

# Сосудистая деменция

к.м.н. Е.В. Вострикова

Кафедра клинической неврологии  
и алгологии ФПК и ППВ НГМУ

Городской научно-практический неврологический центр

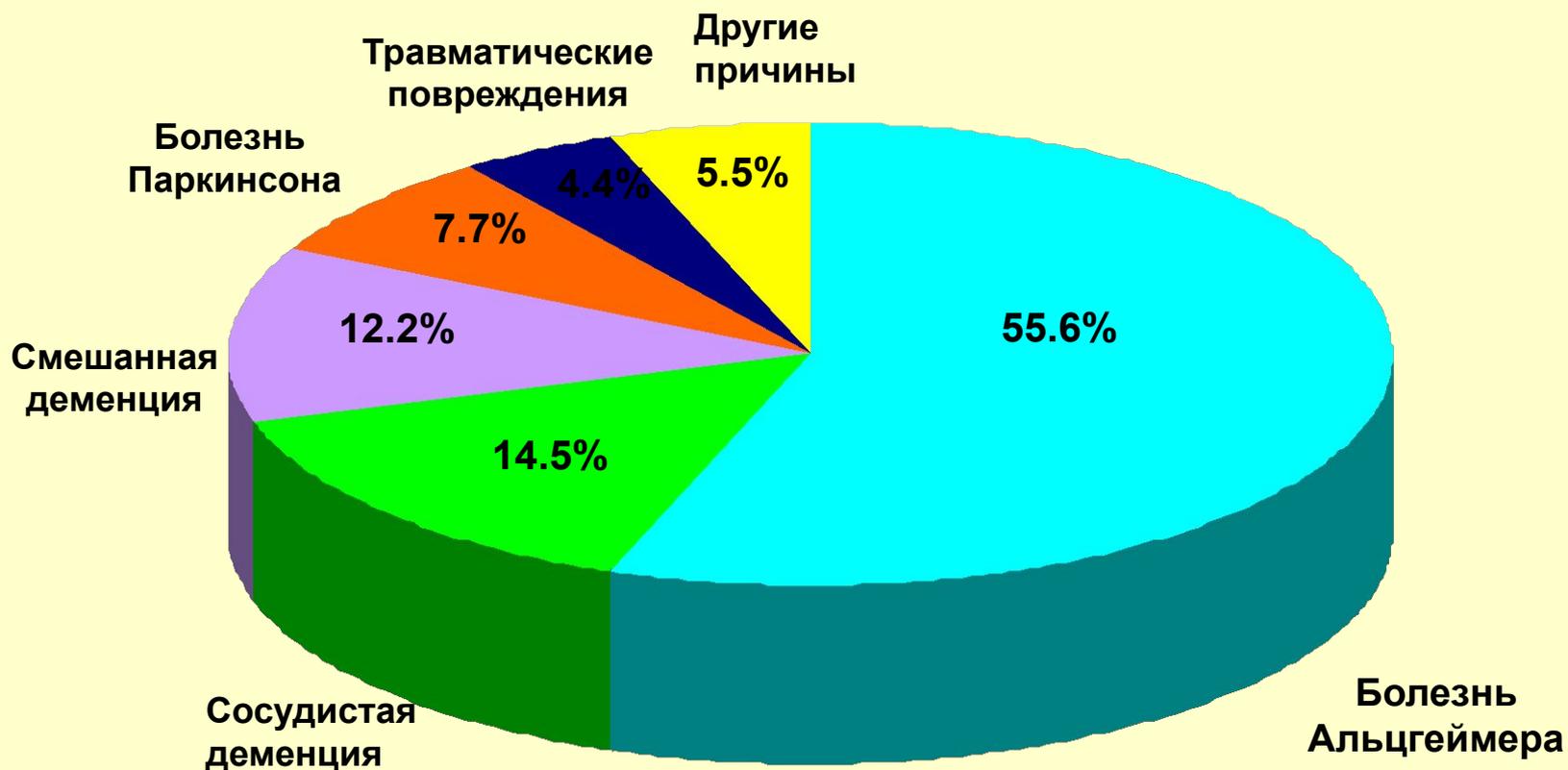
# Приобретенные когнитивные расстройства

<b>ЛЕГКИЕ</b>	Возрастные КР (после 50 лет)	<b>MMSE:</b> 27-30 б.
<b>УМЕРЕННЫЕ</b>	«Продрома деменции»	24-27 б.
<b>ДЕМЕНЦИЯ</b>	<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. <b>легкая</b> 20-23 б. <b>умеренная</b> 11-19 б. <b>тяжелая</b> 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;\*\*

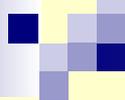
\*Pasquier F, Leys D. Why are stroke patients prone to develop dementia? J Neurol. 1997; 244: 135–42. \*\* Leys D, Henon H, Pasquier F. The role of cerebral infarcts in vascular dementia. Research and practice in Alzheimer's disease. Volume 5. Eds.: B.Vellas et al. Paris: Serdi Publisher, 2001; 5: 123–8.

# *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:

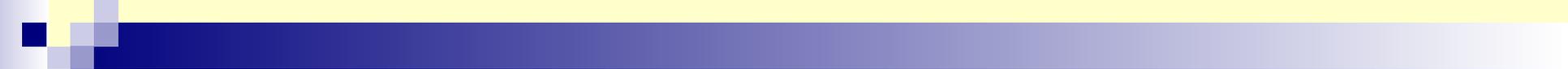
Прием высоких доз аспирина снижал риск болезни Альцгеймера\*

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.

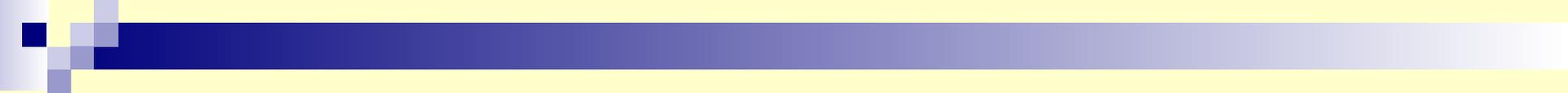
- 1/3 случаев сосудистой деменции

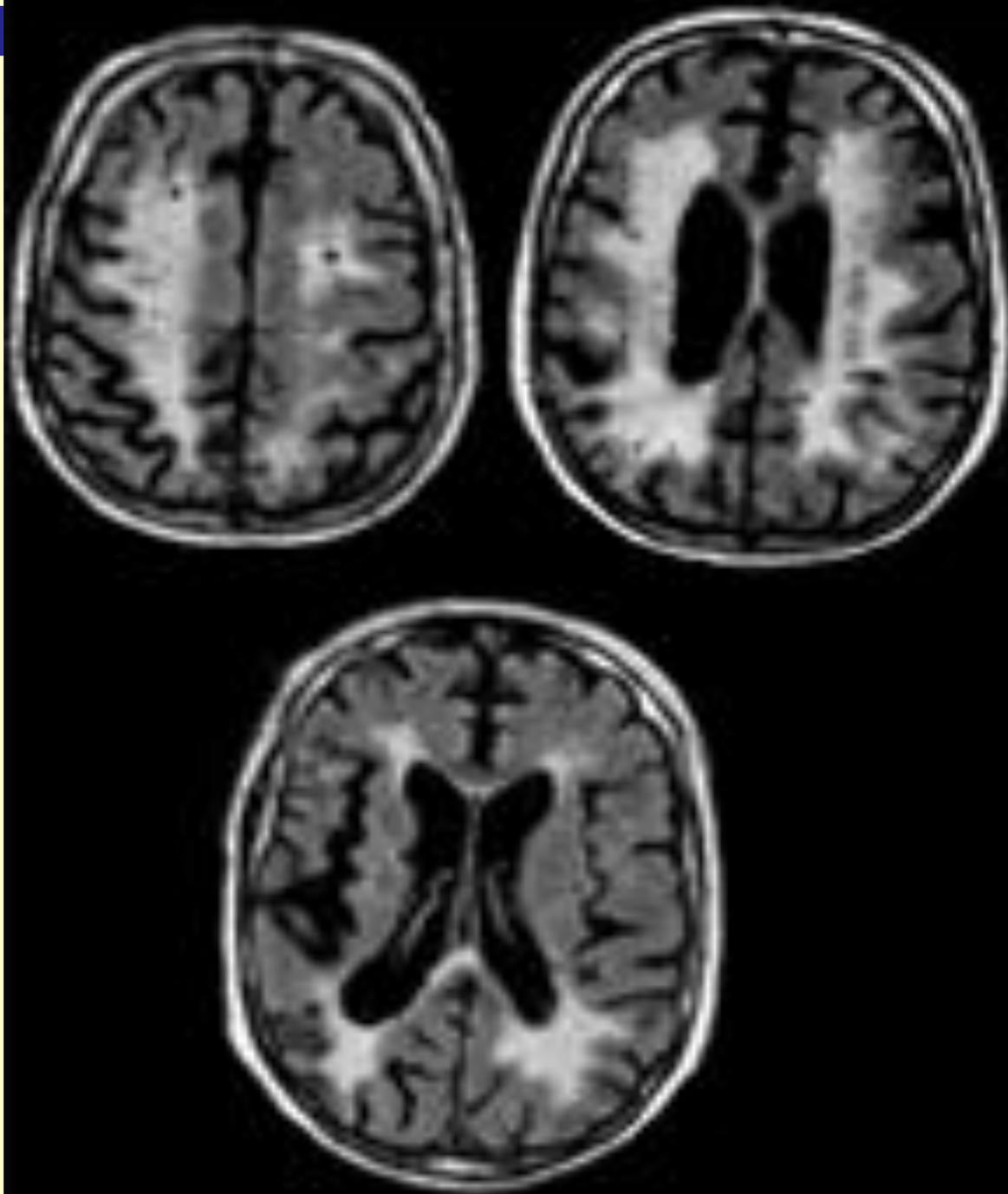
O. Binswanger в 1894  
Г.,

# *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

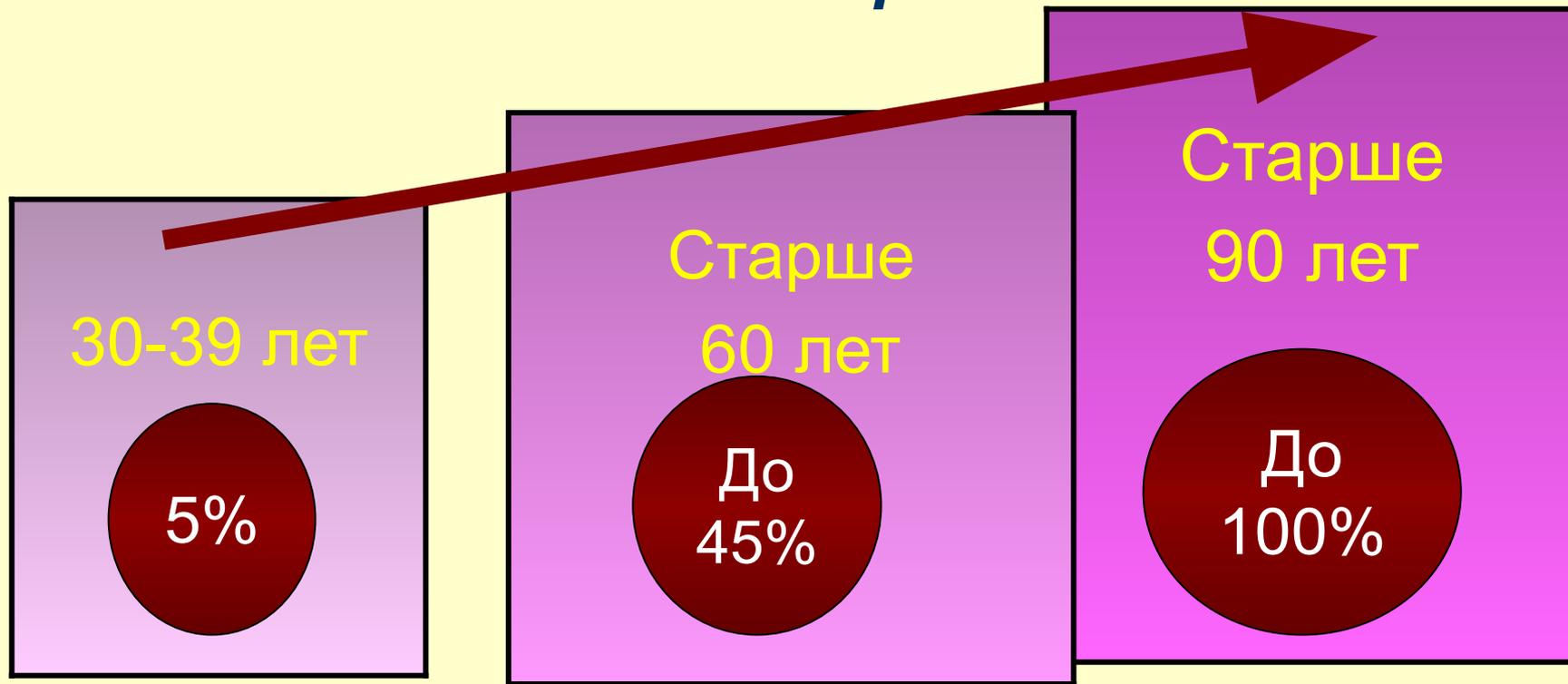
5%

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. Vrolyandt, 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

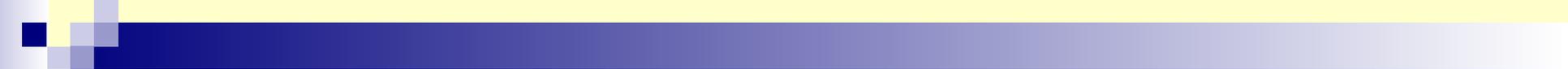
- Наиболее высок риск развития деменции в первые 6 месяцев после инсульта\*
- В целом ПИКН различной степени тяжести выявляются у 40–70 % пациентов, перенёсших инсульт, в среднем – примерно у половины пациентов\*\*.

\*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

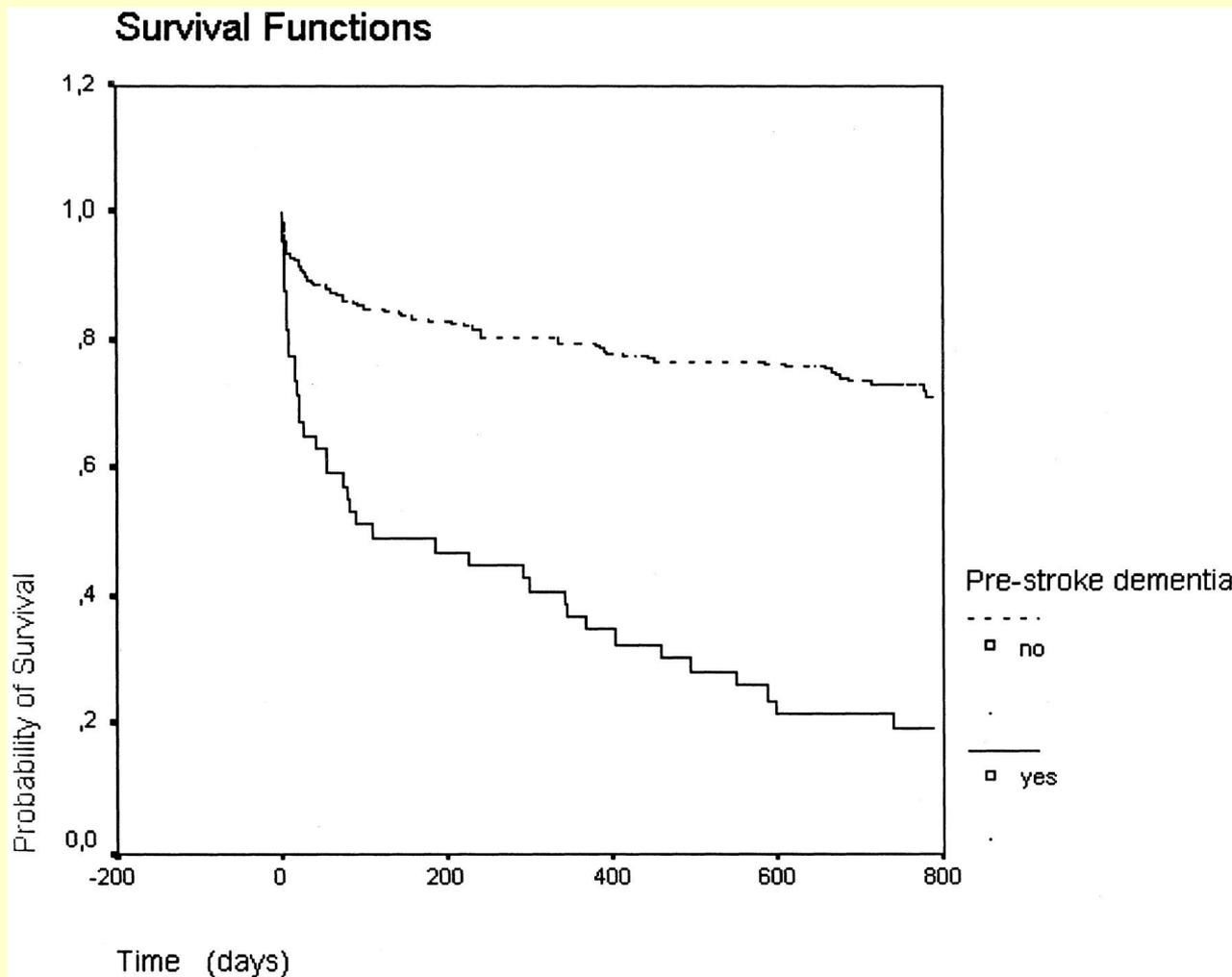
■ Деменция, диагностируемая через 3 месяца после инсульта, ассоциируется с 3-х кратным увеличением риска повторного инсульта

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

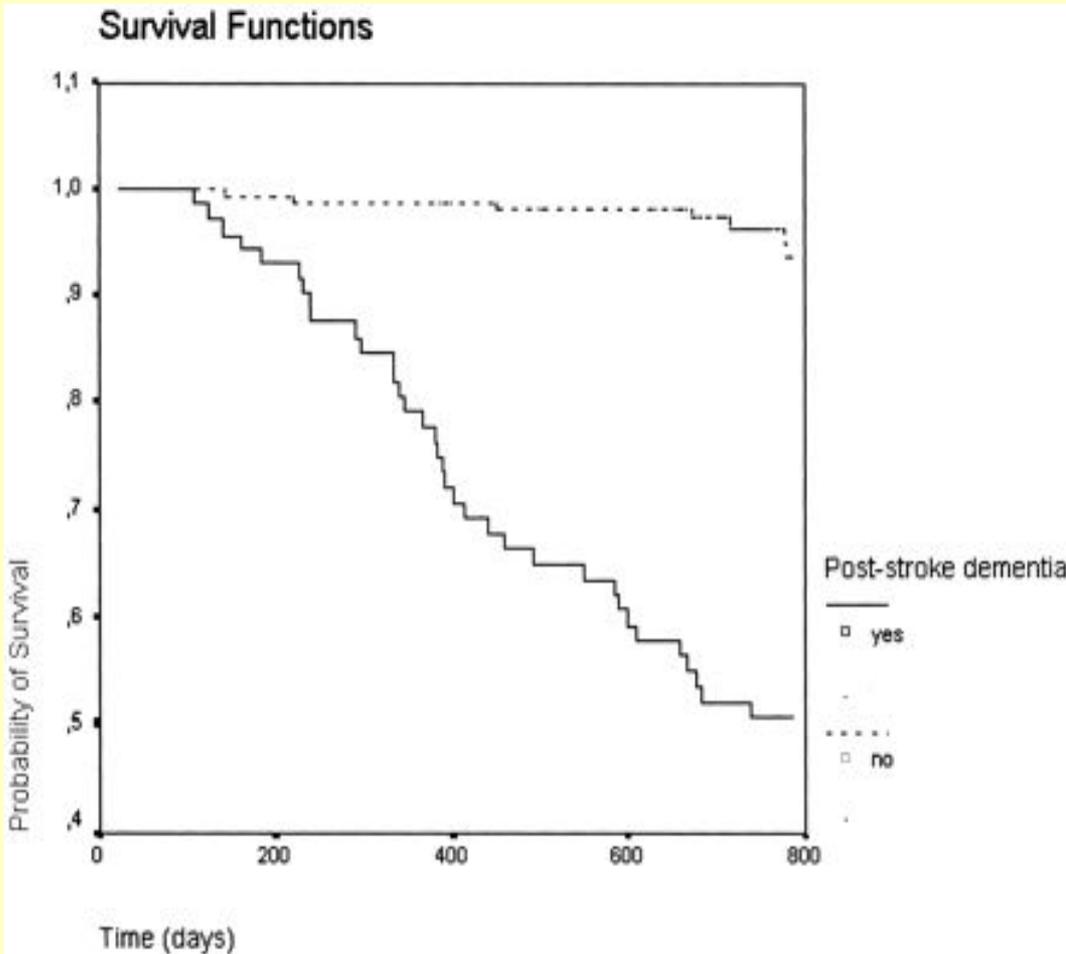


Выживаемость в течение  $16.1 \pm 9.9$  месяцев - 20.4% с преинсультной деменцией, 72.6% без преинсультной деменции

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)

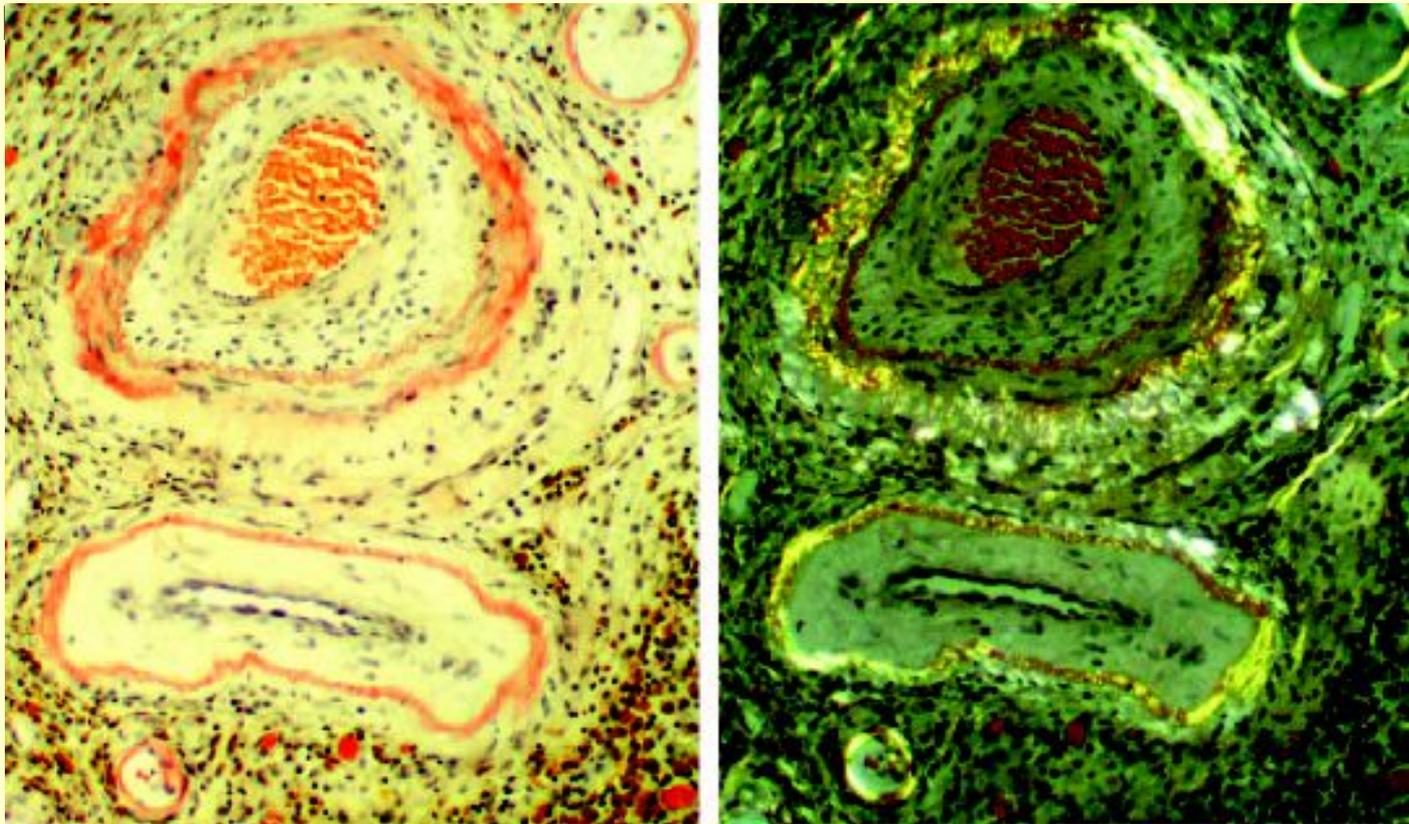
Barba, R. et al. Stroke 2002;33:1993-1998



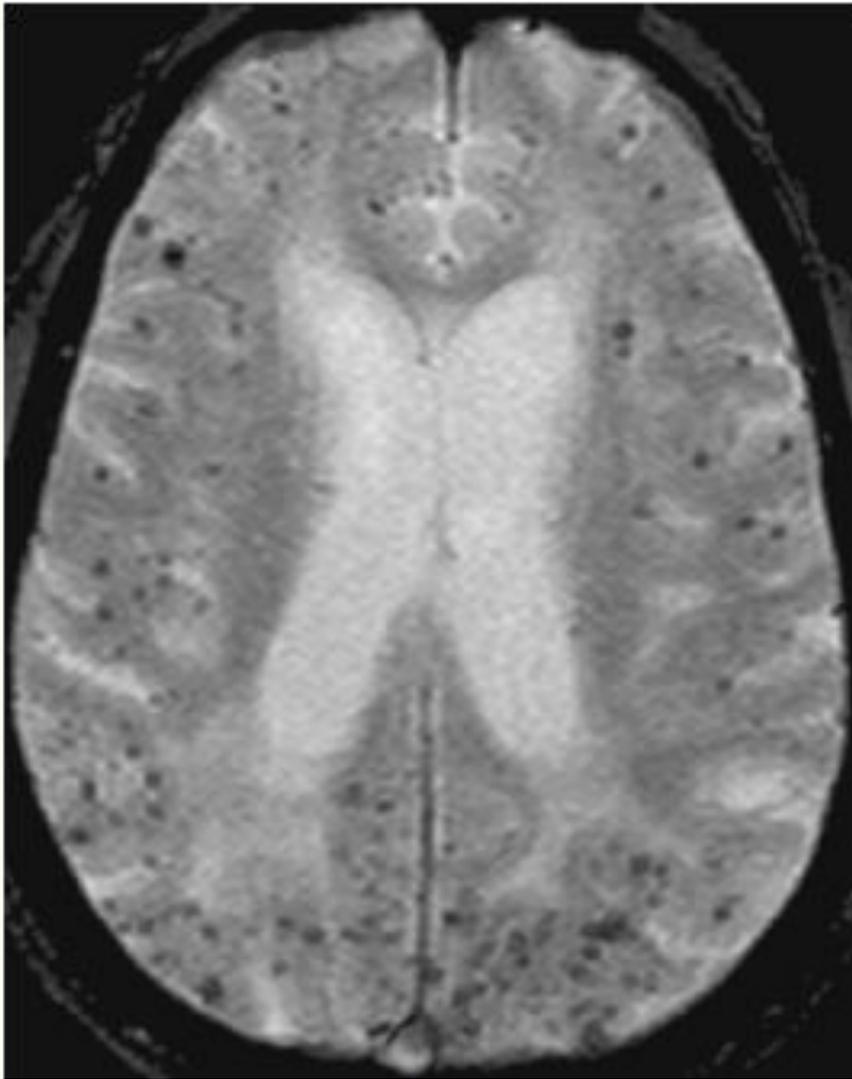
## Постинсультная деменция:

- 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

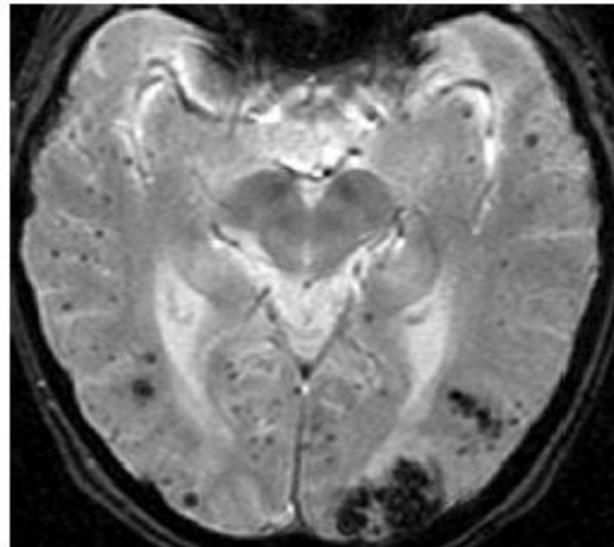




a.



c.

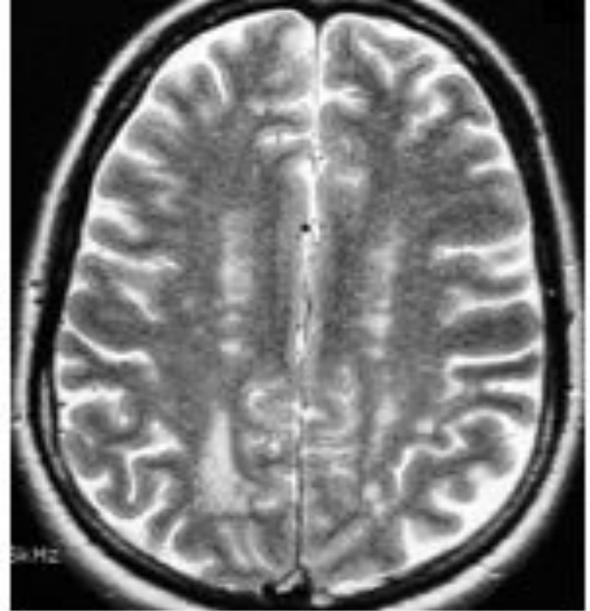
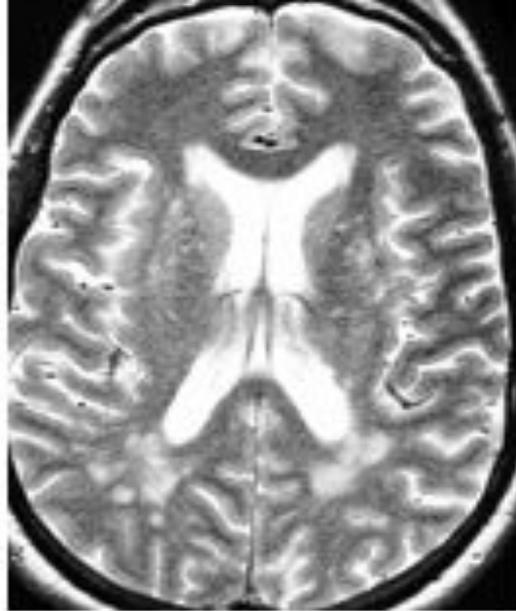
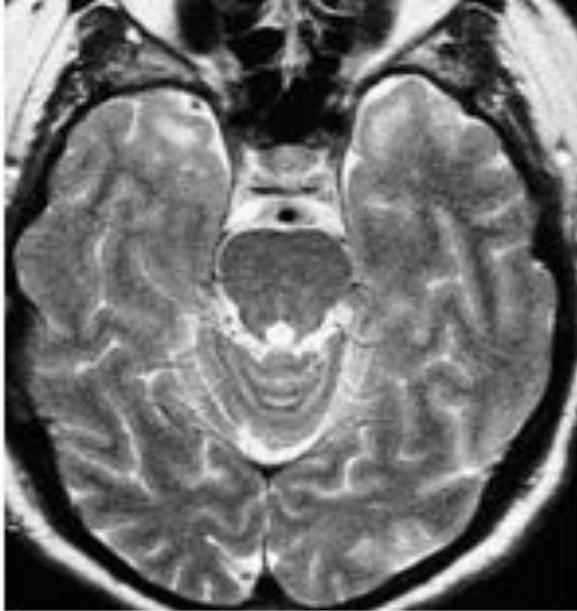


# *Постинсультная деменция:*

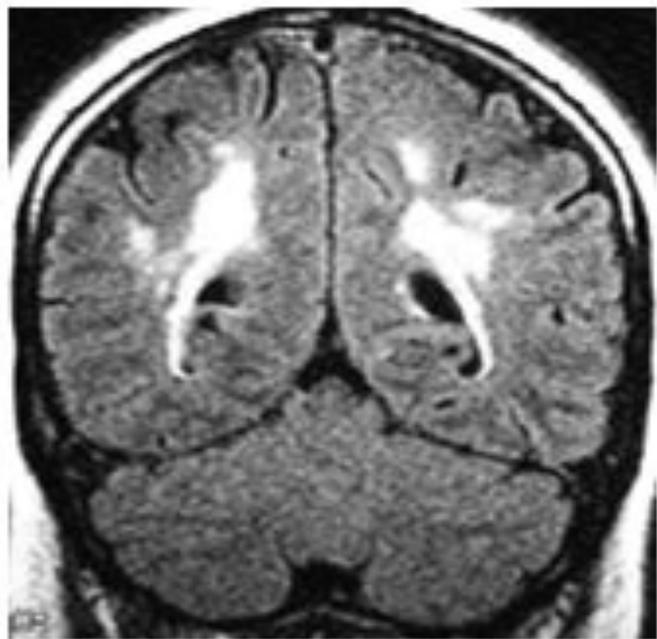
- **2. ЦАДАСИЛ** (англ. – cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy – CADASIL, Notch3 на 19 хр.)
- 20-40 лет;
- множественные субкортикальные инфаркты;
- выраженные изменения белого вещества;
- генерализованное поражение мелких артерий (менее 400  $\mu\text{m}$  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;

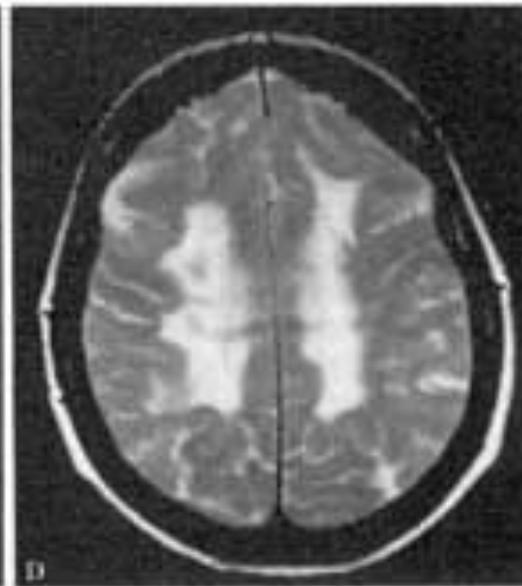
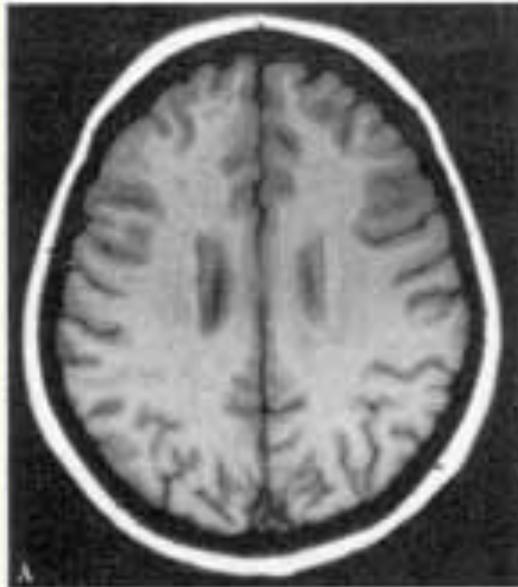
Dorothee P. Auer, Benno Pütz, Christoff Gössl, Gregor-Konstantin Elbel, Thomas Gasser, 2002

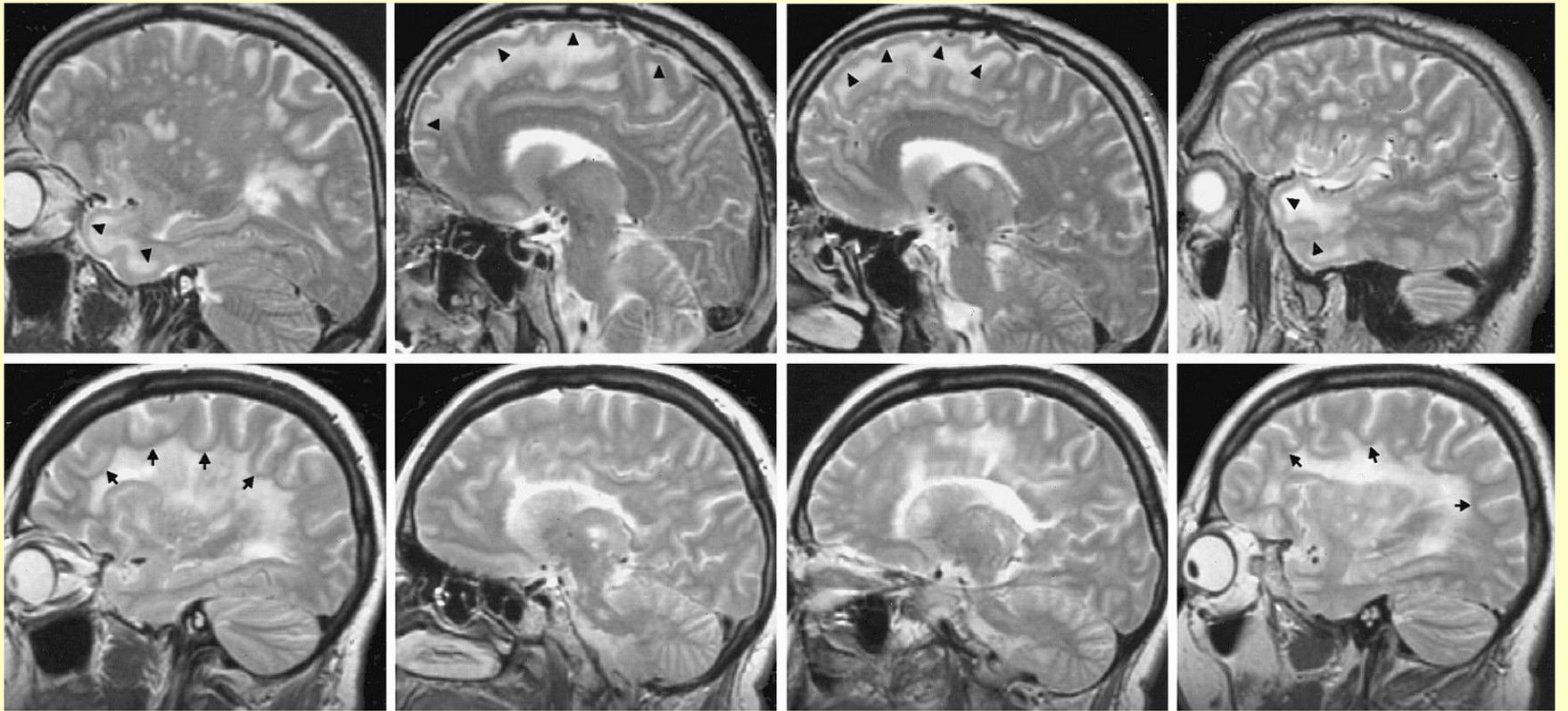


T2 - axial



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, B12, 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%).



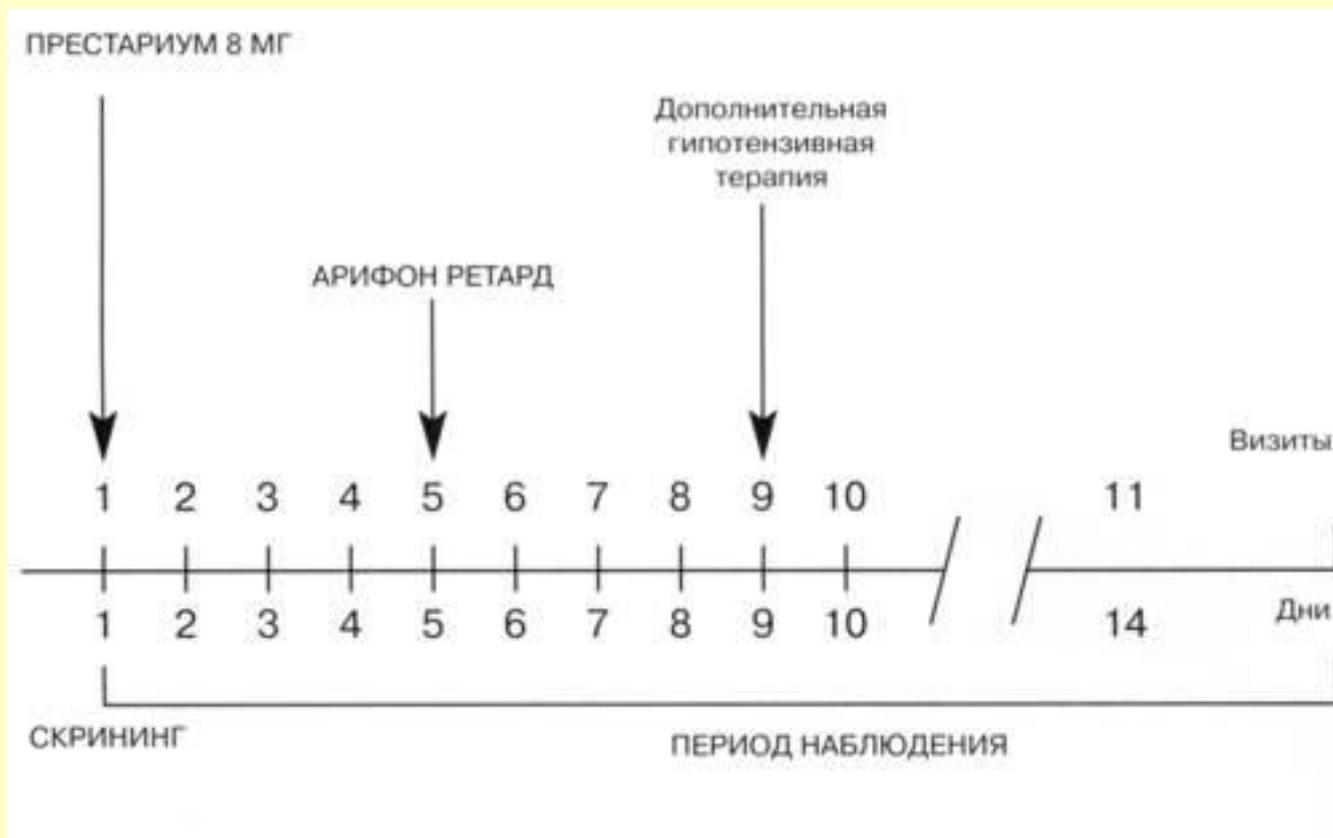
Исследование ДОМИНАНТА  
(ранДомизированная многОцентровая  
программа оценкИ эффективности  
периндоприлА у больНых с арТериАльной  
гипертонией)

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

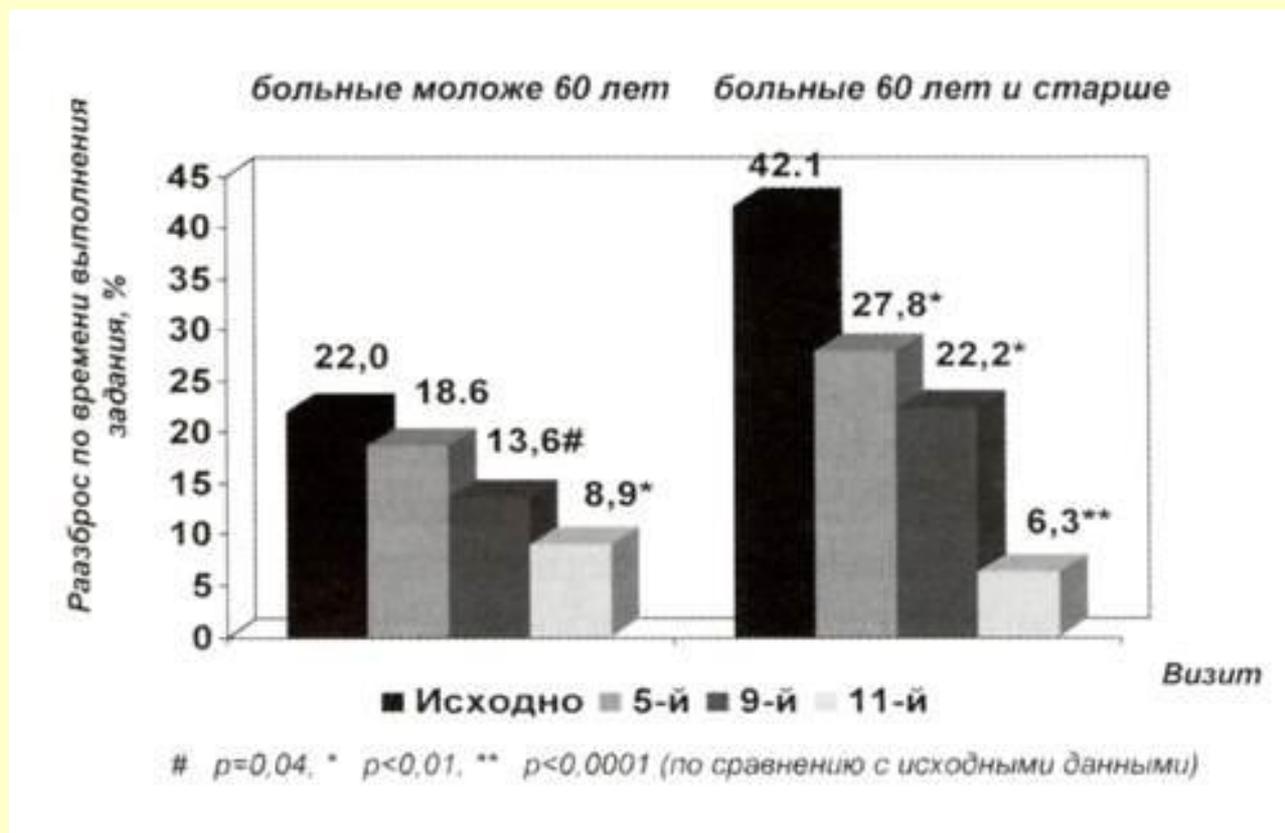
-возраст 30–70 лет;

-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.