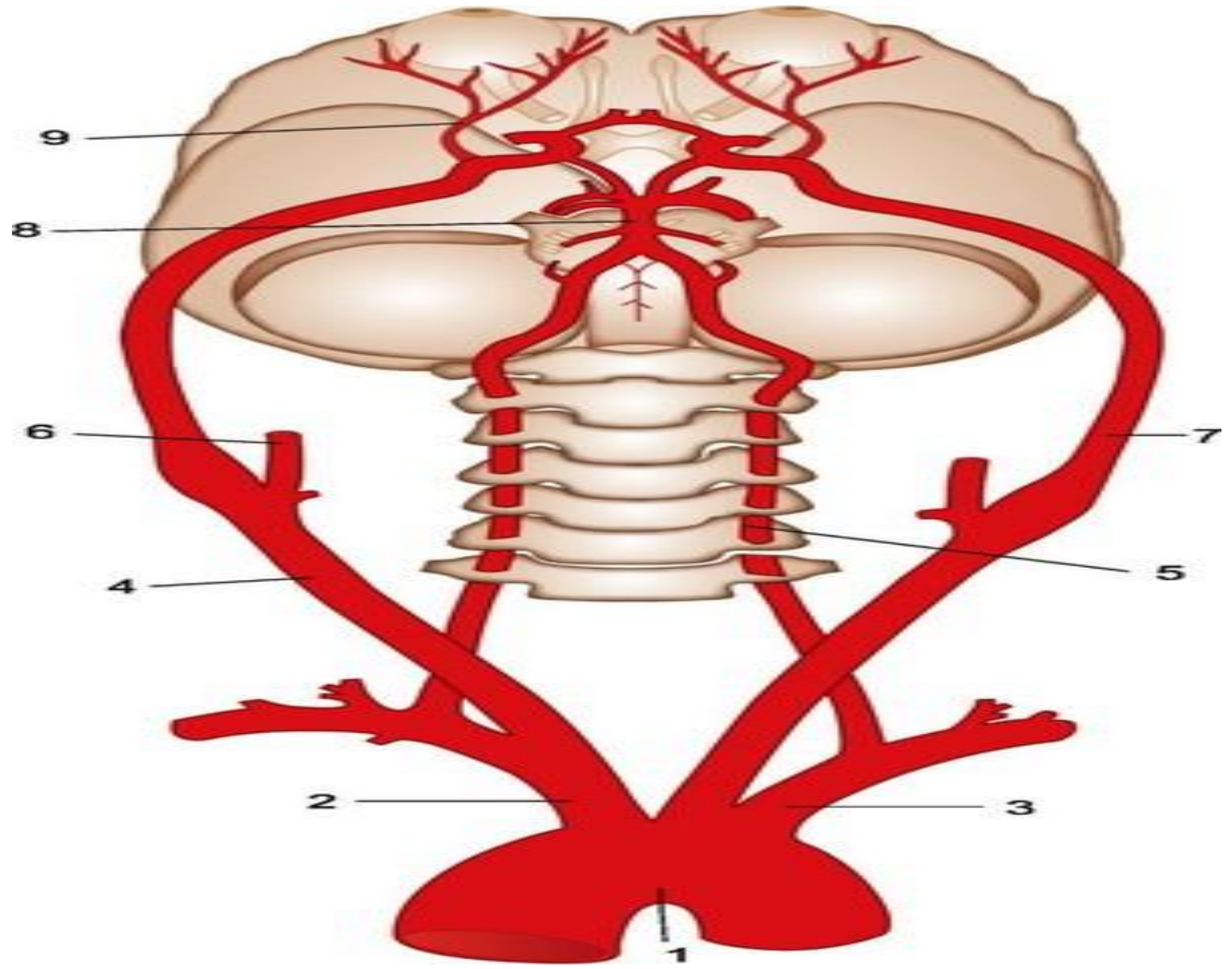
CARASAL
CTSA



Fabry
 α -galactosidase



MELAS



Окклюзия крупных сосудов - эмболия или тромбоз

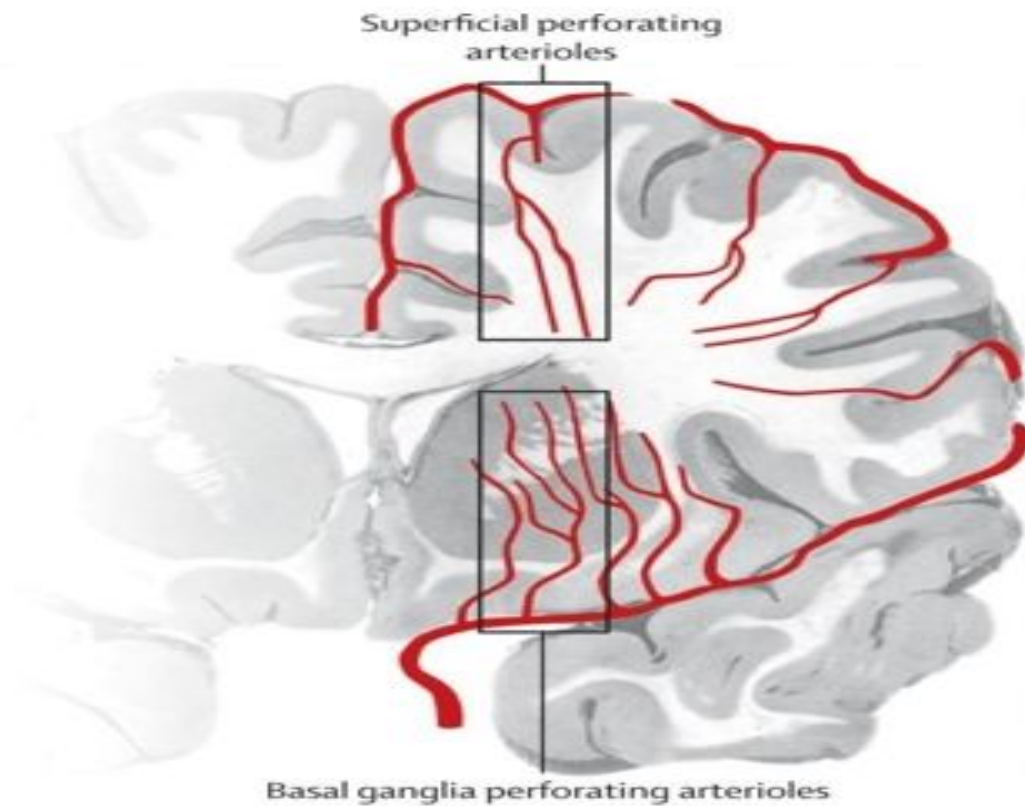
эмбол перемещается из
полостей сердца,

образование **тромба** происходит
на атеросклеротической бляшке
бифуркации сонной артерии

Окклюзия крупного сосуда
приводит к развитию
территориального инфаркта
мозга (инсульт)



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

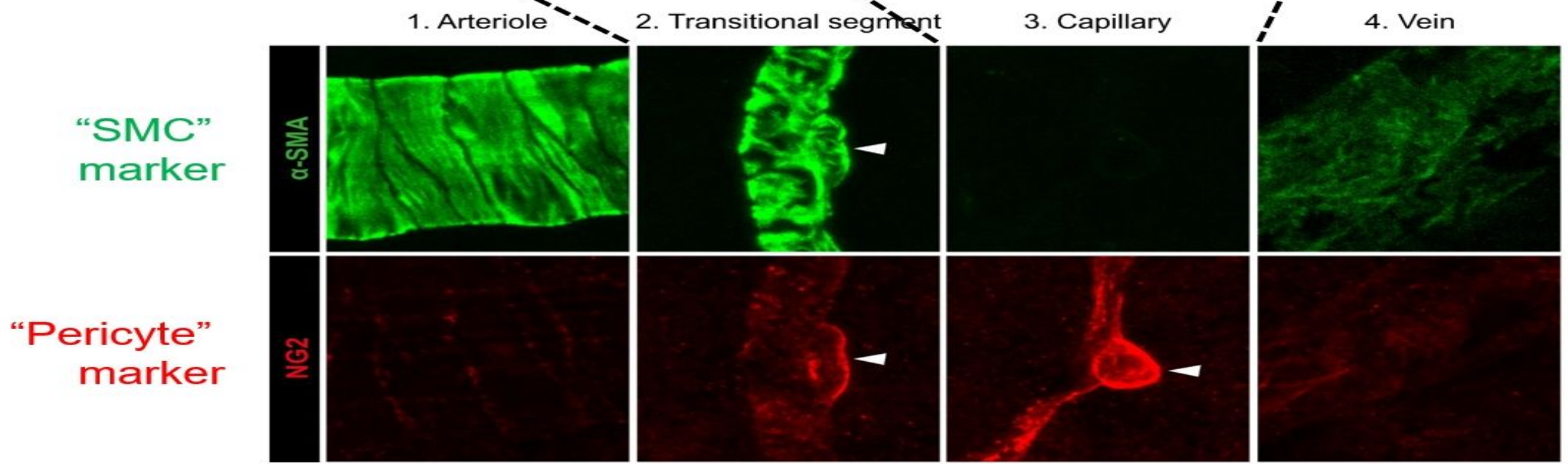
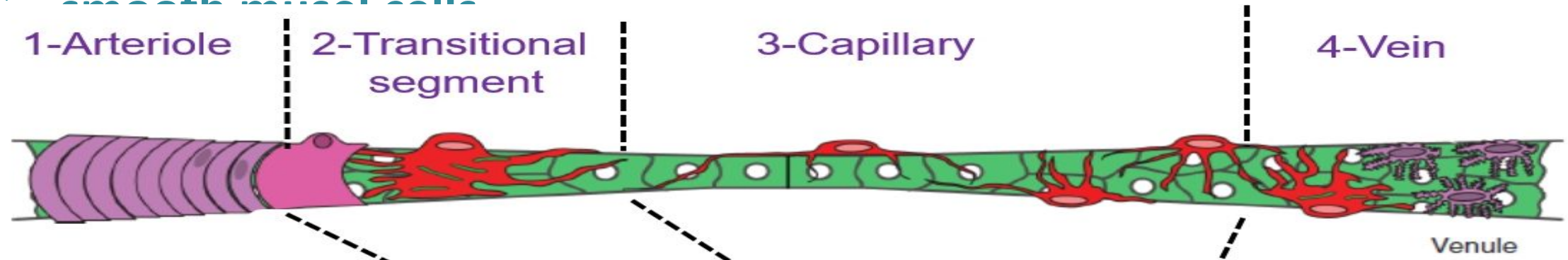


Функциональная специфичность сосудов головного мозга

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**.

Перицит - составная часть гематоэнцефалического барьера

Функциональные свойства:

- **способностью к сокращению** – регулируют перфузионное давление, функции эндотелия, ангиогенез,
- образуют плотные контакты и инвагинации, **обеспечивающие взаимосвязь между эндотелиальными клетками**,
- только церебральные перициты имеют **макрофагальную активность** и образуют «вторую линию защиты мозга» от нейротоксических молекул, которые преодолели барьер эндотелиальных клеток (регуляция проницаемости гематоэнцефалического барьера),
- **имеют пластичность**, могут превращаться в различные другие типы клеток, включая клетки гладких мышц, фибробласты и мезенхимальные стволовые клетки.

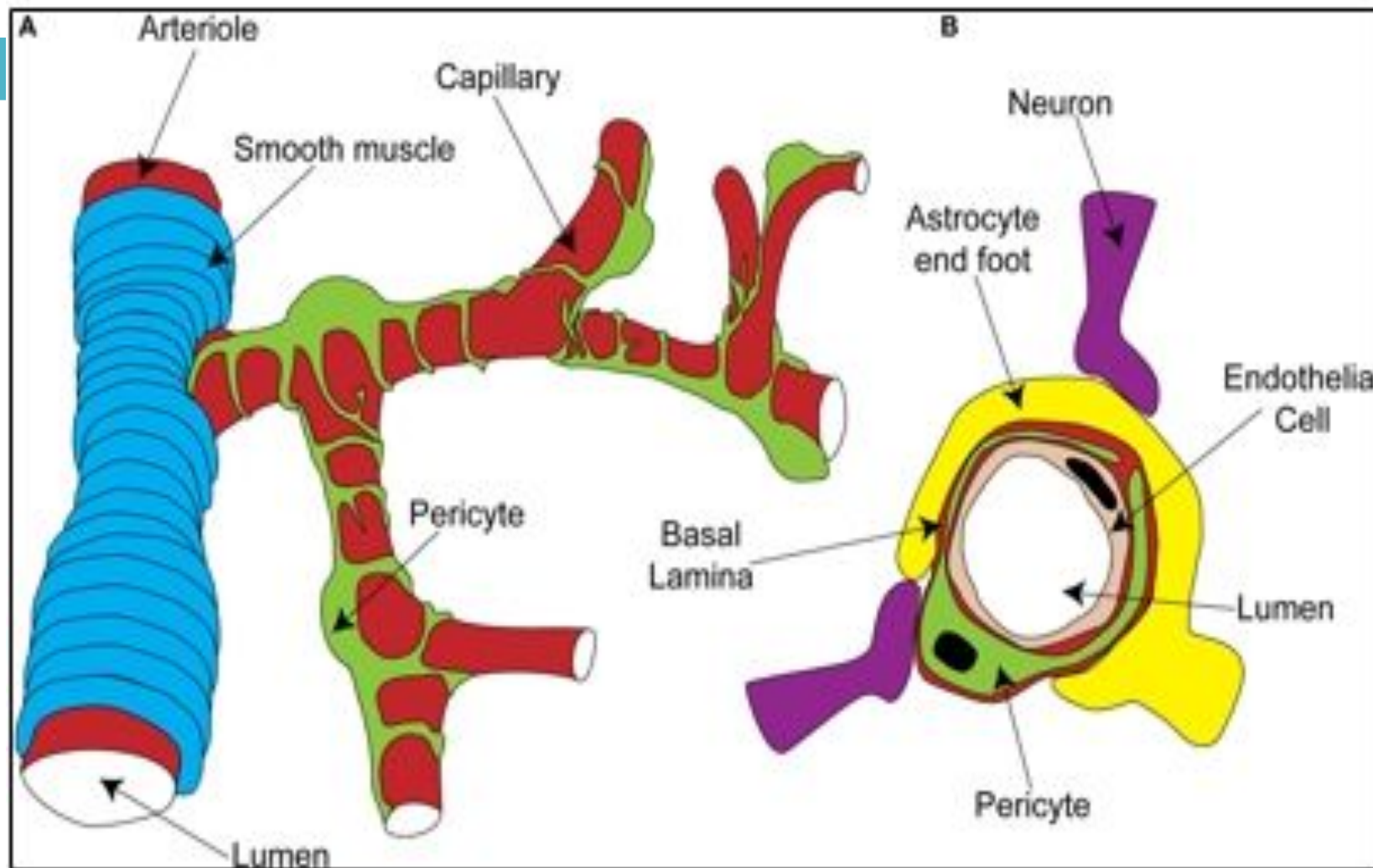
Перициты утрачиваются у взрослых людей при старении, что вызывает нарушение церебральной перфузии и гематоэнцефалического барьера.

Перицит и гематоэнцефалический барьер

Перицит
зеленый

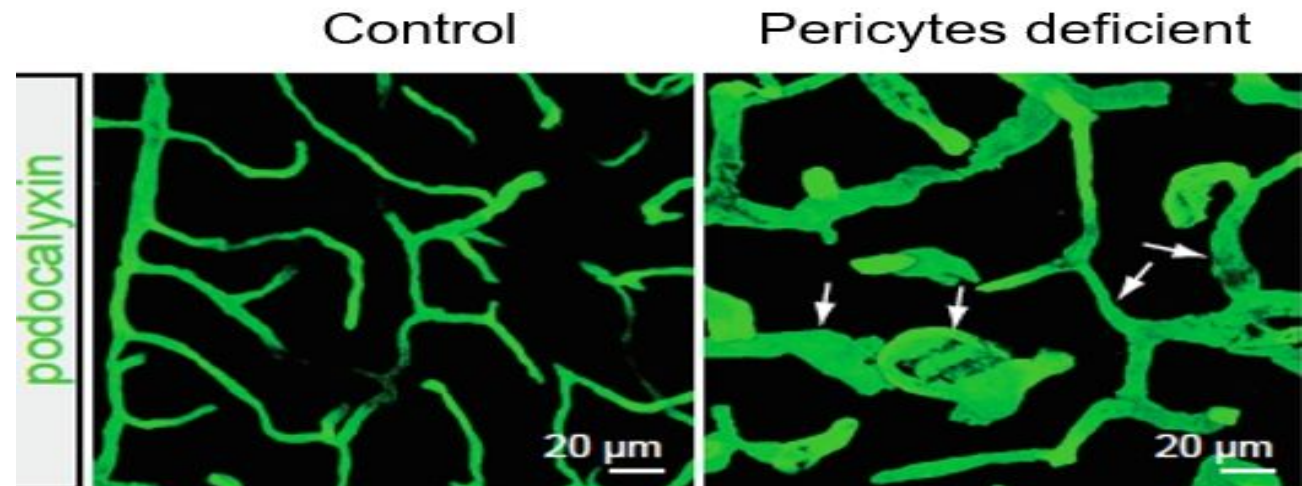
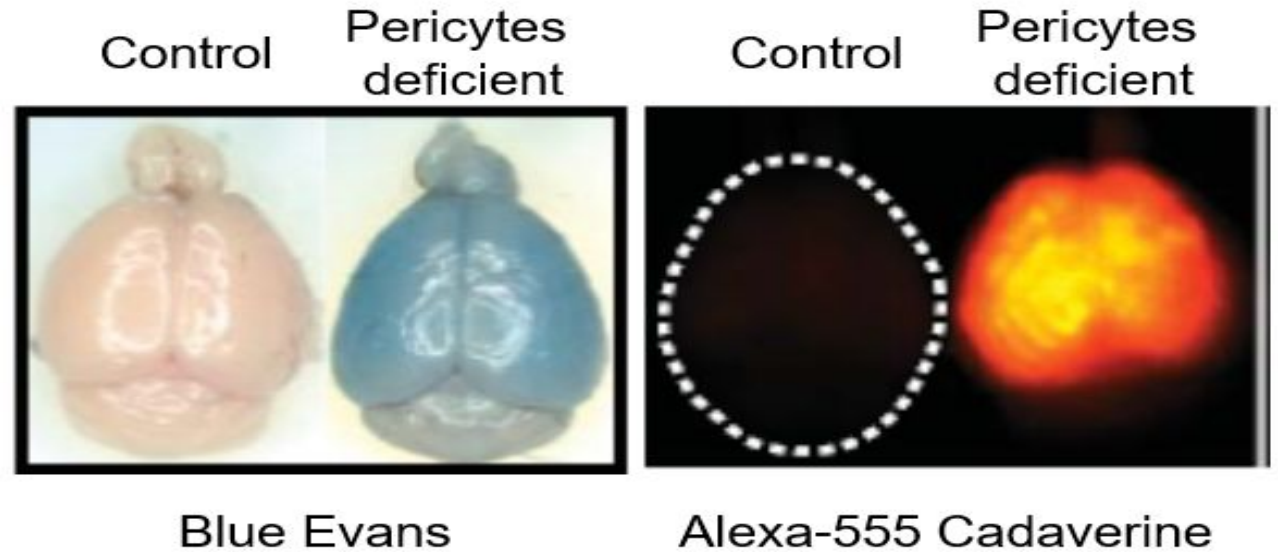
При функциональном дефиците перицитов ГЭБ становится проницаемым.

Диаметр капилляров становится больше, а их длина меньше



Эксперимент:
мышам с
дефицитом
функции перicyтов
ввели вещество,
которое в норме не
проникает через
ГЭБ – мозг посинел.

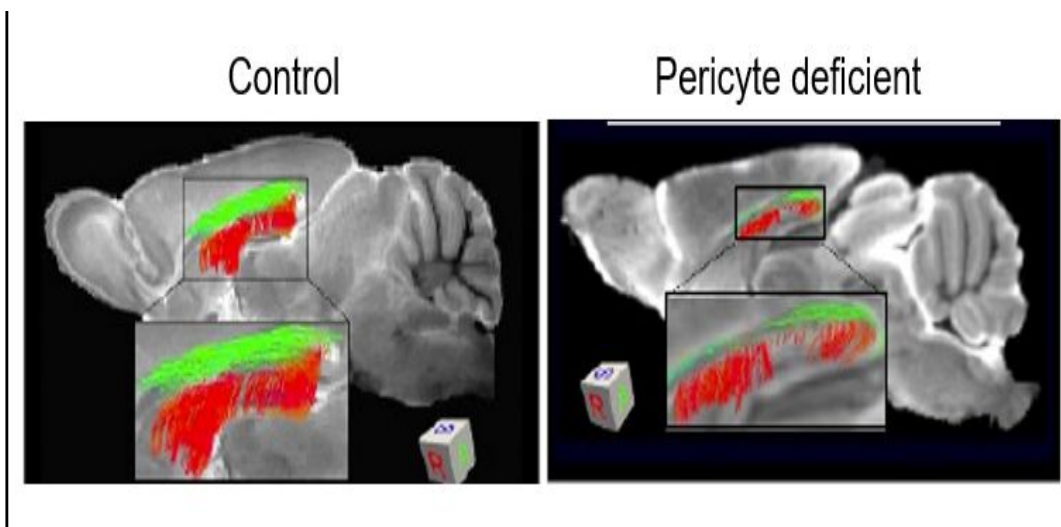
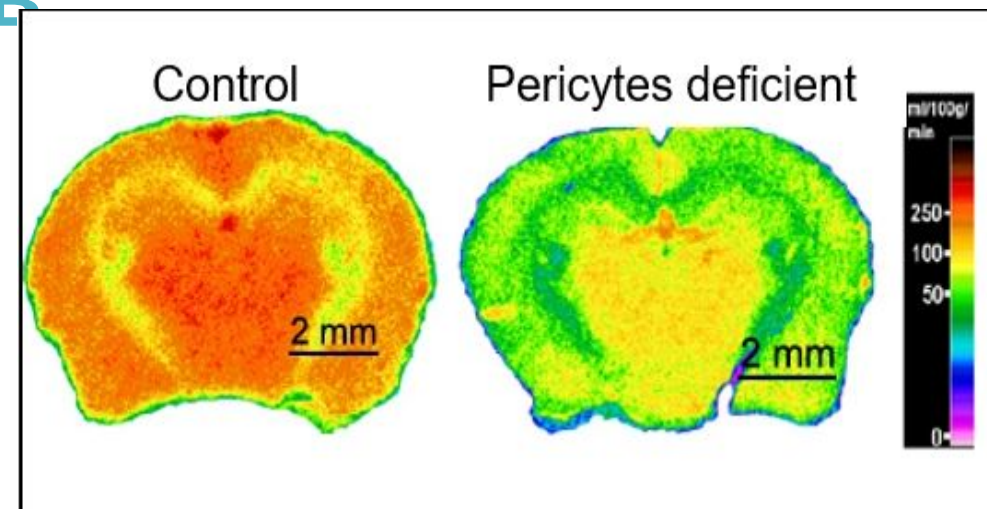
Вывод: ГЭБ
проницаем при
болезнях мелких
сосудов



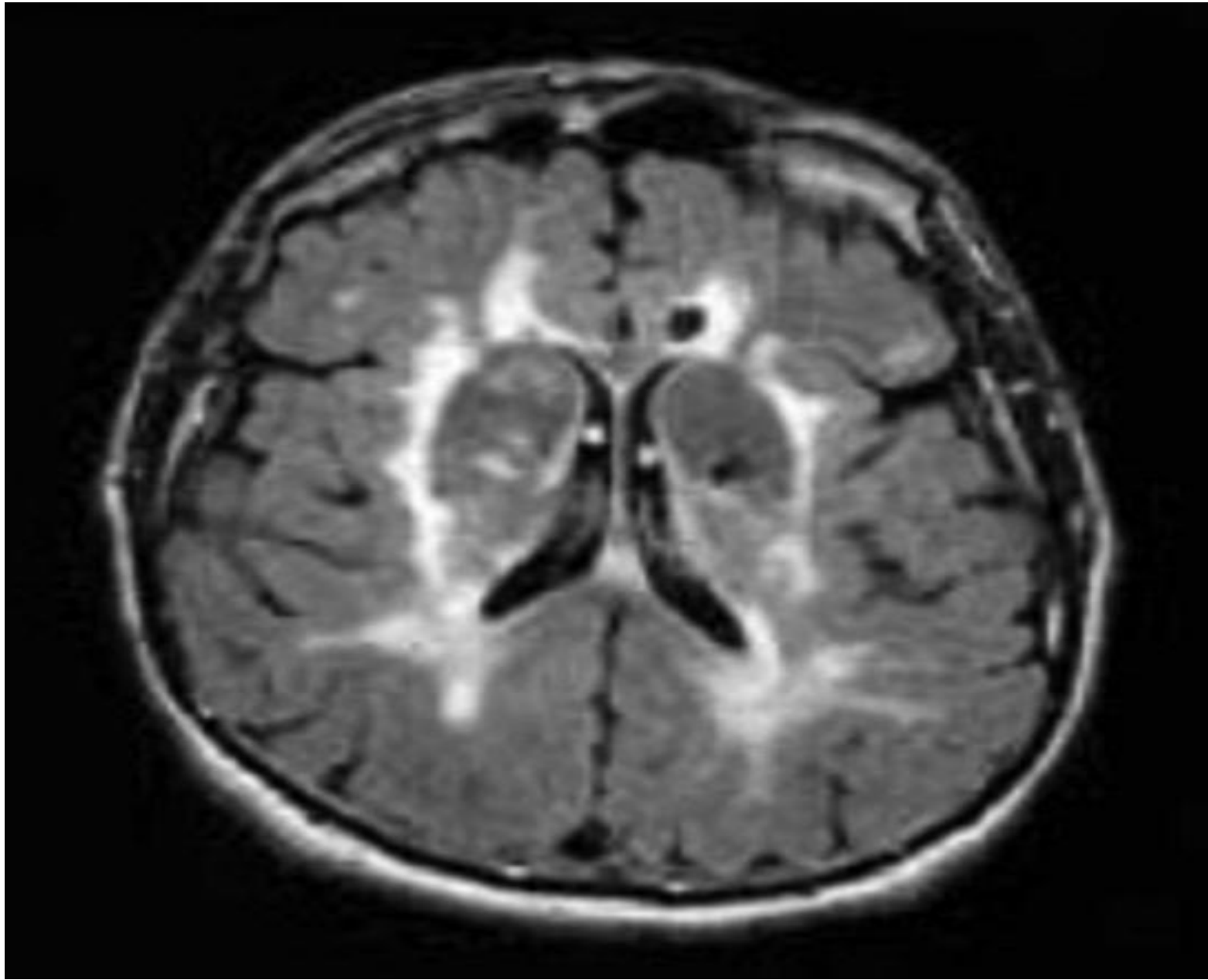
Сопутствующие механизмы дефицита перicyтов

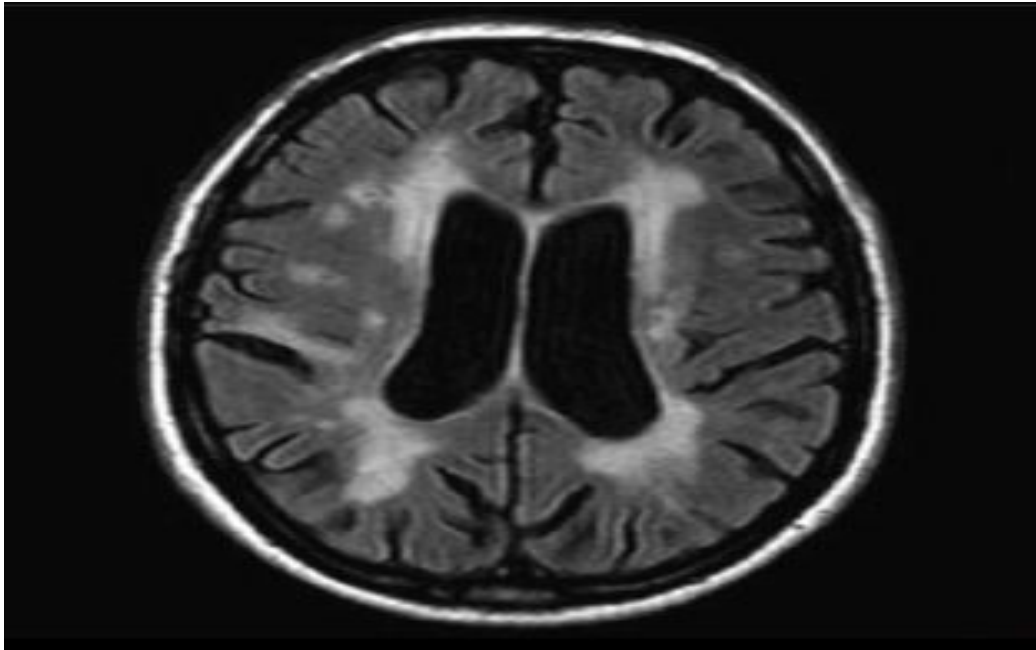
1. Ухудшение мозговой микроциркуляции приводит к снижению мозгового кровотока и снижению функциональной гиперемии. В итоге – *хроническая гипоперфузия и гипоксия.*

2. Проницаемость гематоэнцефалитического барьера приводит к тому, что в мозг попадают из сыворотки нейротоксичные и васкулотоксичные белки и макромолекулы. В итоге – *вторичная нейронная дегенерация и потеря белого вещества.*

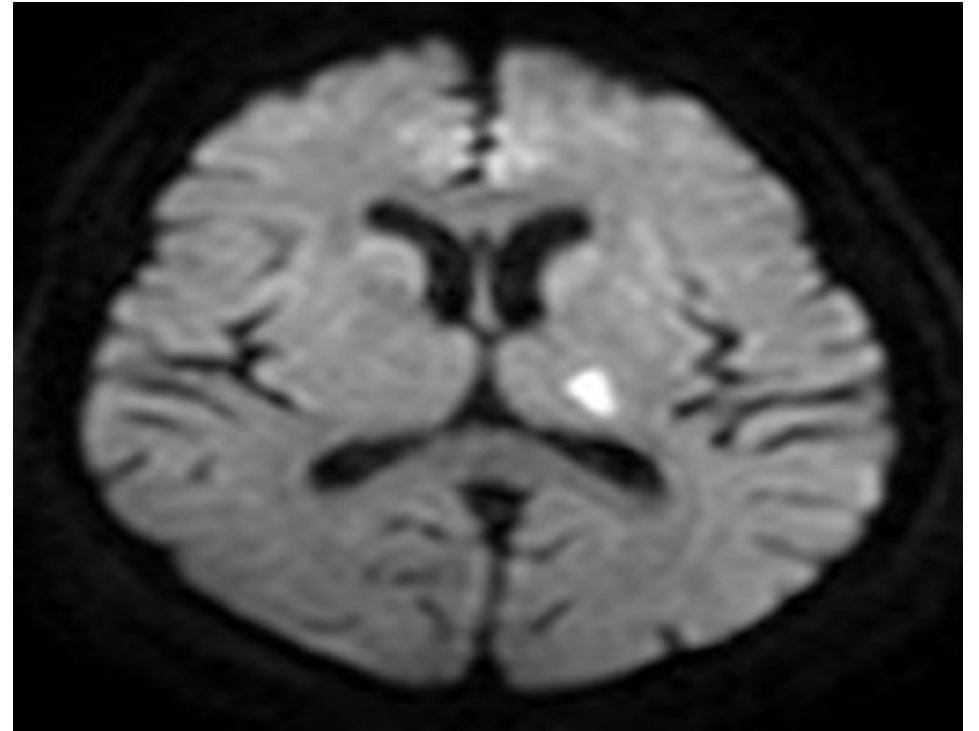


From Bell et al, Neuron 2010; Montagne et al.. Nature Medicine 2018

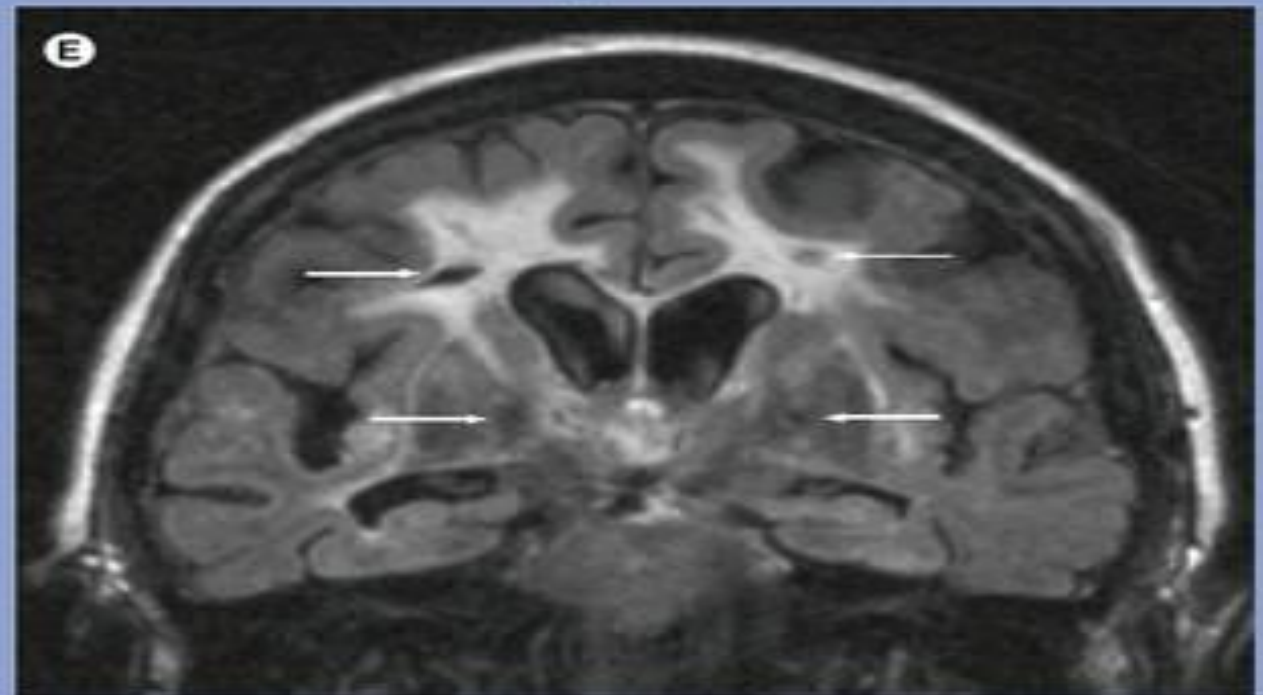
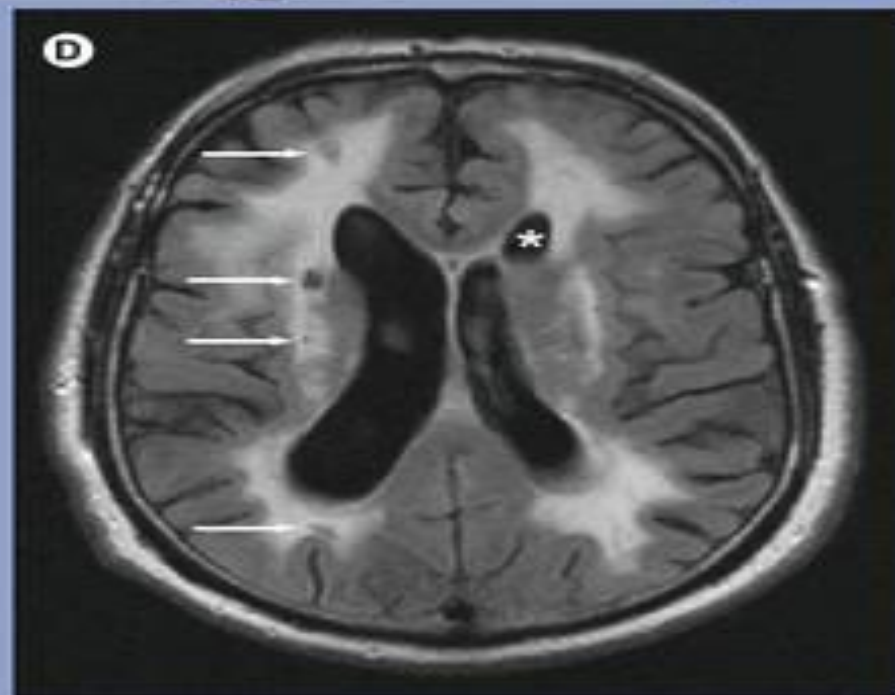
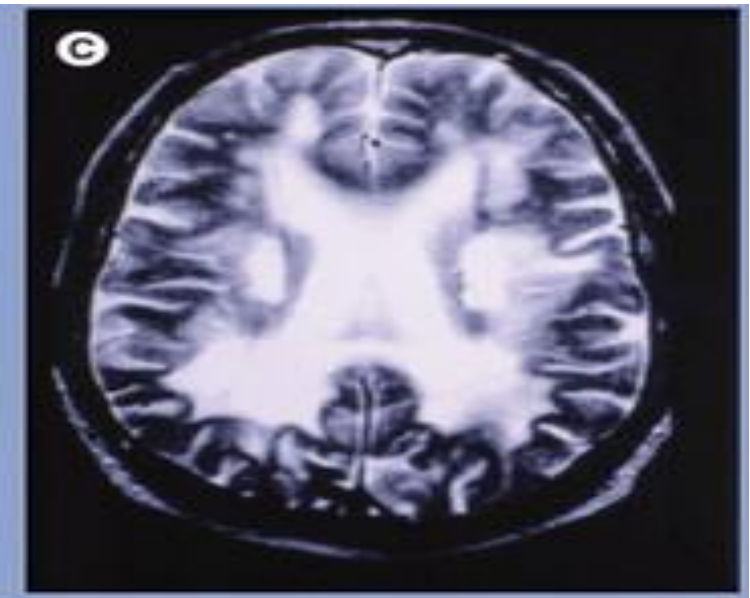
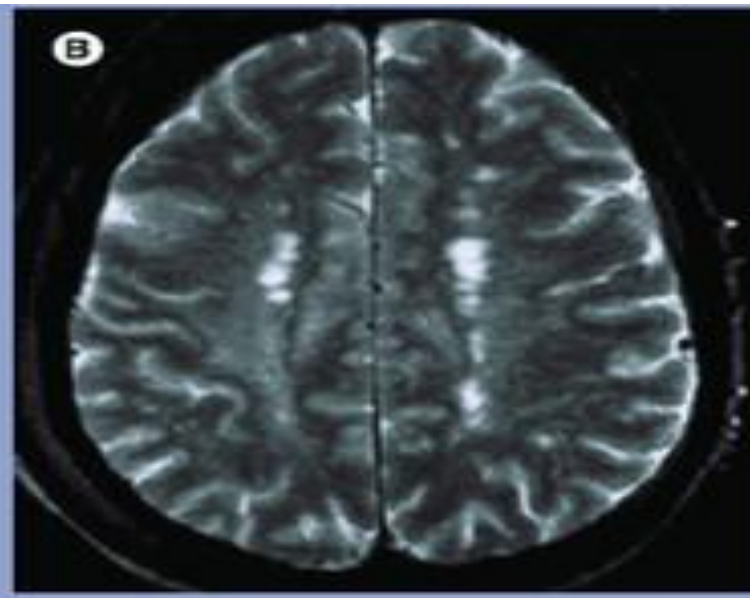
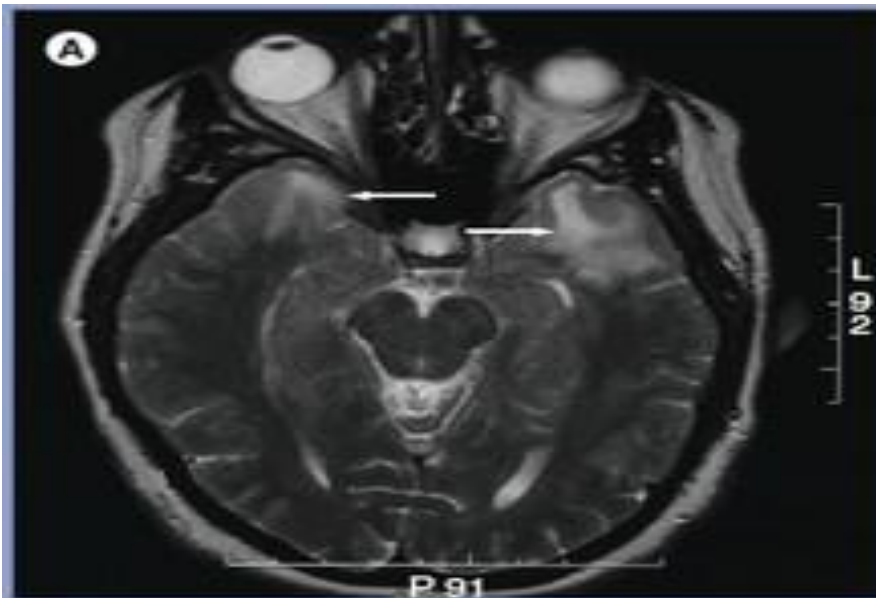


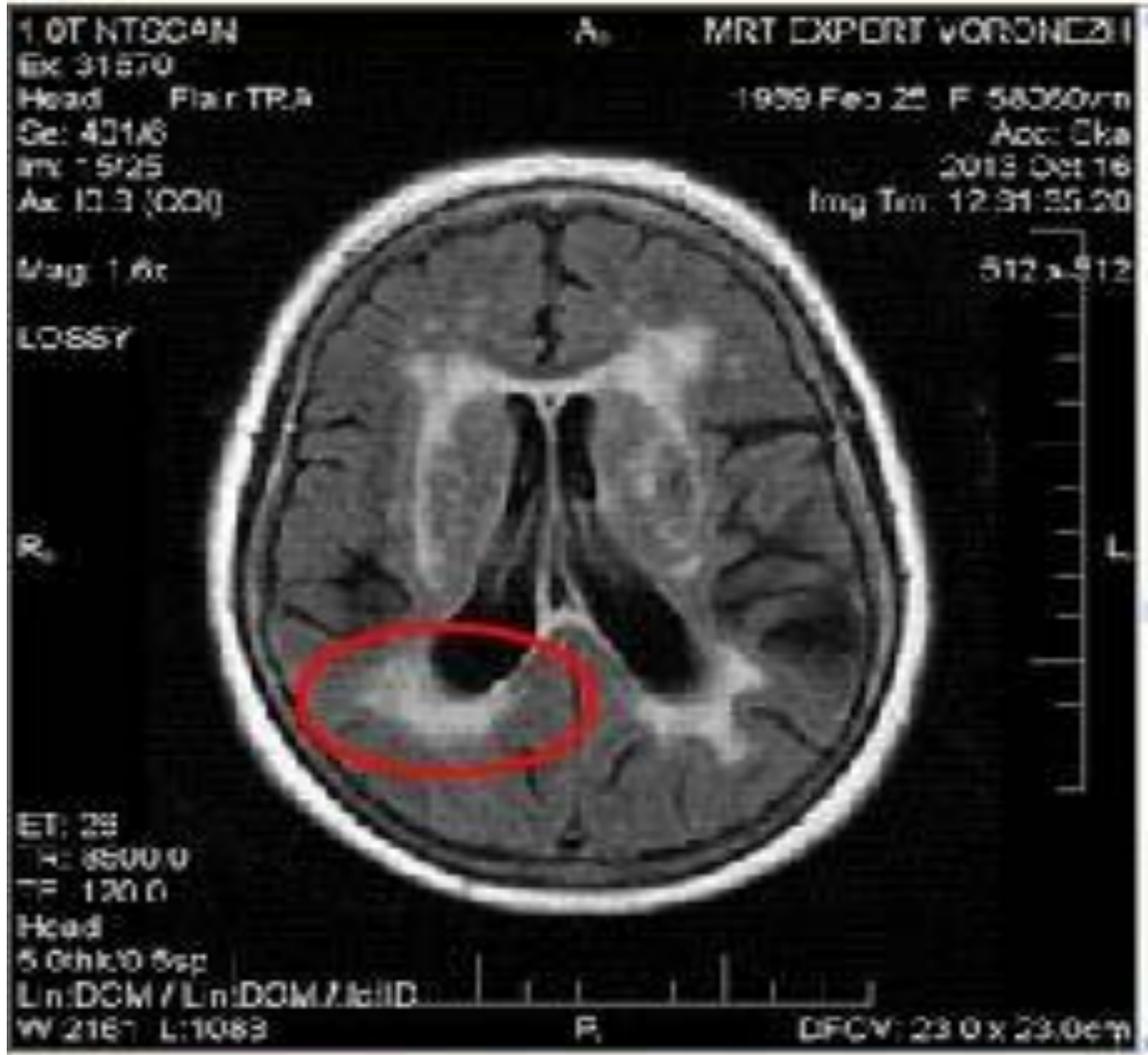


Атрофия головного мозга,
изменения белого вещества



Лакунарный инсульт





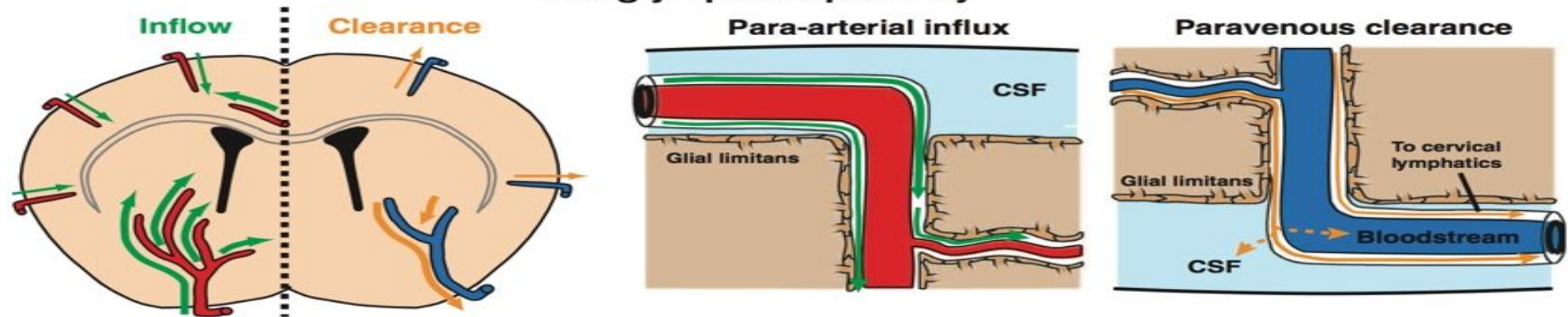
Функции лимфатической системы

Лимфатические каналы формируются в интерстиции при потере значительного объёма цитоплазмы глиальными клетками (около 60 %) только во время медленного сна. Поток тканевой жидкости приводится в движение пульсацией пенетрирующих артерий и направлен, соответственно, из периартериального пространства к перивенозному (пространства Вирхова-Робена). Вывод катаболитов (растворимых протеинов, небольших липофильных молекул) облегчается при помощи формирования астроглиальных муфт на венулах.

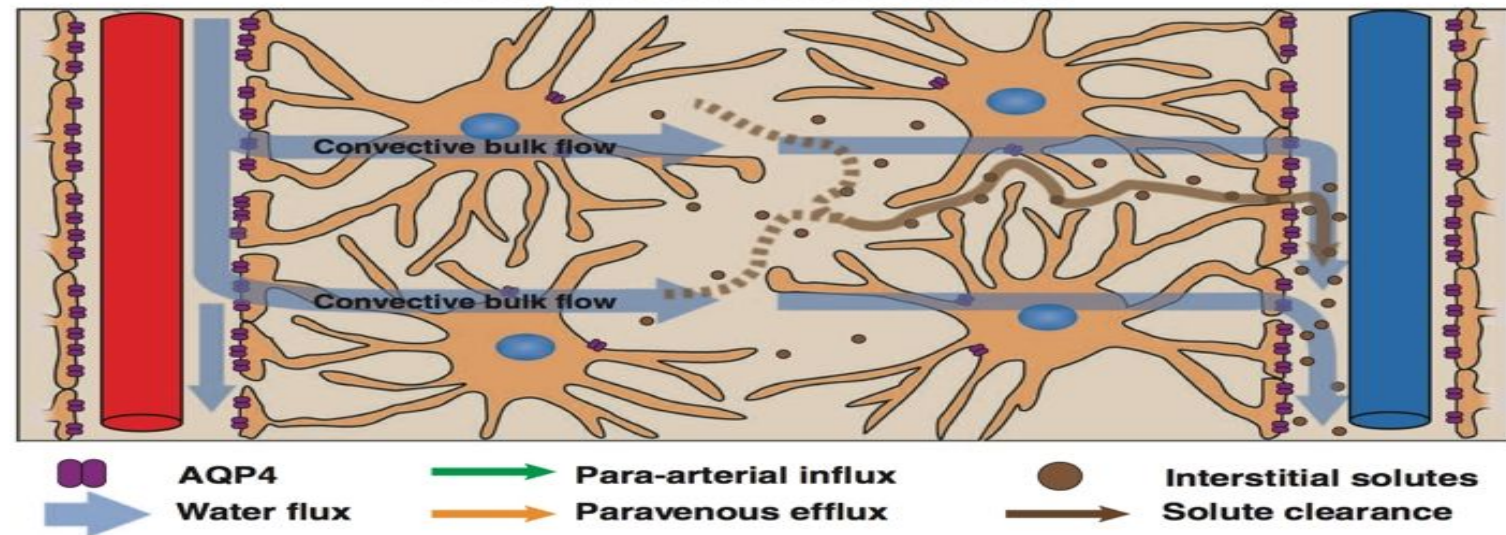
Глимфатическая система поддерживает жидкостный баланс и очищение головного мозга

МОДЕЛЬ

The glymphatic pathway



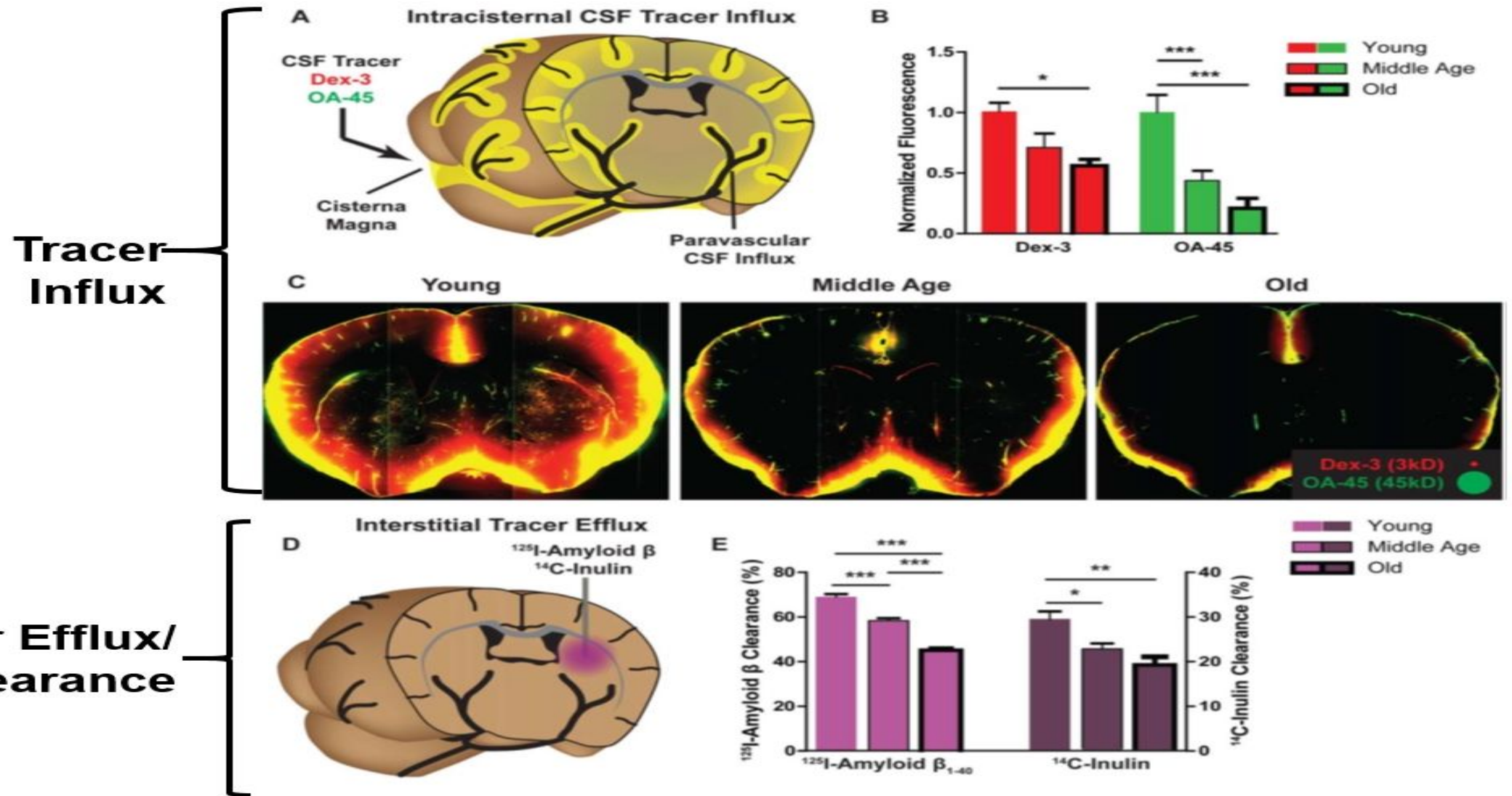
Interstitial fluid and solute clearance



Pulsatility
of cerebral
arteries

+

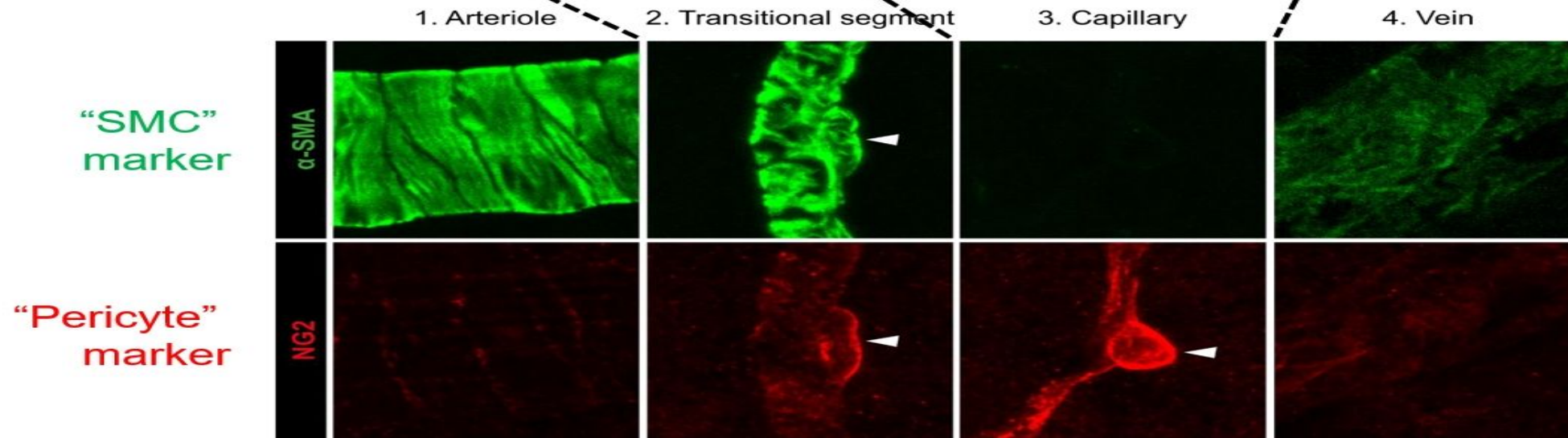
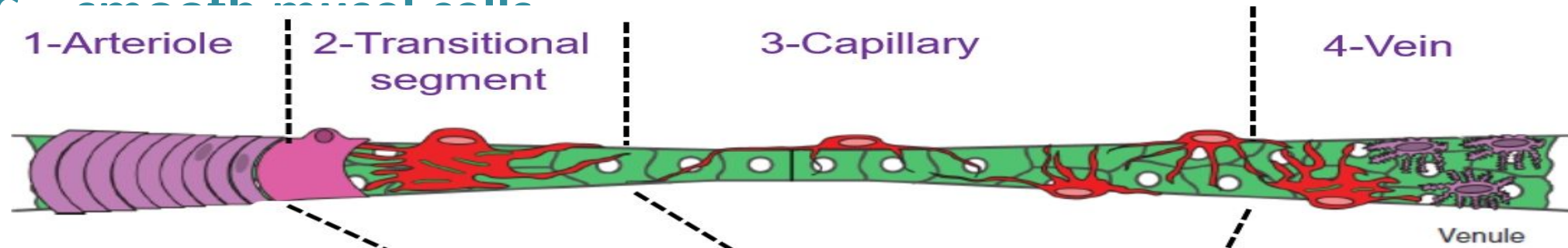
Возрастзависимое снижение параваскулярной лимфатической и ликворной рециркуляции и тканевого оттока



From Kress BT... Nedergaard M, *Annals of Neurology* 2014

Патогенез микрокровоизлияний - мозговые сосуды в норме: количество гладкомышечных клеток уменьшается от артерий к капиллярам, а количество перицитов возрастает

SMC smooth muscle cells



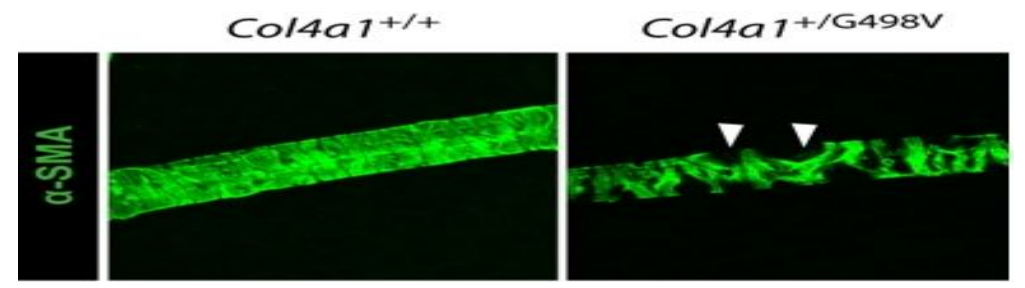
Фрагментация мышечных клеток как причина кровоизлияний

Потеря гладкомышечных клеток в артериолах

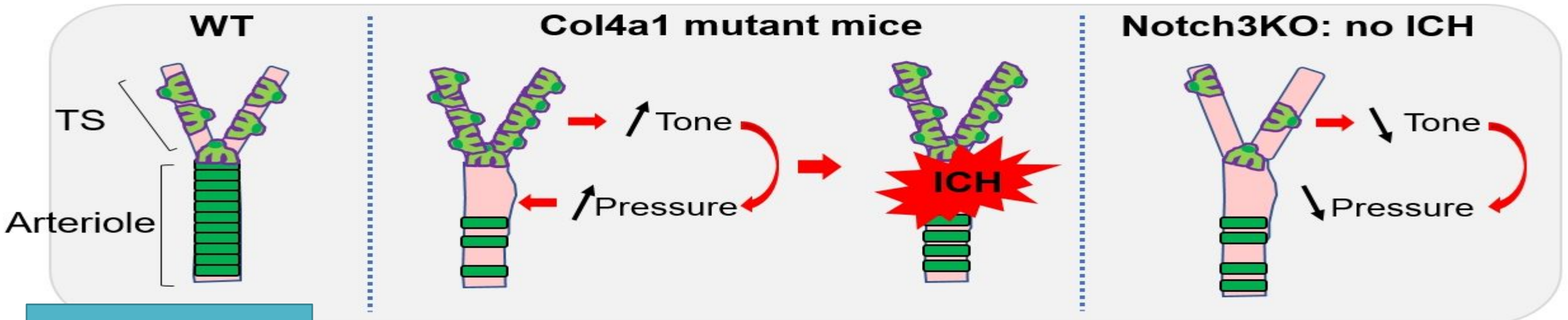
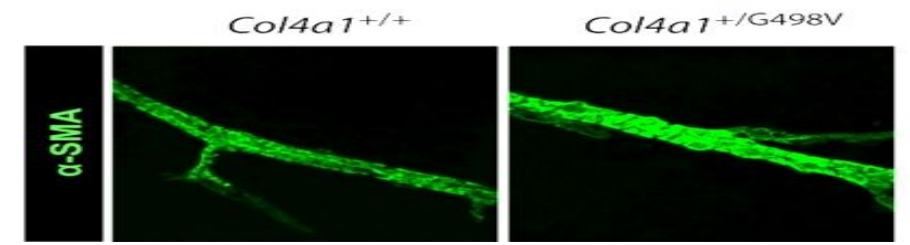
Увеличение количества гладкомышечных клеток в проникающих сосудах

При увеличении давления – возникает разрыв сосуда

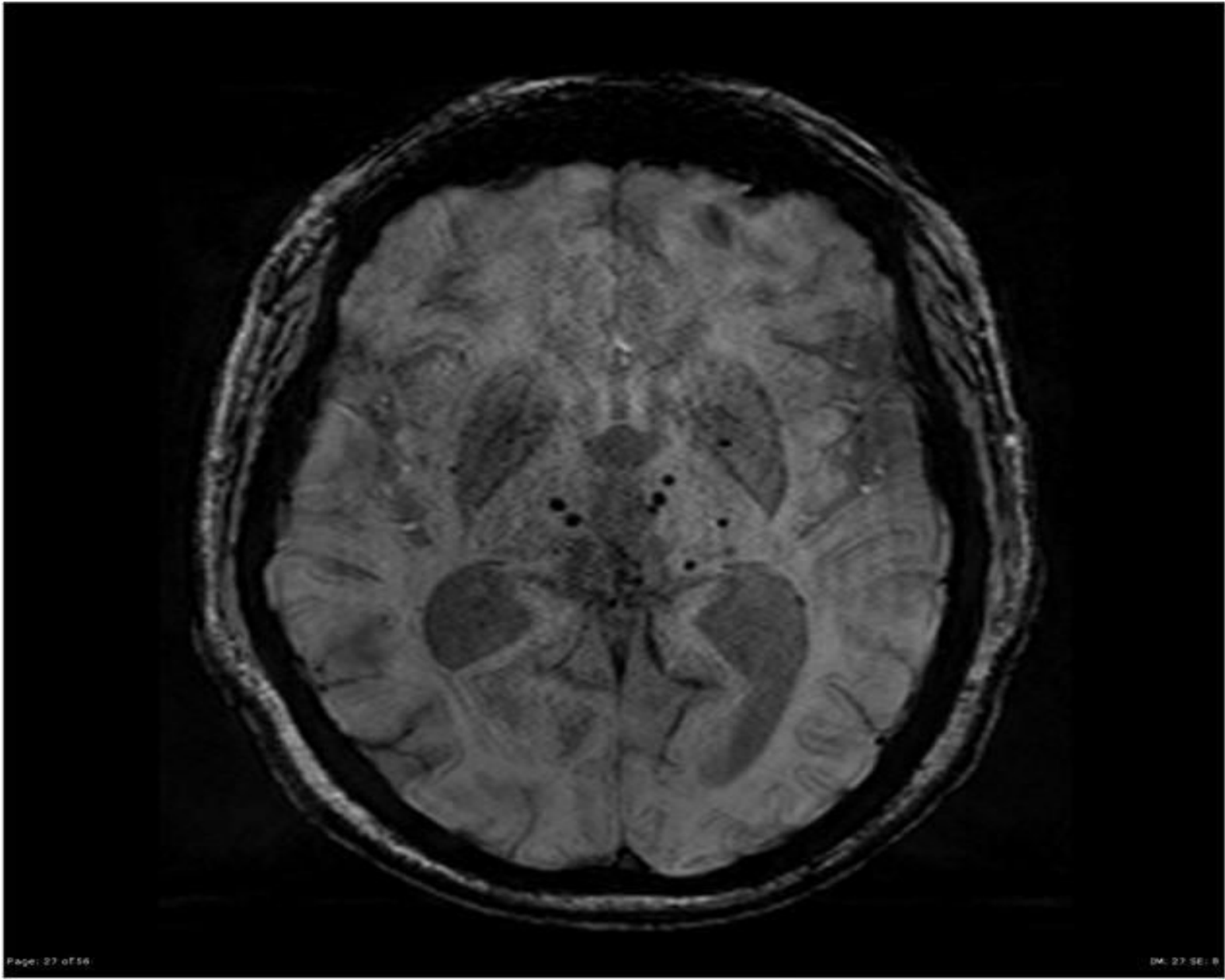
SMC loss in Arteriole

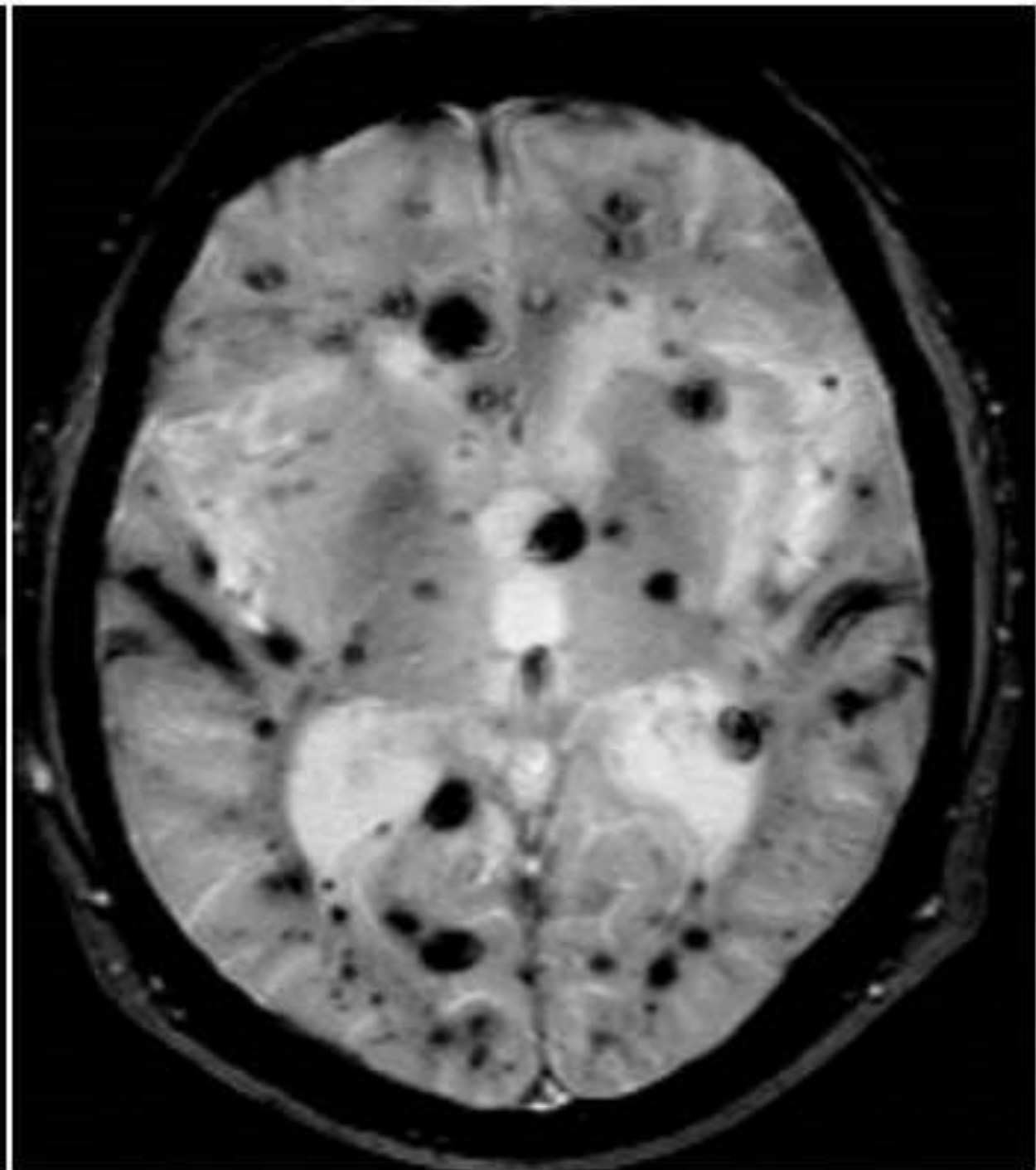
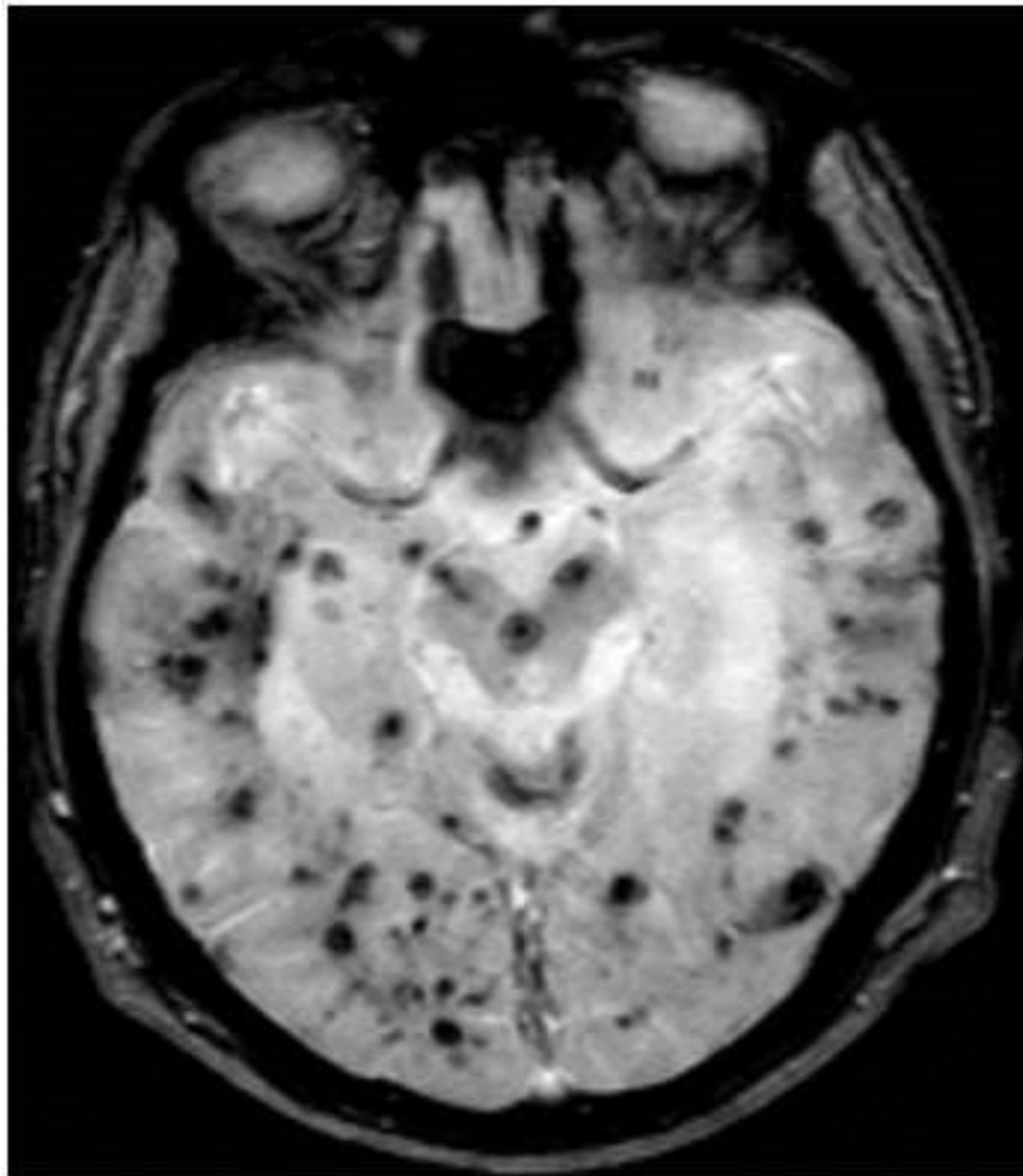


Hypermuscularization of the Transitional segment

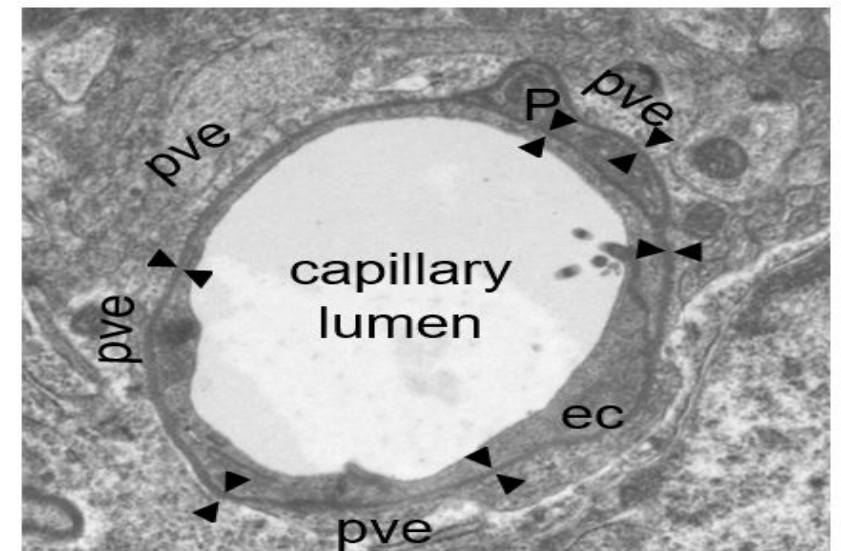
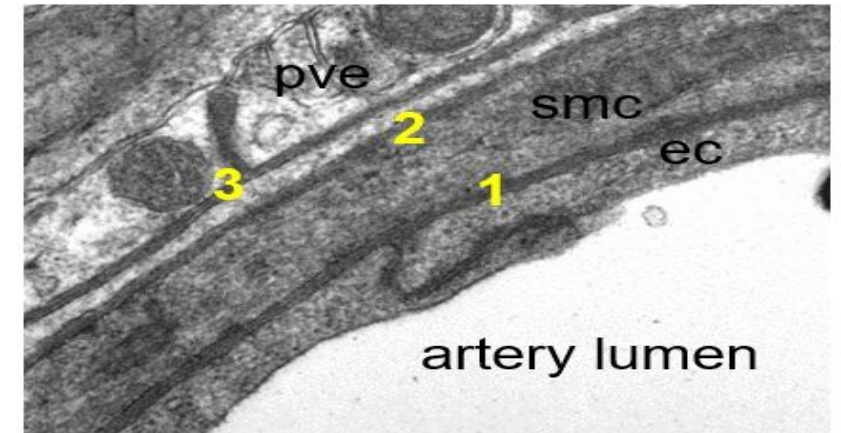
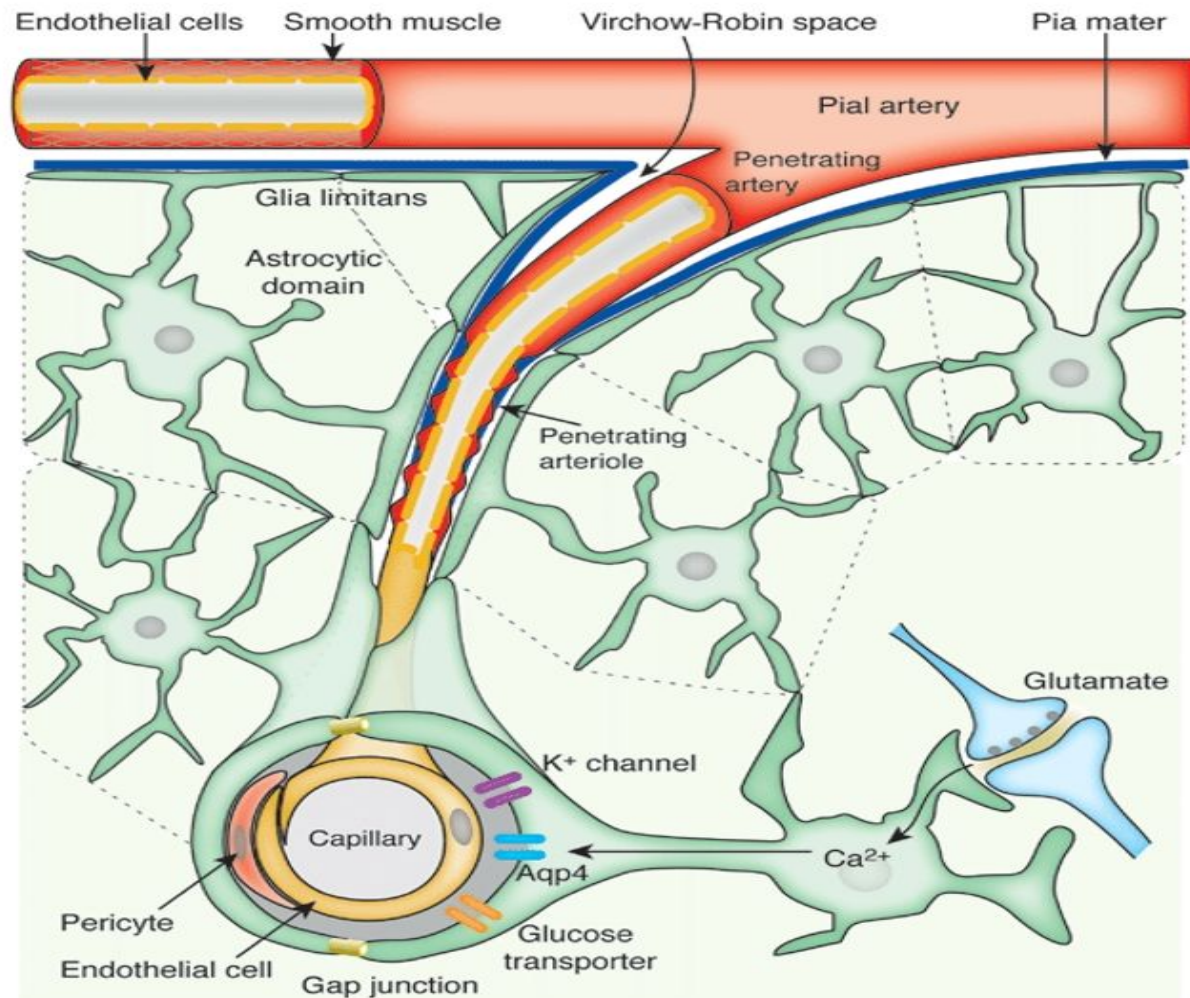


норма





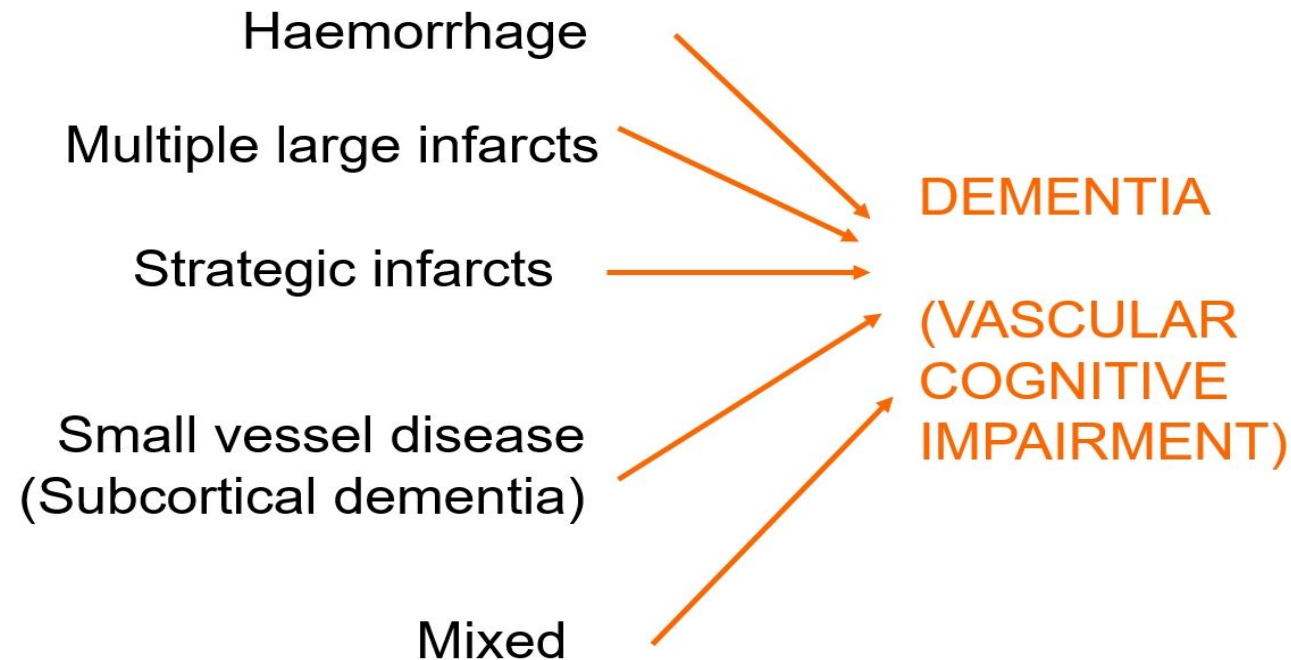
Микроваскулярный экстрацеллюлярный матрикс имеет стратегическое значение



From Iadecola & Nedergaard, Nature Neuroscience 2007

Joutel et al, JCBFM 2016

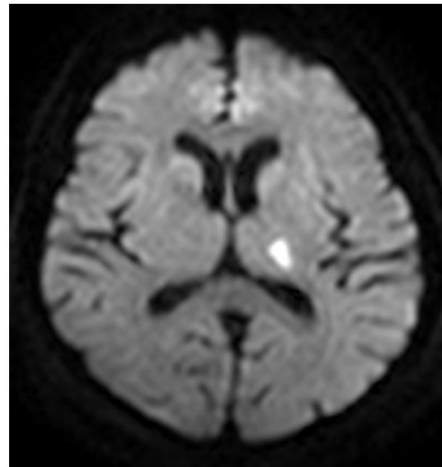
Каким образом цереброваскулярные болезни приводят к деменции?



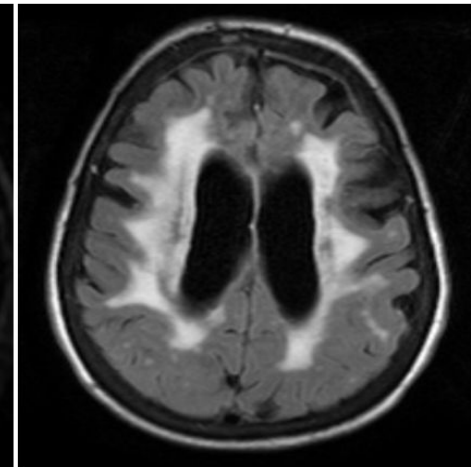
Морфологические изменения головного мозга при болезни мелких сосудов

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

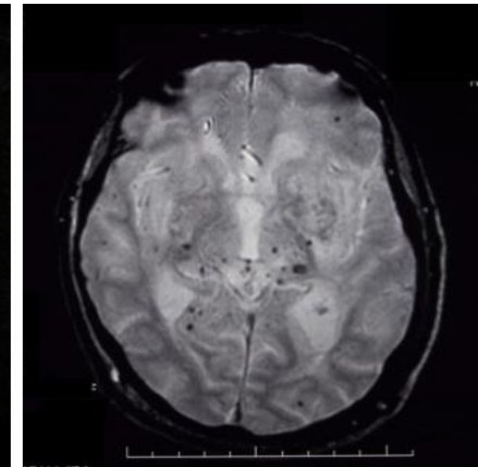
Small vessel disease



Lacunar infarct



Leukoaraiosis
(white matter hyperintensities)



Cerebral microbleeds

Причины когнитивного снижения

Нейродегенеративные заболевания с
КОГНИТИВНЫМ СНИЖЕНИЕМ

Сосудистые заболевания с КОГНИТИВНЫМ
СНИЖЕНИЕМ

Когнитивные нарушения – нарушения высших мозговых функций, связанные с расстройством процессов получения, переработки и анализа информации и организации поведения в соответствии с НИМИ

Высшие мозговые функции: речь, память, мышление, праксис, гнозис, внимание.

Особенности когнитивных функций при «успешном старении»:

- утомляемость,
- снижение скорости психических процессов,
- - снижение памяти на эмоционально незначимые события,
- уменьшение объема кратковременной памяти,
- трудности переключения внимания.

Сохраняются профессионализм, критика, чувство юмора, интерес к жизни.

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

Основные жалобы пациентов

Снижение памяти- «субъективное когнитивное снижение» как минимум

Головокружение - достоверно коррелирует с когнитивным снижением

Головная боль – головная боль напряжения

Общая слабость

Клиника дисциркуляторной энцефалопатии

1. Нейропсихологические расстройства – главное
2. Двигательные расстройства.
3. Вегетативные расстройства – периферическая вегетативная недостаточность.

Нейропсихологические расстройства

1. Жалобы на снижение памяти

-Имеется снижение внимания, часто как проявление астении (утомляемости) на фоне соматических заболеваний

-Уменьшение объема кратковременной памяти

-Ухудшение зрительной памяти

Следует уточнить возможности пациента самостоятельно существовать (посчитать деньги, пользоваться телефоном и стиральной машиной, приготовить еду, следить за собой).

Синдром субъективного когнитивного снижения – у пациента есть жалобы на память, но существующие методики дефекта не выявляют.

Синдром умеренных когнитивных расстройств, критерии:

- 1. Главное** – наличие жалоб на нарушение памяти со стороны больного или родственников. «Маски»: жалобы на головокружение, головную боль.
- Снижение функциональных возможностей за год, часто – склонность переложить заботы и ответственность на супруга.
- Снижение когнитивных функций может быть выявлено и объективизировано при нейропсихологическом тестировании (MMSE менее 24 баллов).
- Отсутствие влияния когнитивного дефекта на повседневную активность (затруднения только при выполнении сложных действий).
- Отсутствие деменции.

Распространенность умеренных когнитивных нарушений

Распространенность	Возраст
6.7%	60–64
8.4%	65–69
10.1%	70–74
14.8%	75–79
25.2%	80–84

Нейропсихологические расстройства

Изменения личности (особенно у людей с высоким когнитивным резервом) – спросить у родственников:

«уплощение личности» - личность теряет глубину, суждения и юмор становятся примитивными, круг интересов сужается, появляется эгоцентризм, появляется враждебность.



Аффективные и поведенческие нарушения: депрессия, апатия, тревога, аффективная лабильность

Особенности депрессии в пожилом возрасте:

Отсутствие жалоб на тоску и сниженное настроение

Преобладание ангедонии и чувства ненужности, потерянности

Апатия – отсутствие желаний

Соматизация жалоб: головокружение, головная боль, слабость

Суицидальное поведение, а не

Двигательные расстройства при дисциркуляторной энцефалопатии

- головокружение несистемного характера,
- астазобазофобия – страх падений, самая частая форма тревоги,
- лобная дисбазия (походка с широко расставленными ногами),
- постуральная неустойчивость (трудности поддержания вертикального положения и равновесия, трудности при повороте),
- пирамидный синдром (повышение рефлексов без параличей),
- дизартрия (преобладает в структуре псевдобульбарного

Стадии ДЭП	Первая	Вторая	Третья
Жалобы	+или++	+или++	+
Когнитивные нарушения	нет или умеренные	умеренные когнитивные или легкая деменция	выраженная деменция
Двигательные нарушения	Легкие или умеренные	От легких до выраженных	Умеренные или выраженные
Трудоспособность	трудоспособен	частично трудоспособен	не трудоспособен
Бытовая независимость	Почти независим	Зависим	Зависим

Диагностика дисциркуляторной энцефалопатии

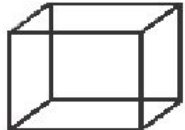
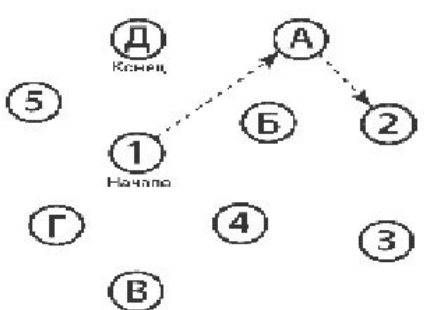

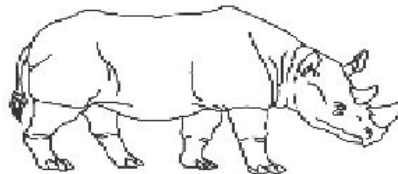
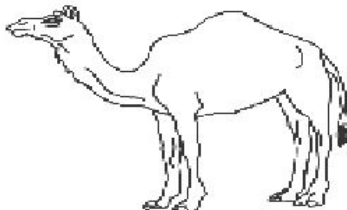
1. Исследование неврологического статуса.
2. Выявление сосудистых факторов риска – артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет.
В диагнозе указывается: «атеросклеротического, гипертонического, дисметаболического генеза».
3. Желательно - МРТ головного мозга.
4. Исключение потенциально обратимых причин когнитивных нарушений: дефицита витамина В12 и фолиевой кислоты, ВИЧ, алкоголизма, болезни Вильсона-Коновалова, нейросифилиса, гипотиреоза.
5. Нейropsychологическое тестирование.

Нейропсихологическое тестирование

1. Монреальская шкала оценки когнитивных функций - отвечает на вопрос: есть или нет когнитивные нарушения, меньше 24 баллов - есть
2. Краткая шкала оценки когнитивного состояния (Mini Mental State Examination) – отвечает на вопрос:
есть или нет деменция – меньше 24 баллов –
есть.

Монреальская шкала оценки когнитивных функций

ИМЯ: _____
 Образование: _____ Пол: _____ Дата рождения: _____
 Дата: _____

Зрительно-конструктивные/исполнительные навыки		 Скульпруйте куб		Нарисуйте ЧАСЫ (Диск в одну декадату) (3 балла) _____ _____ _____			БАЛЛЫ ___/5							
 []		[]		[] Контур [] Цифры [] Стрелки			___/5							
НАЗЫВАНИЕ														
 []		 []		 []			___/3							
ПАМЯТЬ		Прочтите слова, запомните их, делайте пометки. Делайте 2 пометки. Попробуйте повторить слова через 5 минут.		ЛИЦО []	БАРХАТ []	ЦЕРКОВЬ []	ФИАЛКА []	КРАСНЫЙ []	нет баллов					
ВНИМАНИЕ		Прочтите слова (цифры) и цифре(ы). Копируйте и делайте пометки. Копируйте и делайте пометки.		[] 2 1 8 5 4 [] 7 4 2			/2							
Прочтите ряд букв. Испытайте жесткую хватку рукой на каждую букву А. Нет баллов при 2 ошибках.		[] Ф Б А В М Н Л А А Ж К Л Ь А Ф А К Л Е А А А Ж А М Д Ф А А А						___/1						
Сорвите вырезанные по 2 из 100.		[] 93	[] 86	[] 79	[] 72	[] 65	___/3							
РЕЧЬ		Повторите 1 слово, повторите 2 слова и т.д. Копируйте и делайте пометки.		[]			/2							
Вспомните, какие звуки между названиями, количество слов, количество букв на букву А.		[] _____ IN 2 (1 балл)						___/1						
АБСТРАКЦИЯ		Что общего между словами, например, багет и бочка – форма		[] пещер - валуны			[] часы - лилия		/2					
ОТСРОЧЕННОЕ ВОСПРОИЗВЕДЕНИЕ		Необходимо назвать слово БЕЗ ПОДСКАЗКИ		ЛИЦО []	БАРХАТ []	ЦЕРКОВЬ []	ФИАЛКА []	КРАСНЫЙ []	Баллы только за слова без подсказки ___/5					
ДОПОЛНИТЕЛЬНО ПО ЖЕЛАНИЮ		1 подсказка на слово Механический ящик		[]			[]		___/5					
ОРИЕНТАЦИЯ		[] Дата		[] Месяц		[] Год		[] День недели		[] Место		[] Город		___/6

Проведено:

Minimal Mental State Examination

MMSE

	Число баллов за правильный ответ
I. ОРИЕНТАЦИЯ	
1. Назвать дату (год, время года, месяц, число, день недели).	0-5
2. Назвать местонахождение (страна, город, улица, учреждение, отделение).	0-5
II. ВОСПРИЯТИЕ.	
3. Повторить 3 слова, со скоростью одно слово в секунду. Максимум 3 попытки. 1 балл за каждый правильный ответ. КАРАНДАШ--ДЕРЕВО--КОШЕЛЕК (или АВТОБУС-ДВЕРЬ-РОЗА)	0-3
III. ВНИМАНИЕ И СЧЕТ.	
4. Серийное вычитание из 100 по 7 пять раз. 1 балл за каждый правильный ответ. 100---93---86---79---72---65---58---51---44---37---30---23---16---9---2	0-5
IV. ПАМЯТЬ.	
5. Припомнить 3 слова, названные инструктором во втором задании. 1 балл за каждый правильный ответ.	0-3
V. РЕЧЬ.	
6. Назвать два предмета (ручка и часы)	0-2
7. Повторить фразу « Одно нынче лучше двух завтра»	0-1
8. 3-х этапная команда: Возьмите бумагу правой рукой, сверните пополам обеими руками, положите на колени. 1 балл за каждый правильный ответ.	0-3
VI. ЧТЕНИЕ И ПИСЬМО.	
9. Прочитать и выполнить задание (допускается только одна попытка): «ЗАКРОЙТЕ ГЛАЗА»	0-1
10. Напишите на листе бумаги любое законченное предложение. Пример, « Я НАХОЖУСЬ В БОЛЬНИЦЕ»	0-1
11. Срисуйте рисунок. Считается правильным, если пятисторонние фигуры пересекаются с образованием четырехсторонней фигуры и если все углы в пятисторонней фигуре сохранены.	0-1
Итого:	

Нейропсихологическое тестирование

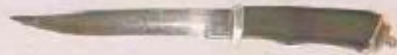
1. Скрининг «3-КТ» (три когнитивных теста):

1) память:

зрительная – запомнить 12 картинок как угодно долго, через 10 минут назвать их (отсроченное воспроизведение), если не помнит – узнать 12 показанных картинок из 48 (узнавание),

слухоречевая – повторить 3 раза 5 слов (грузовик, кузнечик, тарелка, мяч, зима), попросить вспомнить через 10 минут, если не помнит – подсказывать категории,





Нейропсихологическое тестирование

Скрининг «3-КТ» (три когнитивных теста):

2) фонетическая речевая активность – называть слова на букву «Л» в течение 1 минуты (не менее 14 слов),

семантическая речевая активность – называть слова из закрытых категорий (растения, живот... ..) в течение 1 минуты (не менее 18).

3) тест рисования и-или копирования час



Лечение дисциркуляторной энцефалопатии

Основное – влияние на факторы риска - превентивные и модифицирующие стратегии

Цель – отсрочить деменцию

Лечение дисциркуляторной энцефалопатии

Лечение соматической патологии
гипертонической болезни,
сердечной и дыхательной недостаточности,
гипотиреоза,
боли,
гипергомоцистеинемии.

Основные рекомендации при умеренных когнитивных нарушениях

Уровень В

оценивать и мониторировать выраженность с помощью методик, влиять на модифицируемые факторы риска, лечить поведенческие и нейропсихиатрические симптомы, отменить препараты, снижающие когнитивные функции, регулярные физические упражнения.

Эффективных препаратов нет, предупредить пациента об отсутствии доказательств (уровень А)

Уровень С

когнитивный тренинг, исследование биомаркеров.

Метаболическая терапия дисциркуляторной энцефалопатии

Лечение умеренных когнитивных расстройств - препараты гингко-билоба,

- препараты альфа-липоевой кислоты,

- антиоксиданты,

- агонисты дофаминовых рецепторов

Доказательной базы нет.

Основное лечение – изменение образа жизни.

Модифицируемые предикторы обратимости умеренных когнитивных расстройств

396 пожилых амбулаторных пациентов старше 65 лет, были разбиты на две группы: пациенты с обратимыми УКР (возврат к норме) и пациенты с необратимыми УКР.

В обеих группах оценивался образ жизни.

Из всех участников 202 пациента (**51,0%**) вернулись к когнитивному статусу в пределах нормы.

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

Наилучшие результаты показали пациенты, которые

- читали книги или газеты (54%),
- водили машину (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.

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ