

Сосудистая деменция

к.м.н. Е.В. Вострикова
Кафедра клинической неврологии
и алгологии ФПК и ППВ НГМУ
Городской научно-практический неврологический центр

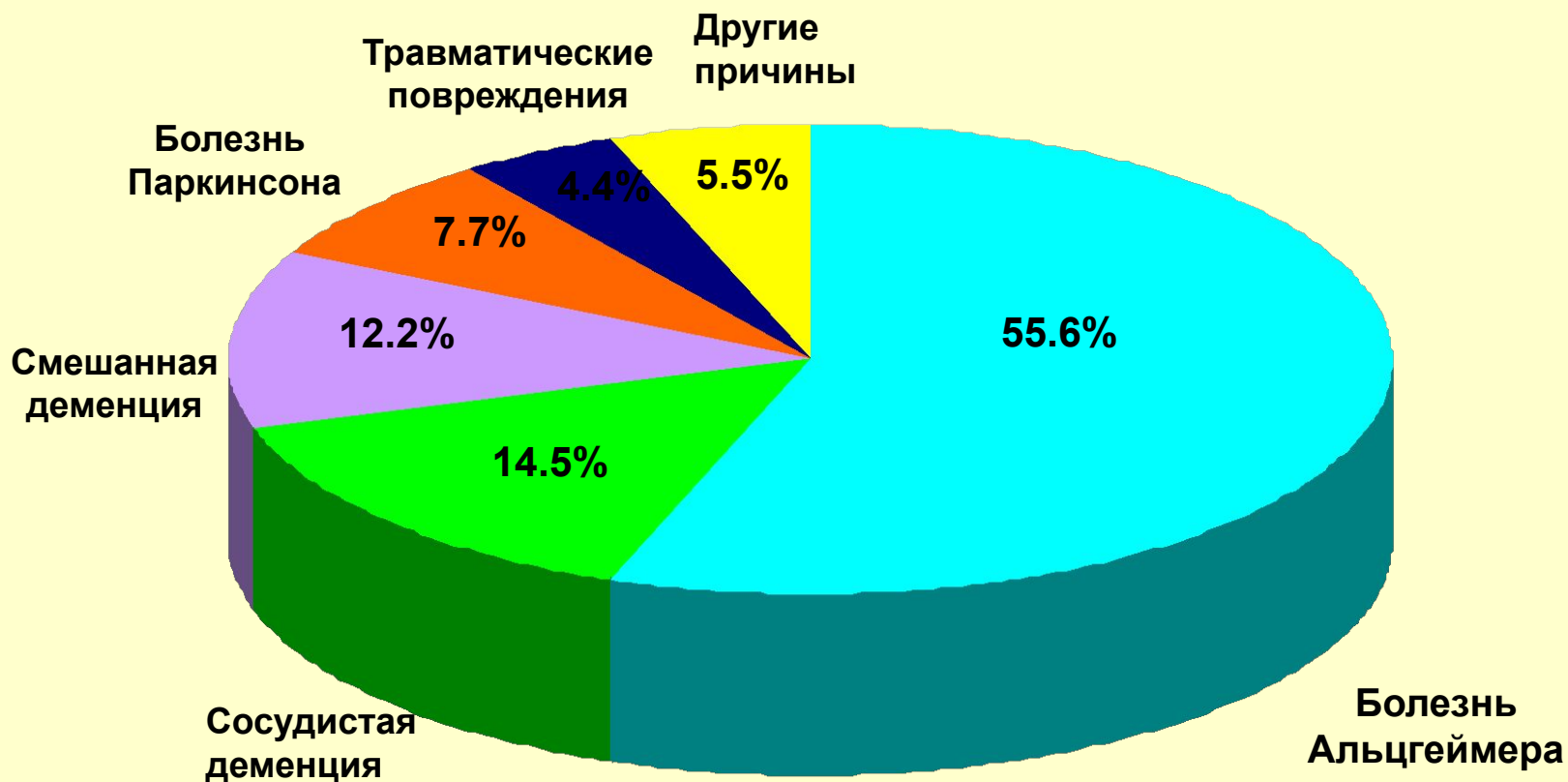
Приобретенные когнитивные расстройства

ЛЕГКИЕ	Возрастные КР (после 50 лет)	MMSE: 27-30 б.
УМЕРЕННЫЕ	«Продрома деменции»	24-27 б.
ДЕМЕНЦИЯ	<i>приобретенные</i> нарушения высших корковых функций (память +) приводящие к затруднениям в профессиональной деятельности и обыденной жизни <u>длительностью более 6 месяцев</u>	23-0 б. легкая 20-23 б. умеренная 11-19 б. тяжелая 0-10 б.


ЭТИОЛОГИЯ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ



Причины деменций



Цифры обозначают распространенность различных деменций по данным мировой статистики (в %)



Сосудистая деменция
существует ?


Постинсультная деменция:

- Инсульт, как непосредственная причина КН – у 50% с постинсультной деменцией;*
- Прогрессирование когнитивных нарушений после инсульта предполагает наличие первично-дегенеративного процесса;**


*Pasquier F, Leys D. Why are stroke patients prone to develop dementia? J Neurol. 1997; 244: 135–42. ** Leys D, Henon H, Pasquier F. The role of cerebral infarcts in vascular dementia. Research and practice in Alzheimer's disease. Volume 5. Eds.: B.Vellas et al. Paris: Serdi Publisher, 2001; 5: 123–8.

Взаимосвязь сосудистой патологии и нейродегенеративного процесса

- у 48% пациентов с БА при аутопсии выявляются лакунарные инфаркты и лейкоареоз.
- у 77% пациентов с клиническим диагнозом сосудистая деменция определяются признаки дегенеративного процесса в виде сенильных бляшек и нейрофибриллярных сплетений;

- 
- ***Вклад сосудистой патологии в развитие деменции?***

- **АГ повышает риск** развития деменции **в четыре–пять раз** у лиц, не лечившихся гипотензивными средствами (25 лет наблюдения, 3500 американских мужчин японского происхождения);
- **Наибольший риск** возникновения деменции отмечается у лиц с **систолической гипертензией** и аллелем аполипопротеина **E4 (ApoE4)**; (Launer *et al*, 2000).
- Прием гипотензивных средств ассоциирован с уменьшением количества случаев **болезни Альцгеймера и сосудистой деменции на 38%** (Murray, M. D., Lane, K. A., Gao, S., *et al*, 2002)

- 
- АГ способствует реализации генетической предрасположенности к БА
 - «Немые» инфаркты мозга являются фактором риска развития деменции


Vermeer S.E. N.England.J.Med.
2003,348,1215

-Отсутствует "безопасный" пороговый уровень артериального давления

-Существует прямая связь между уровнем АД и риском сердечно-сосудистых заболеваний:



повышение АД на 10 мм рт.



увеличение на 40% риска развития сосудистых когнитивных расстройств

«Существует прямая связь между уровнем АД в 50 лет и состоянием мышления в 70 лет: чем ниже АД, тем лучше когнитивная функция»



Гиперхолестеринэмия

• Гиполипидемическая терапия?

Повышение уровня холестерина в среднем возрасте ($\geq 6,5$ ммоль/л) удваивает риск развития деменции, в том числе болезни Альцгеймера, независимо от других факторов риска, таких как артериальная гипертензия и аллель (21 год наблюдения, 2000 пациентов)

Аспирин и деменции: ?

■ *Результаты противоречивы:*

- 1. 1991-2000 гг., Шведская популяция, 702 пациента, старше 80 лет:


Прием высоких доз аспирина снижал риск болезни Альцгеймера*

Sven E. Nilsson, · Boo Johansson, · Sanna Takkinen, · Stig Berg, · Steven Zarit, · Gerald McClearn, · Arne Melander; A study in a Swedish population-based sample aged ≥80 years. Does aspirin protect against Alzheimer's dementia? European Journal of Clinical Pharmacology, 2003

- 2. 6377 пациентов женского пола, старше 65 лет, 9,6 лет, аспирин 100 мг/сутки;

Прием аспирина не влияет на риск развития деменций.

Jae Hee Kang, Nancy Cook, JoAnn Manson, Julie E Buring, Francine Grodstein. Low dose aspirin and cognitive function in the women's health study cognitive cohort; BMJ 2007;334:987



- *Аспирин не влияет на риск развития сосудистой деменции*

- Pantoni L, Rossi R, Inzitari D, et al. Efficacy and safety of nimodipine in subcortical vascular dementia: a subgroup analysis of the Scandinavian Multi-Infarct Dementia Trial. *J Neurol Sci* 2000;175(2):124-34. Williams P, Rands G, Orrel M, Spector A. Aspirin for vascular dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000(4):CD001296.

*Рекомендуется прием аспирина с целью профилактики цереброваскулярной патологии и когнитивных расстройств у пациентов с факторами риска**

Нет рекомендаций: назначение аспирина с целью профилактики когнитивных расстройств у пациентов без факторов риска цереброваскулярной патологии.

■ Mayhar E, Sudeep G, Samii A. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on risk of Alzheimer's disease: systemic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2003;

Другие НПВП и деменции:

Нет доказательств роли НПВП в профилактике
КОГНИТИВНЫХ нарушений

- США, 2001-2004 гг., возраст старше 70 лет, целекоксиб 200 мг, напроксен 220 мг, плацебо: нет влияния на частоту развития деменций в течение нескольких лет после начала терапии.

Сосудистая деменция

1. Последствия единичного инсульта в "стратегической" зоне (таламус, гиппокамп, угловую извилину, хвостатое ядро);
2. Мультиинфарктная деменция;
3. Болезнь Бинсвангера;
4. Кортико-подкорковая деменция.

Сосудистая деменция

Симптомокомплекс:

- двигательный дефицит
- нейропсихологический дефицит

Морфо-функциональные составляющие:

- дефекта белого и серого вещества головного мозга
- кортикально-субкортикальное разобщение
- атрофический процесс

Сосудистая деменция, клинические проявления

КОГНИТИВНЫЕ:

**нарушения
концентрации
внимания**

**когнитивная
замедленность,
«брадифрения»**

**инертность и
персеверации**

**нарушения
оперативной
памяти**

АФФЕКТИВНЫЕ:

**анергическая
депрессия:**

**повышенная
утомляемость,
трудности**

**сосредоточить-ся,
головные боли и
тяжесть в голове,
несистемное
головокруже-ние,
нарушение сна**

НЕВРОЛОГИЧЕС- КИЕ:

**псевдо-
бульбарный
синдром**

**пирамидные
нарушения**

**экстра-
пирамидные
нарушения**

нарушения ходьбы

**тазовые
нарушения**

Болезнь БИНСВАНГЕРА

(субкортикальная лейкоэнцефалопатия
Бинсвангера , атеросклеротическая
энцефалопатия Бинсвангера)

- **Основа** - микроангиопатия (артериосклероз мелких пенетрирующих артерий головного мозга)



- диффузное поражение белого вещества в
глубинных отделах больших полушарий,
вызванное.

- 1/3 случаев сосудистой деменции

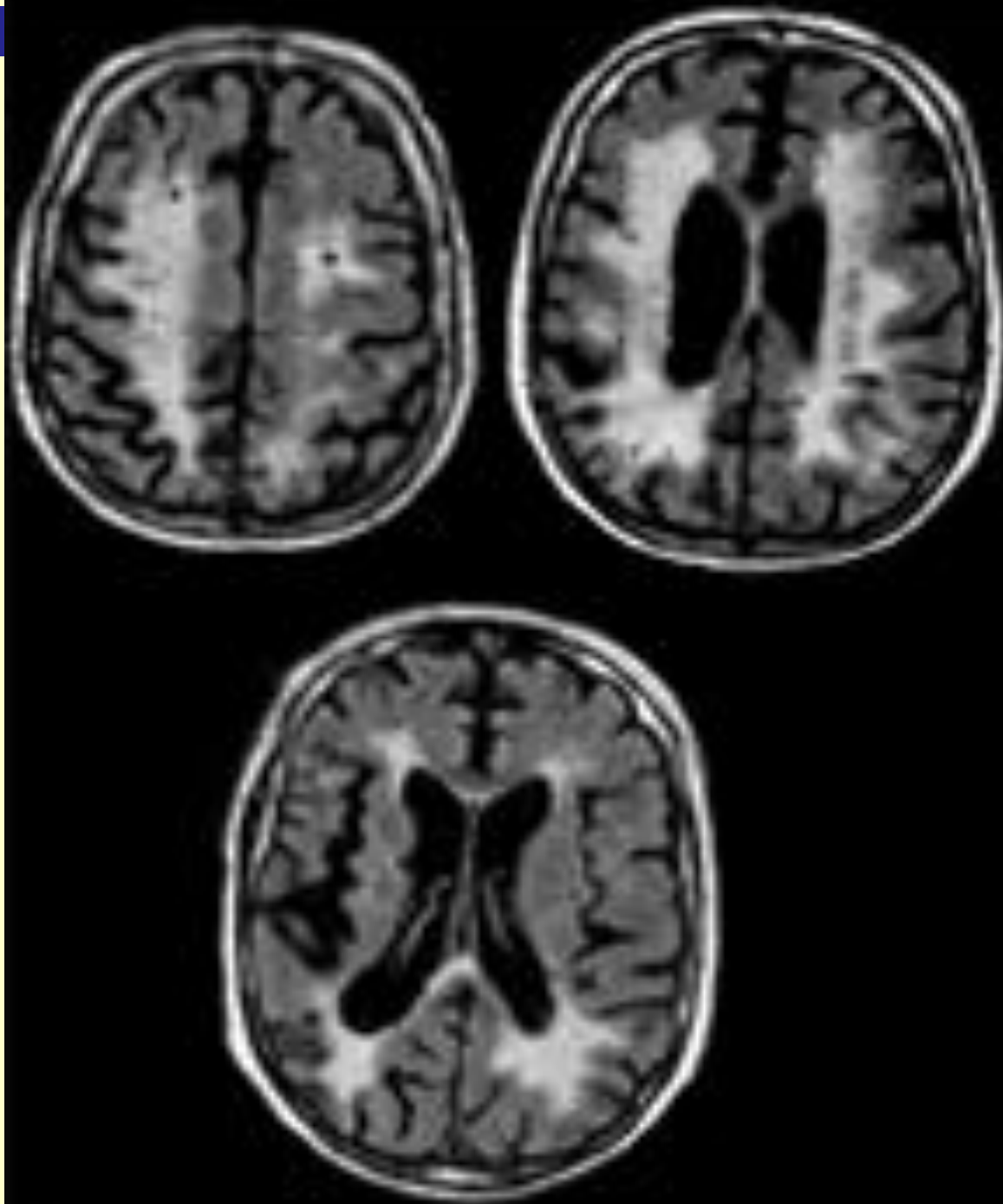
O. Binswanger в 1894
Г.,

Критерии диагноза болезни Бинсвангера

[D.A.Benett и соавт., 1990]

1. деменция;
2. два признака из следующих:
 - сосудистые факторы риска или признаки системного сосудистого заболевания;
 - признаки сосудистого поражения головного мозга (очаговая неврологическая симптоматика);
 - "субкортикальные" неврологические расстройства;

- 3. двухсторонний лейкоареоз или двухсторонние множественные или диффузные участки в белом веществе полушарий головного мозга размерами более 2 см.



Лейкоареоз:

■ Морфологически:

- диффузная демиелинизация нервных волокон;
- пролиферация и гипертрофия астроглии;
- отек олигодендроглиоцитов;
- очаги неполного некроза в белом веществе с образованием мелких полостей;
- расширение перивентрикулярных пространств;
- формирование спонгиозной структуры белого вещества

Возраст

Артериальная
гипертензия

До
90
%

Лейкоарезоз

30-39 лет

5%

Старше
60 лет

До
45%

Старше
90 лет

До
100%

Лейкоареоз: *причины развития*

- Не рациональная терапия АГ:

- Исследование **ARIC**: 2 тыс. больных АГ.

Распространенность лейкоареоза максимальна при чрезмерном снижении АД.



*Постепенное достижение
целевого уровня АД*


Лейкоареоз:

– независимый фактор риска повторного инсульта в течение 3 лет после перенесенного острого сосудистого события

Leukoaraiosis More Than Dementia Is a Predictor of Stroke Recurrence

H. Hénon, MD, PhD; P. Vroylandt, MD; I. Durieu, MD; F. Pasquier, MD, PhD D. Leys, MD

Stroke. 2003;34:2935-2940



Постинсультная деменция: 5%

У больных старше 60 лет риск возникновения деменции в первые 3 мес после инсульта в 9 раз выше, чем в популяции

Факторы риска постинсультной деменции

- Возраст!
- Наличие прединсультных КР
- АГ
- Низкий уровень образования
- Сахарный диабет
- Др. сопутствующая патология
- Курение
- Объем пораженной ткани???

Преинсультные когнитивные нарушения

- не достигающие уровня деменции, коррелируют с высоким риском развития деменции как в первые три месяца, так и спустя три года после инсульта
- «Преинсультная» деменция – фактор риска смертности в результате острого сосудистого события (в течение 3 месяцев)

О.С. Левин, Н.И. Усольцева, Н.А. Юнищенко. Трудный пациент. №8-2007.

Desmond D.W., Moroney J.T., Paik M.C. et al. Frequency and clinical determinants of dementia after ischemic stroke // *Neurology* 2000; 56: 1124–1131.;

Kalaria R.N. Vascular dementia: neuropathological features / Burns A. et al, eds. *Dementia*. Arnolds 2005; 565–573.



Постинсультные когнитивные нарушения (ПИКН)

- - когнитивные расстройства, которые имеют временную связь с инсультом;
- в среднем через 3 месяца после инсульта

Эпидемиология ПИКН


- Наиболее высок риск развития деменции в первые 6 месяцев после инсульта*
- В целом ПИКН различной степени тяжести выявляются у 40–70 % пациентов, перенёсших инсульт, в среднем – примерно у половины пациентов**.

*Leys D., Pasquier F. Post-stroke dementia // VASCOG, San Antonio, 2007; 21.

**Bowler J.V., Hachinski V. The concept of vascular cognitive impairment / Erkinjuntti T., Gauthier S., eds. Vascular cognitive impairment. Martin Dunitz 2002; 9–26.

Постинсультные когнитивные нарушения

- 1. Фокальные когнитивные нарушения, как правило, связанные с очаговым поражением мозга захватывающие только одну когнитивную функцию (аграфия, акалькулия, пальцевая агнозия-угловая извилина);
- 2. Постинсультное умеренное когнитивное расстройство;
- 3. Постинсультная деменция



«Постинсультная» деменция –
независимый фактор риска смертности
в течение 1-2 лет после острого
сосудистого события

■ Постинсультная деменция

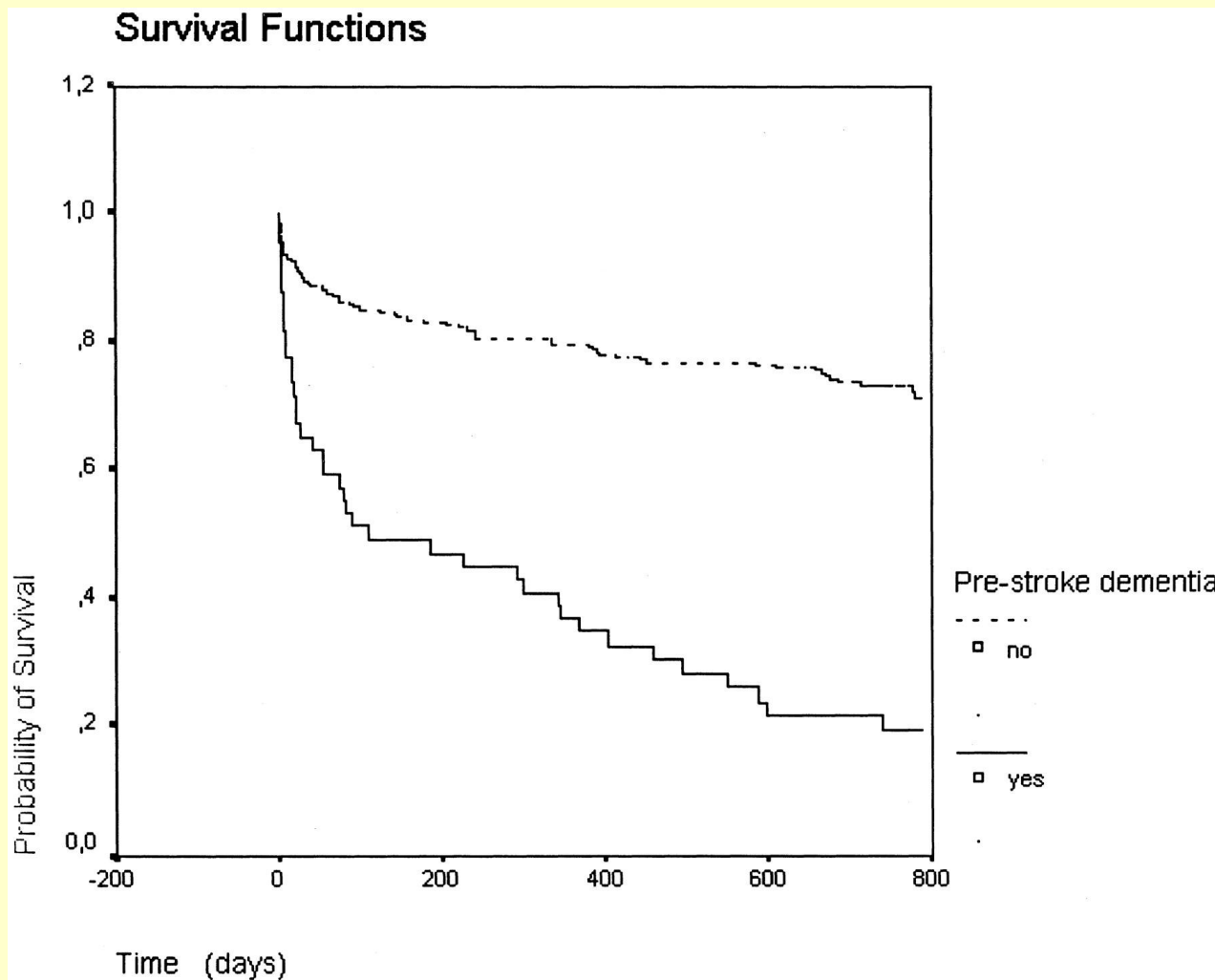
■ Деменция, диагностируемая через 3 месяца после инсульта, ассоциируется с 3-х кратным увеличением риска повторного инсульта

Leys D., Henon H.,
Mackowiak-Cordoliani M.A.,
Pasquier F. Poststroke dementia
// Lancet Neurol 2005; 752–759.

- Постинсультная депрессия развивается примерно у трети пациентов, перенёсших инсульт, нередко сопровождается когнитивным дефицитом и в этом случае является предвестником его дальнейшего прогрессирования.

О.С. Левин, Н.И. Усольцева, Н.А.
Юнищенко. Трудный пациент.
№8-2007

Kaplan-Meier curves: prestroke dementia

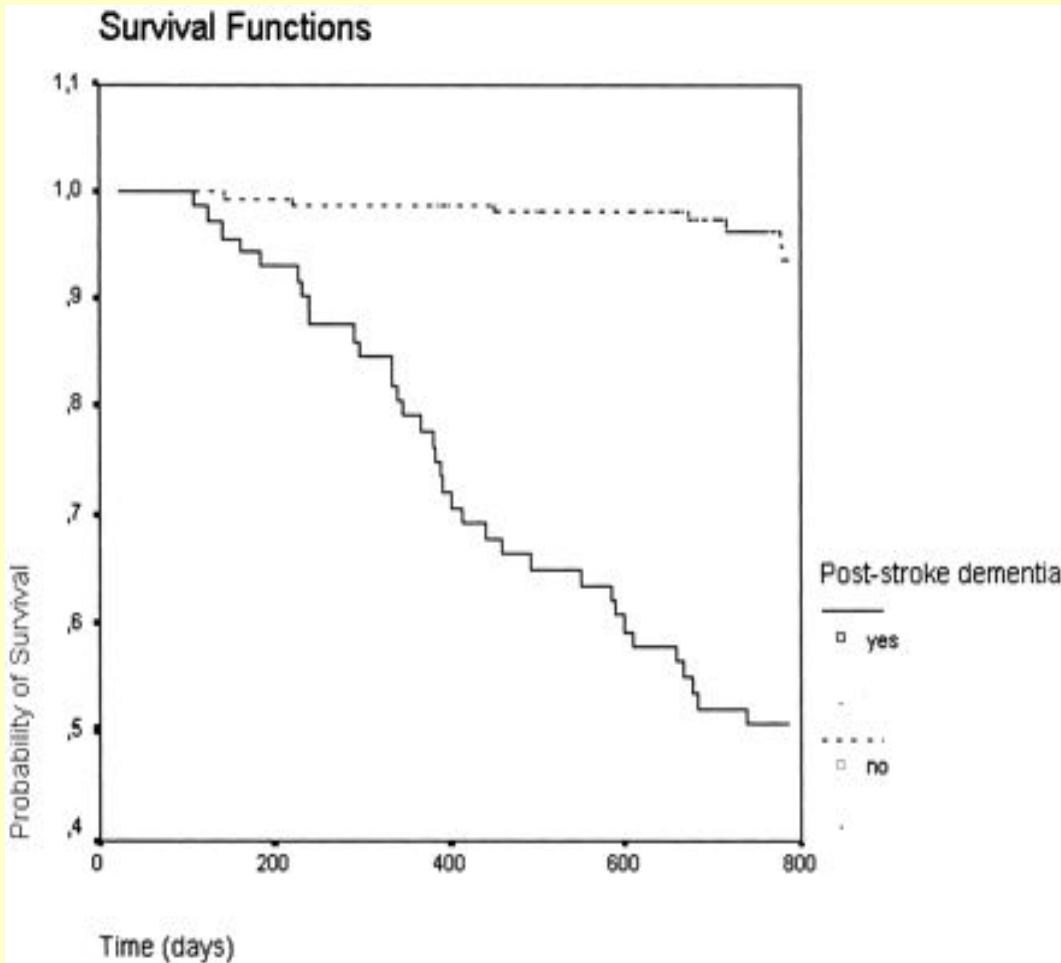


Выживаемость в течение 16.1 ± 9.9 месяцев - 20.4% с прединсультной деменцией, 72.6% без прединсультной деменции

Barba, R. et al. Stroke 2002;33:1993-1998



Kaplan-Meier curves: post-stroke dementia



Выживаемость в течение 20.9±7.3 мес. 51.4% с ПИД и 95.5% без ПИД (70.4; $P < 0.0001$, log-rank test)

Barba, R. et al. Stroke 2002;33:1993-1998



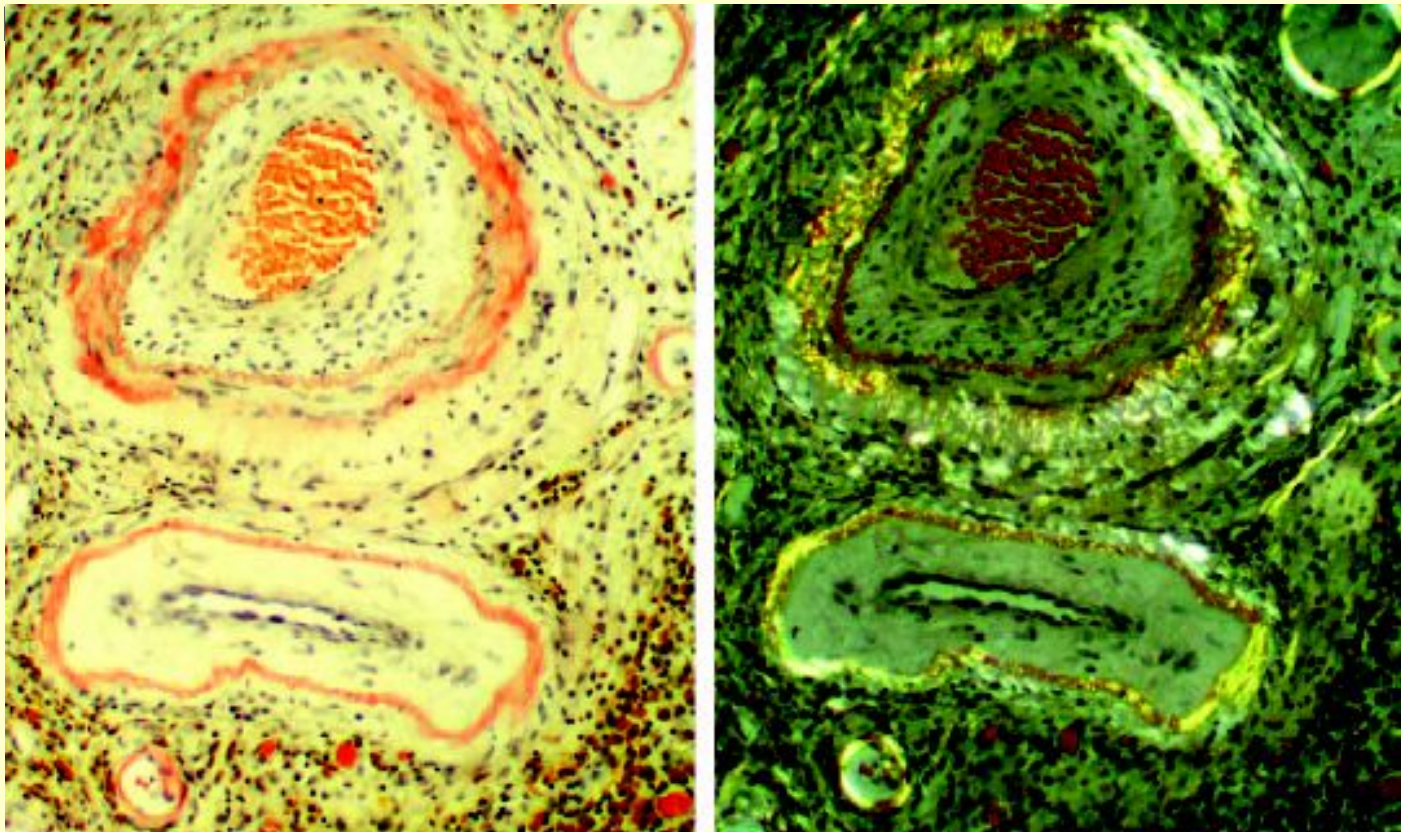
Постинсультная деменция:

■ Наследственные заболевания:

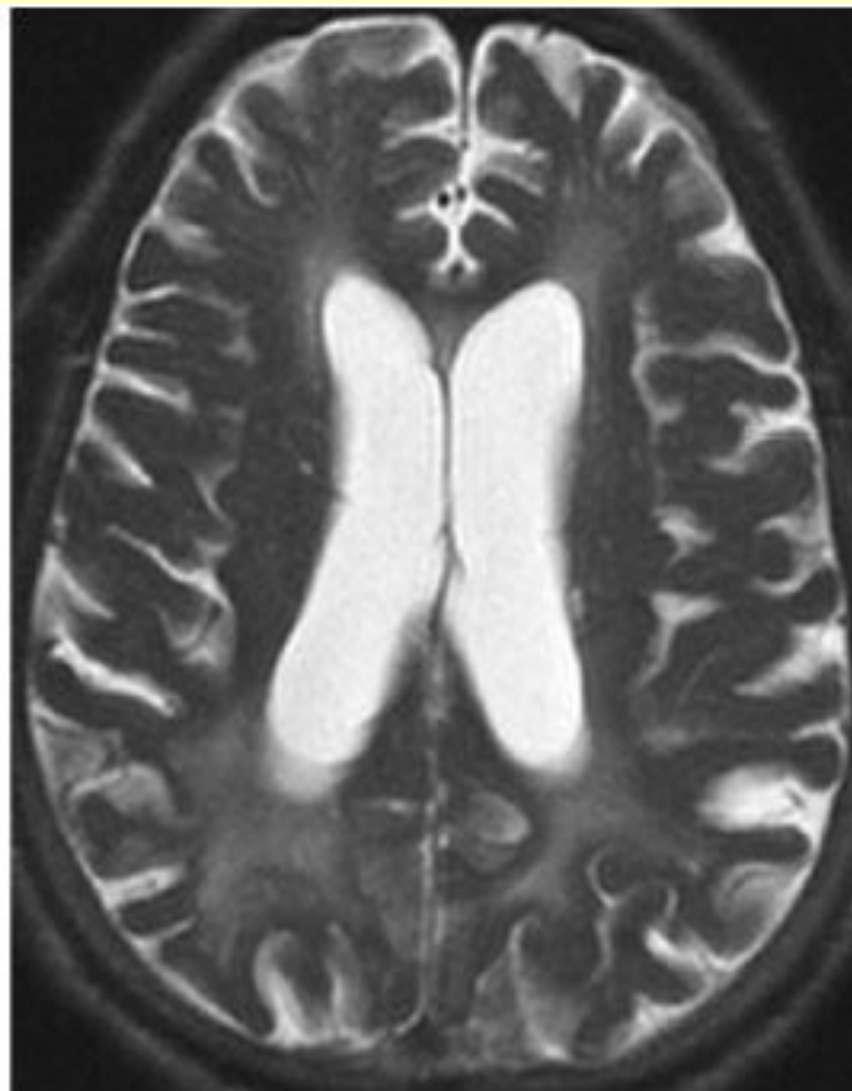
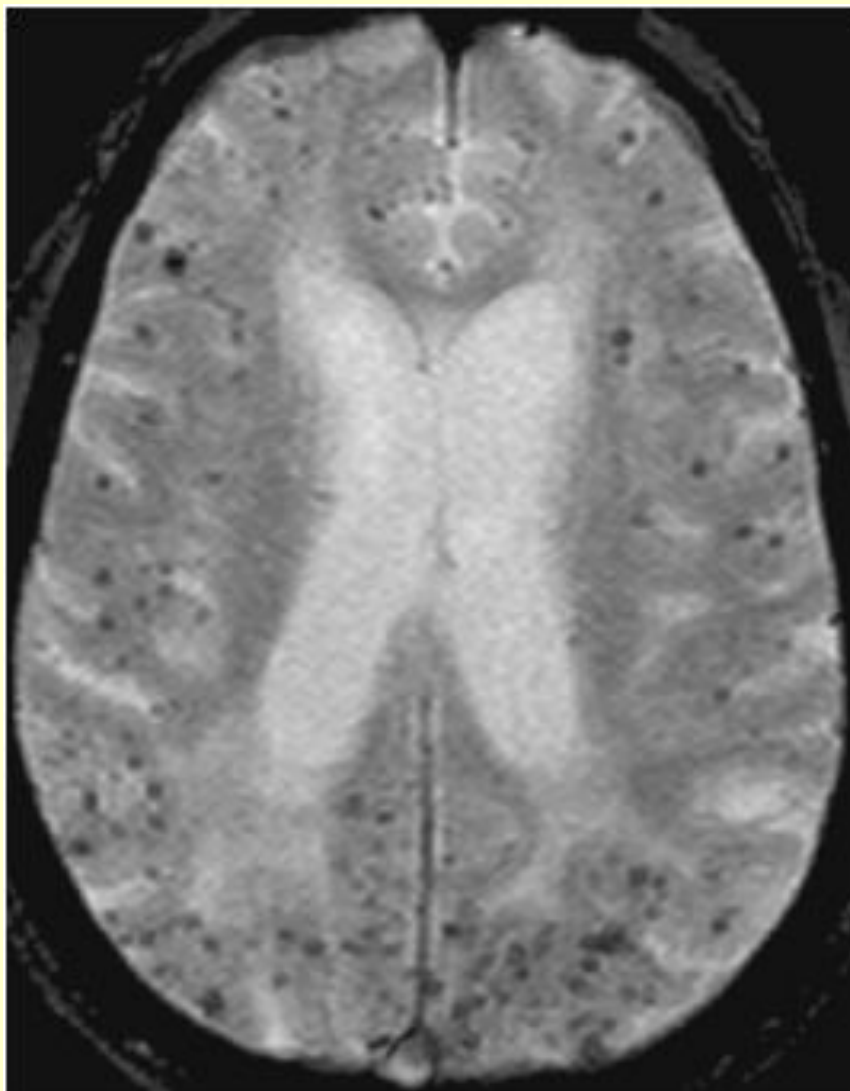
1. Наследственная амилоидная ангиопатия:

- возраст до 40 лет;
- повторные паренхиматозные кровоизлияния;
- гиалиноз стенок мелких артерий;
- выраженное отложение амилоида в стенках церебральных и лептоменингеальных артерий

Cristine



Cristine P., et all. AJR Am J Roentgenol 2004;182:1547–1550



Гринберг С.М., Гуrol М.И., Росанд Дж., Смит И.И., 2002

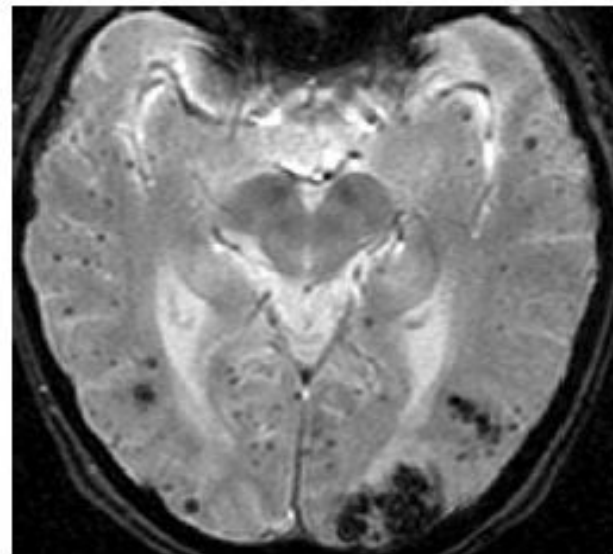




a.



c.

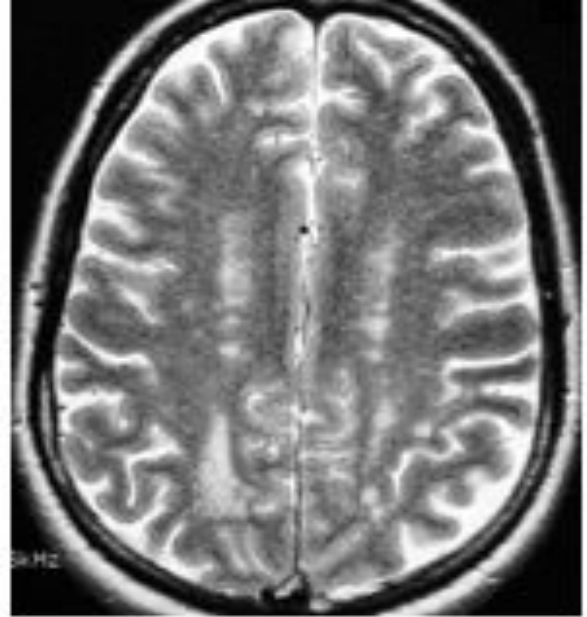
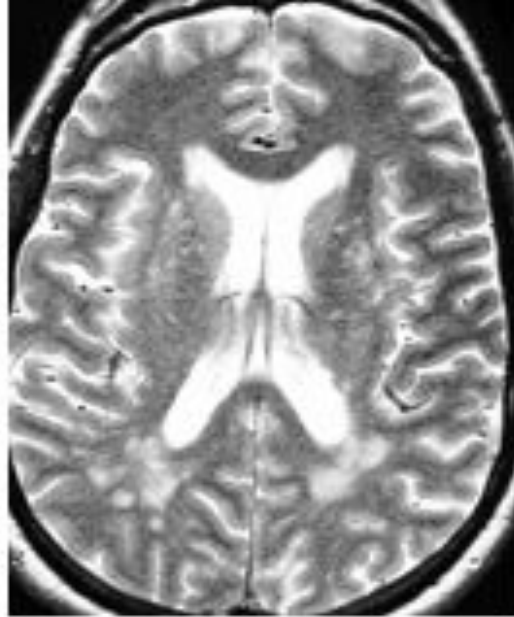
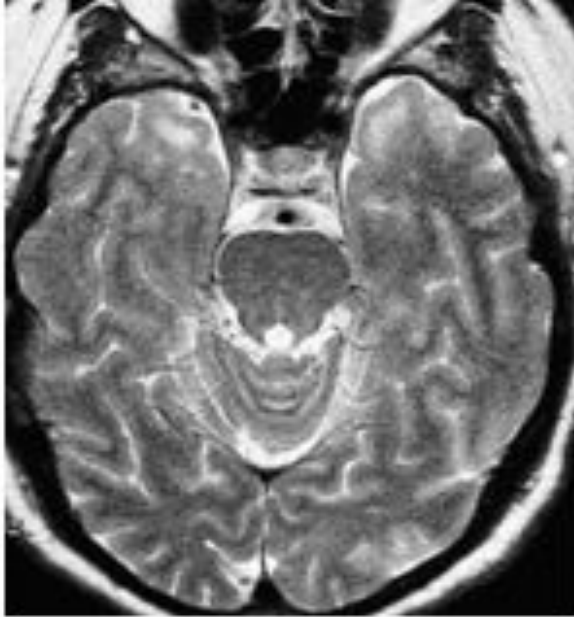


Постинсультная деменция:

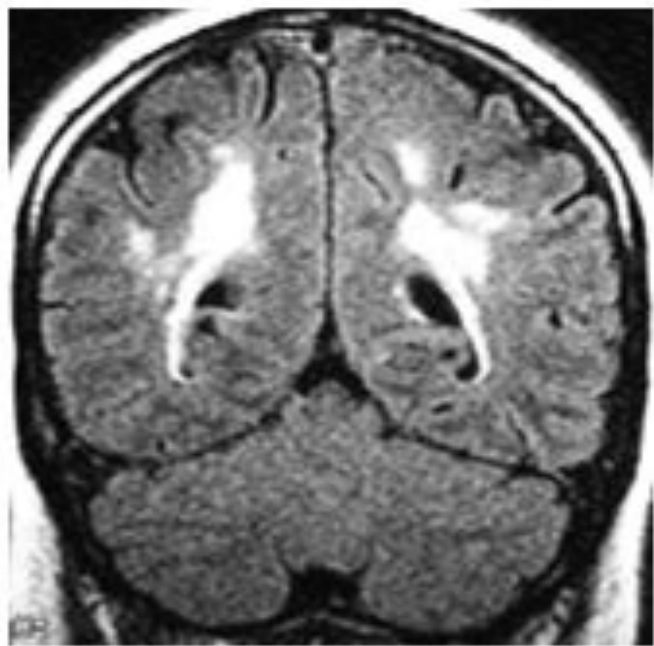
- **2. ЦАДАСИЛ** (англ. – cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy – CADASIL, Notch3 на 19 хр.)
- 20-40 лет;
- множественные субкортикальные инфаркты;
- выраженные изменения белого вещества;
- генерализованное поражение мелких артерий (менее 400 μm в диаметре): поражением меди с выраженными изменениями гладкомышечных клеток и наличием гранулярных осмиофильных отложений.
- T2-режиме – зоны гиперинтенсивности в субкортикальном белом веществе и базальных ганглиях;

Leyhe, T.; Wiendl, H.; Buchkremer, G.; Wormstall, H., 2005;

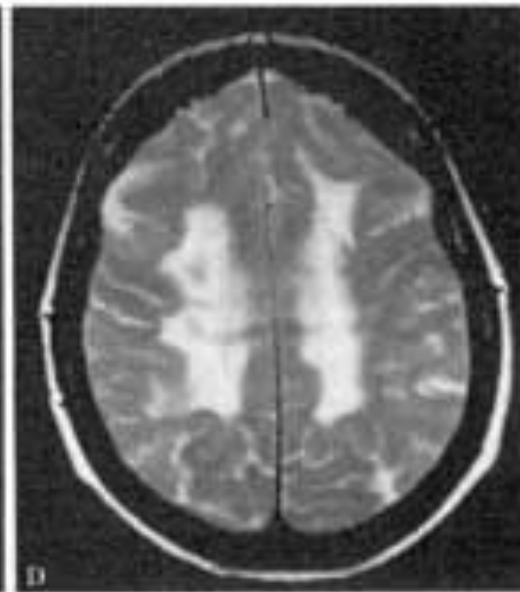
Dorothee P. Auer, Benno Pütz, Christoff Gössl, Gregor-Konstantin Elbel, Thomas Gasser, 2002

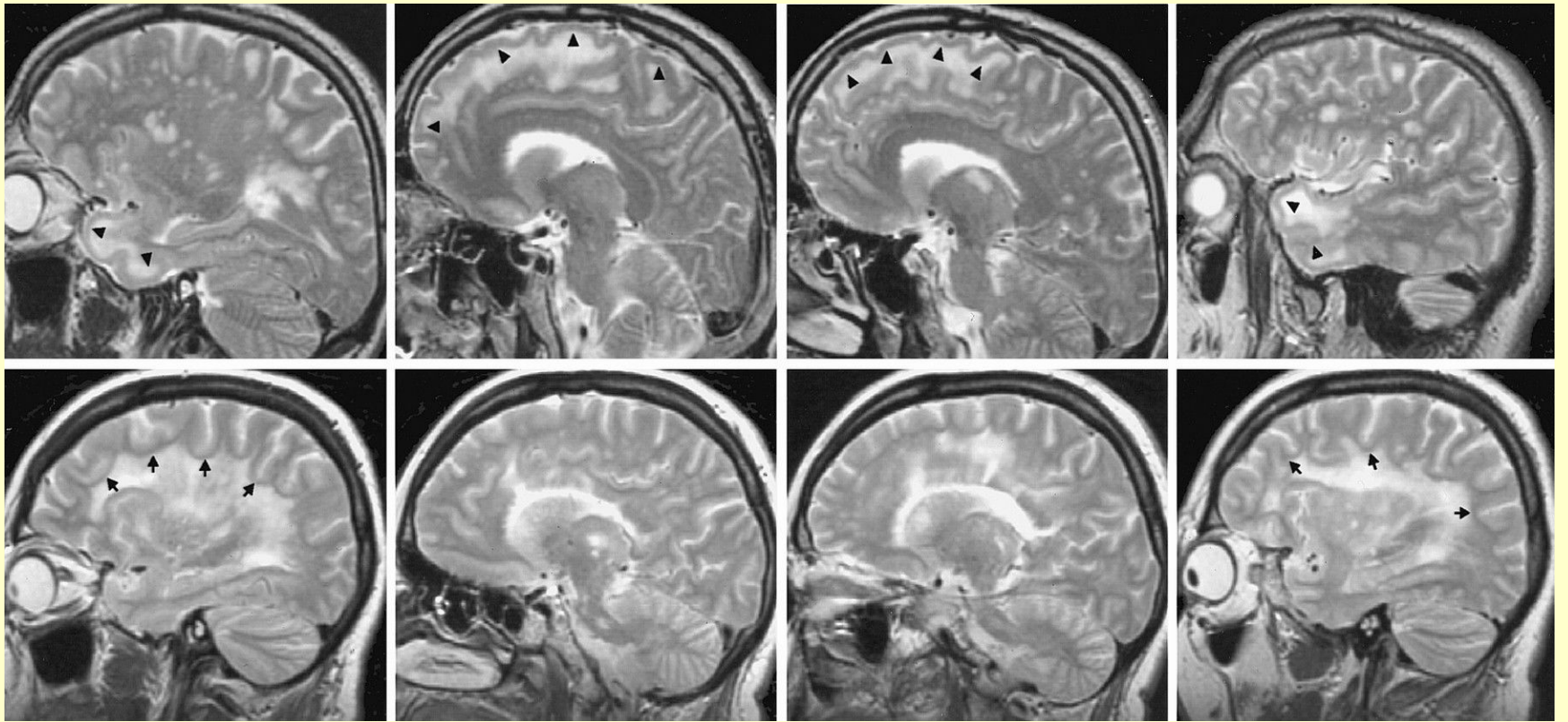


T2 - axial



FLAIR - coronal





Ишемическая шкала 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)
- несдержанность эмоциональных реакций (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)

Оценка свыше 7 баллов предполагает сосудистую причину деменции, 4 и менее баллов - не подтверждает сосудистую этиологию процесса.

Маркеры прогрессии когнитивных расстройств?

Депрессия;

ОНМК, сопутствующие соматические заболевания;

АГ;

Гиперхолестеринэмия;

Зрительные галлюцинации/иллюзии/сновидения?

Деменции у родственников;

Наличие гена ApoE4;

Возраст старше 65 лет;

Снижение уровня фолиевой кислоты, В12, повышение уровня гомоцистеина;

Злоупотребление алкоголем;

ЧМТ в анамнезе;

С-м Дауна в семье;

Лечение и профилактика КОГНИТИВНЫХ нарушений

1. **АГ-катализатор** процессов, запускающих деменцию;
2. Коррекция модифицируемых факторов риска;
3. Лечение на стадии додементных расстройств: легких/умеренных когнитивных расстройств;

Лечение и профилактика КОГНИТИВНЫХ нарушений

4. Патогенетическая терапия:

**ИДЕАЛЬНО: КОМПЛЕКСНАЯ
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ:**

Коррекция холинергической системы

*(ривастигмин-экселон, галантамин реминил,
донепезил-алзепил)*

Коррекция дофаминэргической системы

(пирибедил)

*Коррекция глутамат-опосредованной
нейротоксичности*

(мометинно гидрохлорид)

Лечение и профилактика КОГНИТИВНЫХ нарушений

5. Когнитивный тренинг;
6. Лечение сопутствующей патологии;
7. Принцип долговременной терапии деменции.

```
graph TD; A([Артериальная гипертензия]) --> B[Сосудистое событие]; A --> C[Болезнь Альцгеймера]; A --> D[Сосудистая деменция]; B --> D;
```

Артериальная гипертензия

Сосудистое событие

Болезнь
Альцгеймера

Сосудистая
деменция

«Идеальный» гипотензивный препарат «с точки зрения невролога»

- Профилактика сосудистых событий;
- Не должен вызывать пиковых падений давления;
- Не должен ухудшать мозговой кровоток;
- Профилактика развития, положительное влияние на когнитивные функции;
- Минимальное количество приемов в сутки;
- Возможность коррекции дозы препарата;

Таблица 3. Антигипертензивные препараты в профилактике деменции

Название исследования	Препараты	Число больных	Длит-сть терапии	Эффект
SHEP	Хлорталидон (диуретик)	4736	5 лет	Нет
MRC treatment trial of hypertension	Атенолол + гидрохлортиазид	4396	4,5 года	Нет
Syst-EUR	Нитрендипин (кальциевый блокатор)	2418	2 года	Уменьшение заболеваемости деменцией
SCOPE	Кандесартана цилекситил (блокатор рецепторов к ангиотензину тип 1)	4937	3,7 года	Нет
PROGRESS	Периндоприл (ингибитор АПФ) + индапамид (диуретик)	6 105	3,9 лет	Уменьшение темпа прогрессирования когнитивных нарушений
Moses Oscar	эпросартан			Уменьшение когнитивных нарушений

ПРЕСТАРИУМ (периндоприл)

■ ПРОГРЕСС (PROGRESS) : 4 года

■ Пациенты с инсультом или транзиторную ишемическую атаку) в течение последних 5 лет.

■ Результаты: Нормализация АД;


■ Снижение риска возникновения повторного инсульта (ишемической и геморрагического, $p < 0.0001$) на 28%;

■ Снижение риска развития фатальных или приводящих к инвалидности инсультов (до 33% снижения);

■ Снижение риска основных сердечно-сосудистых осложнений: смертельный исход, не фатальный инфаркт миокарда и не фатальный инсульт (до 26%),

■ Снижение риска развития деменции, связанной с инсультом (до 34%)

■ Снижение риска развития серьезных ухудшений когнитивных функций (до 45%).



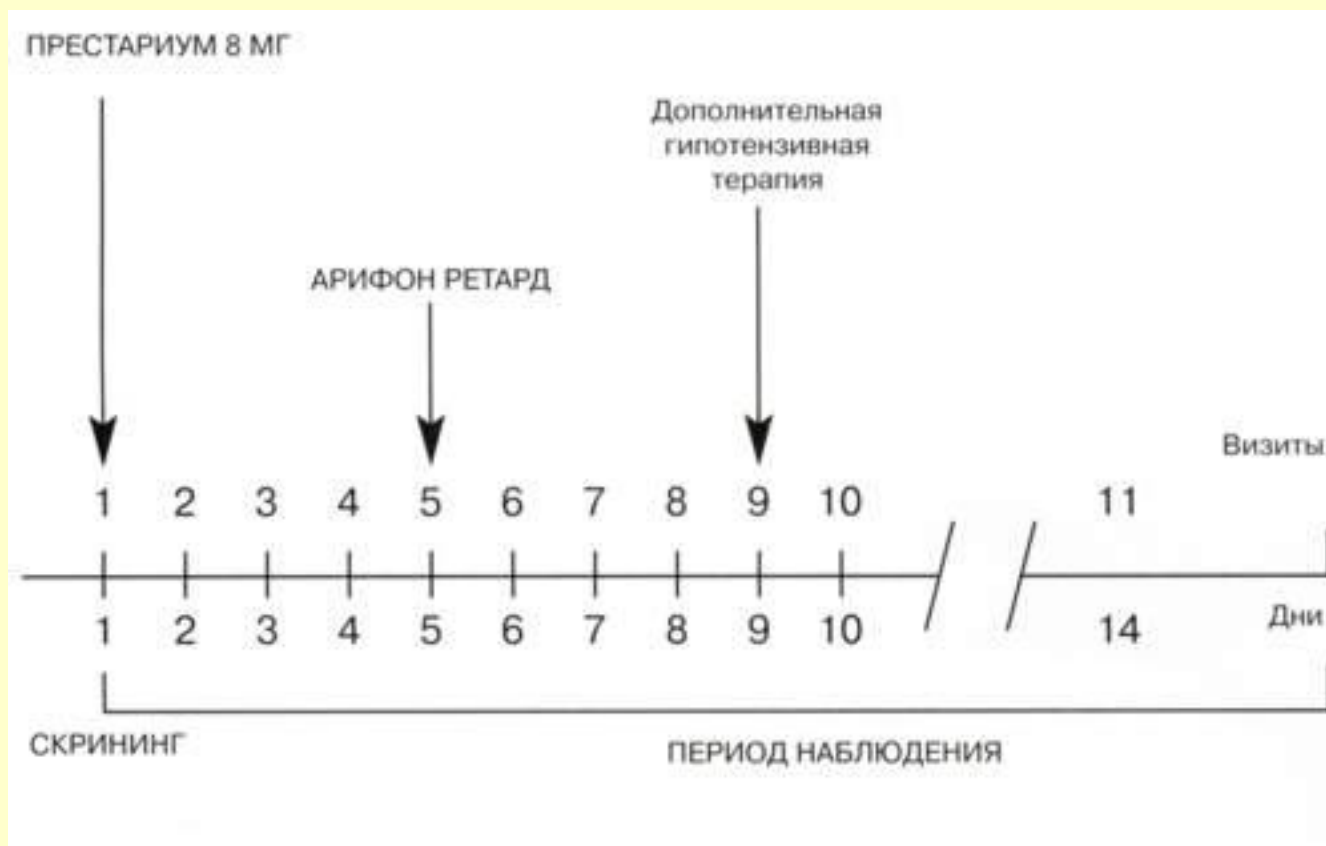
Исследование ДОМИНАНТА
(ранДомизированная многОцентровая
программа оценкИ эффективности
периндоприлА у больНых с арТериАльной
гипертонией)

-изучение эффективности и переносимости
применения периндоприла у больных с
АГ 2–3-й степени;

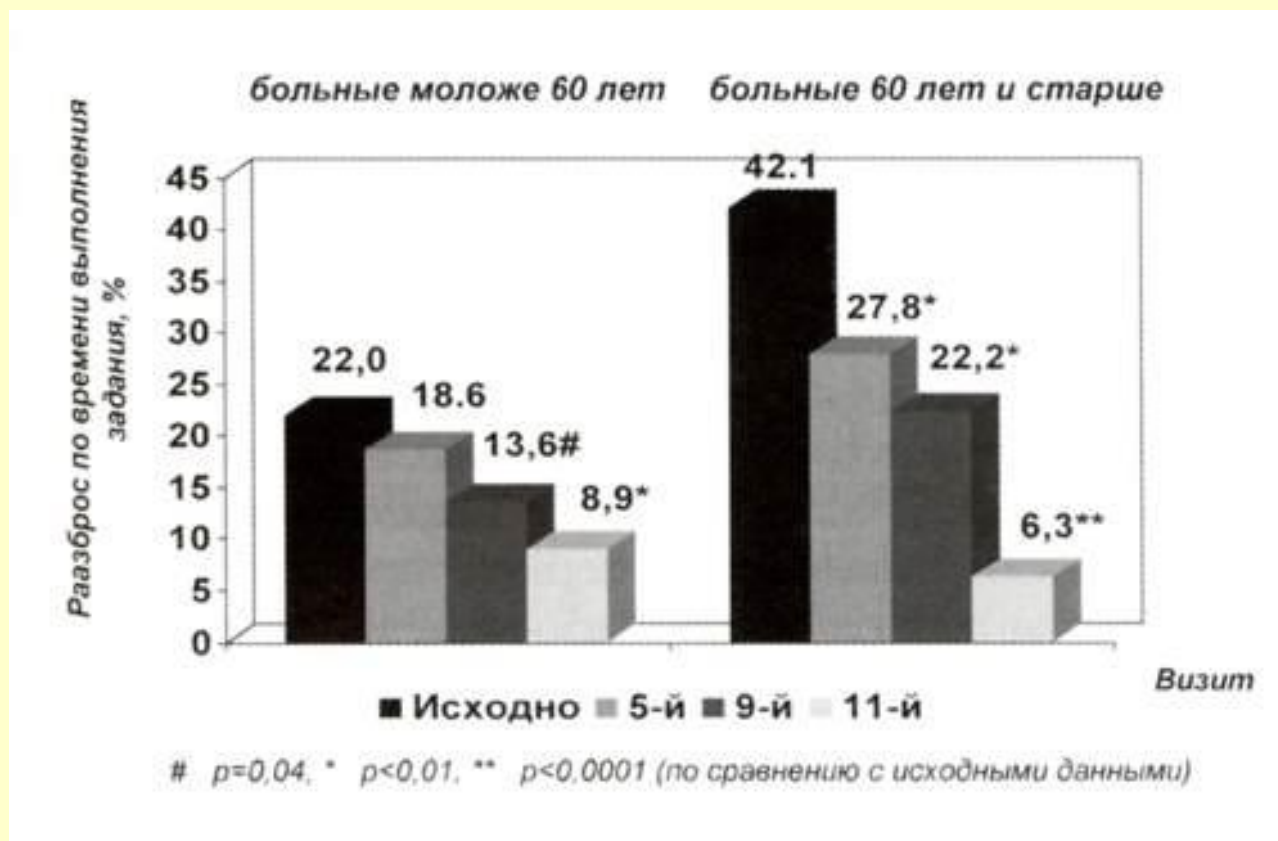
-возраст 30–70 лет;

-126 человек.


Схема лечения в исследовании ДОМИНАНТА



Влияние антигипертензивной терапии периндоприлом на внимание



Вывод: Отмечен положительный результат (память, внимание) У больных АГ всех возрастов уже через 2 недели лечения.



ВЛИЯНИЕ ПЕРИНДОПРИЛА (ПРЕСТАРИУМА) НА КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ ПАЦИЕНТОВ МОЛОДОГО И СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

40 пациентов ГБ мужского пола в возрасте от 26 до 59 лет.
ГБ I стадии имели 16 (40%) пациентов, II стадии - 24 пациента(60%).

Результаты: улучшение внимания, памяти, быстроты реакции через
3-6 месяцев после начала терапии.

Выводы: Престариум (периндоприл) «+»

Доказанная эффективность:

- Профилактика острых сосудистых событий;
- Профилактика когнитивных нарушений;
- Лечение? когнитивных нарушений;
- Возможность назначения 1 р/сутки;
- Возможность **подбора дозы!** –
постепенное достижение целевого
уровня АД;



Лечение АГ – лечение когнитивных нарушений;

Гипотензивные препараты – средства для
лечения когнитивных нарушений.

Стратегии предупреждения деменции

Устранение факторов риска со стороны сердечно-сосудистой системы:

- гиперхолестеринемии;
- артериальной гипертензии;
- сахарного диабета;
- атеросклероза сонных артерий;
- заболевания сердца;
- курения.

Защита нервной системы:

- прием фолатов и витамина В12;
- применение антиоксидантов?
- использование противовоспалительных средств?

Увеличение нейронных резервов:

- за счет активного когнитивного функционирования;
- за счет физической активности;
- благодаря социальной активности и отдыху.