

Лекция №2

Дисциркуляторная энцефалопатия

Диагностика и лечение

д.м.н., проф. Зайцева Ольга Исаевна

Дисциркуляторная энцефалопатия

- Медленно (ступенообразно) прогрессирующая недостаточность кровообращения мозга, приводящая к развитию множественных мелкоочаговых некрозов мозговой ткани, проявляющаяся постепенно нарастающими дефектами функций мозга.

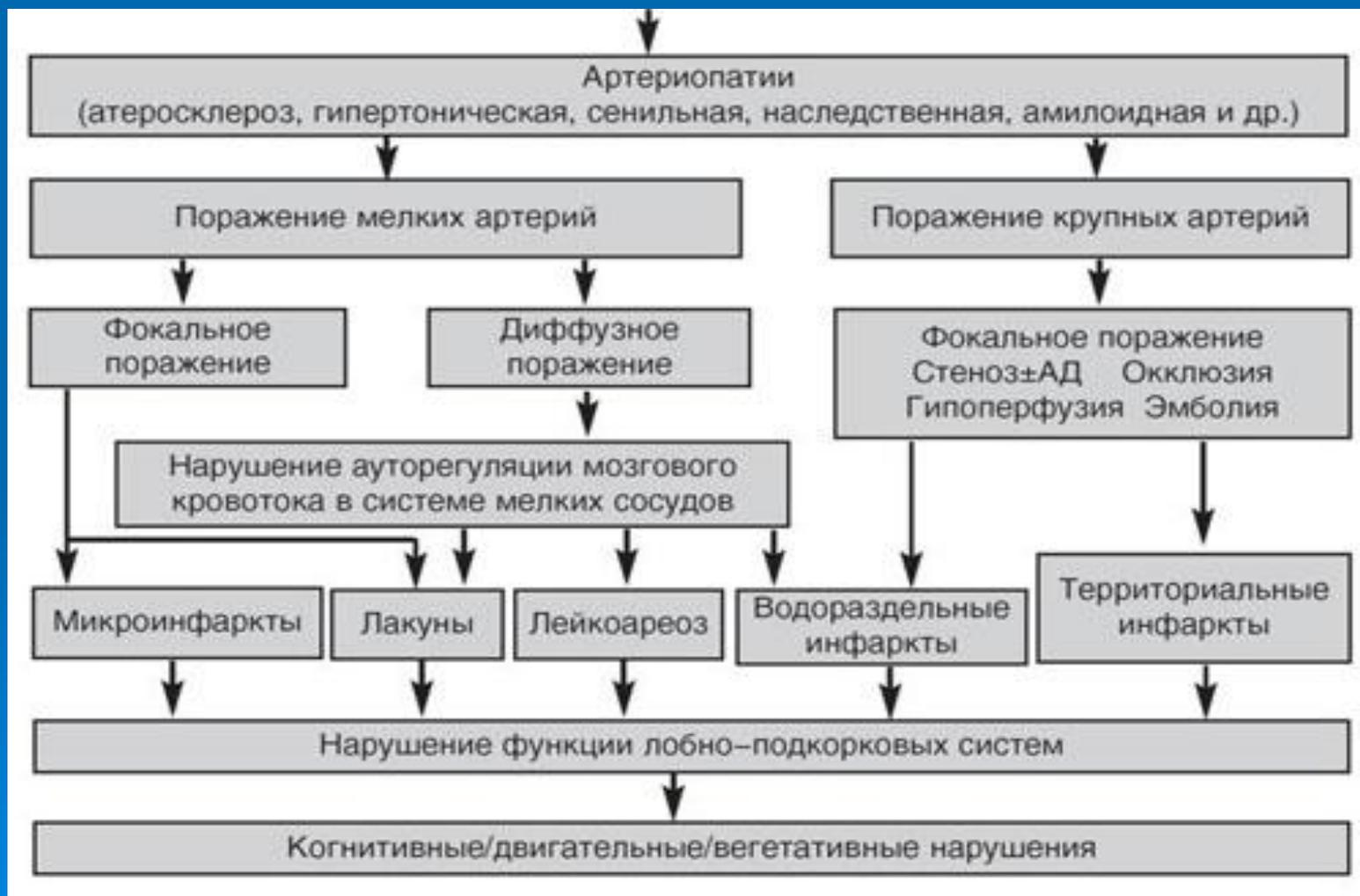


Факторы риска недостаточности мозгового кровообращения

Отмечено увеличение распространенности в популяции как развитых, так и развивающихся стран следующих факторов риска:

- Артериальная гипертензия (160/90 мм.рт.ст. и выше)
- Атеросклероз (Атеротромбоз)
- Диабет
- Повышение уровня холестерина (выше 240 мг/дл и выше)
- Злоупотребление алкоголем, курение
- Избыточная масса тела (индекс Кетле 30 и выше)
- Гиподинамия, депрессия

Патогенез дисциркуляторной энцефалопатии



□ Гипоперфузия – процесс, при котором сосуды утрачивают способность расширяться, становится невозможным перераспределение перфузии в пользу активно работающих отделов мозга, что в свою очередь приводит к их функциональной инактивации, а затем - и к необратимому повреждению.

Гипоперфузия



Стадии дисциркуляторной энцефалопатии

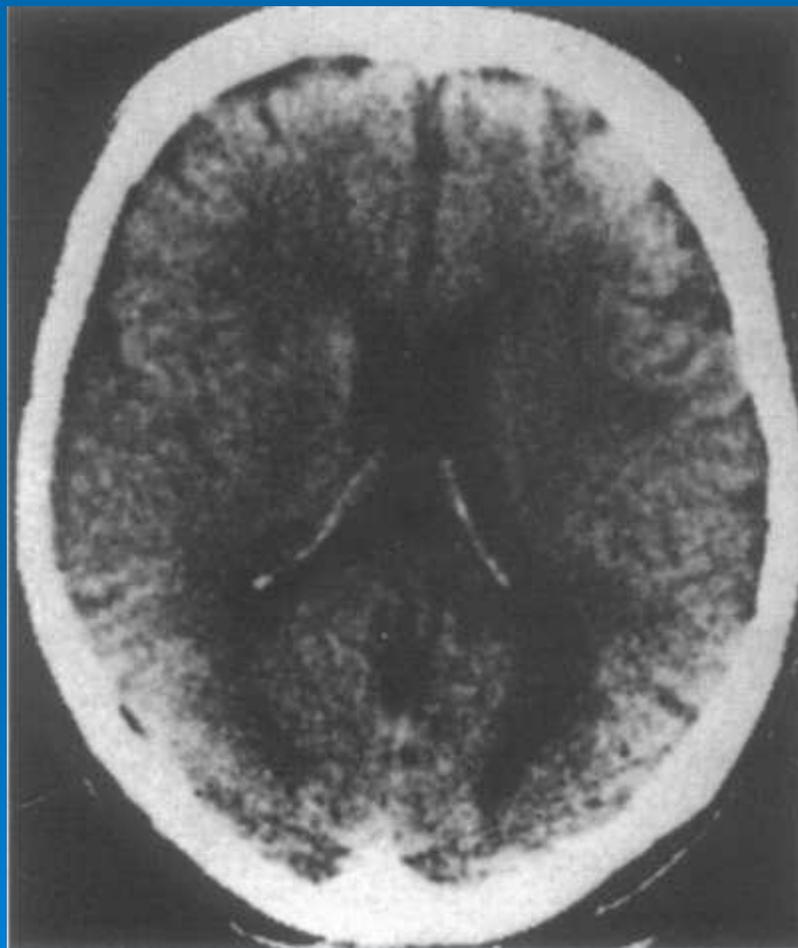
- **I стадия** – ухудшение непрофессиональной памяти, утомляемость, рассеянность, трудность переключения с одной деятельности на другую, головные боли как правило тупого характера, несистемное головокружение, нарушение сна, раздражительность, слезливость, подавленность настроения. Интеллект не страдает.
- **Рассеянные очаговые неврологические симптомы.**
- **МРТ – атрофия коры – 1 мм.**
- **Дефицит ткани < 10 мм куб.**

II стадия

- Прогрессирующее ухудшение памяти (в том числе и профессиональной), снижение работоспособности. Появление изменения личности – вязкость, снижение круга интересов, снижение критики, раздражительность, снижение интеллекта, типична дневная сонливость при плохом ночном сне. Более отчетливо органические симптомы – легкая дизартрия, рефлекс орального автоматизма, другие патологические рефлекс, амиостатические симптомы
- МРТ - атрофия > 10 мм куб.



Лейкоареоз - диффузное снижение плотности белого вещества головного мозга



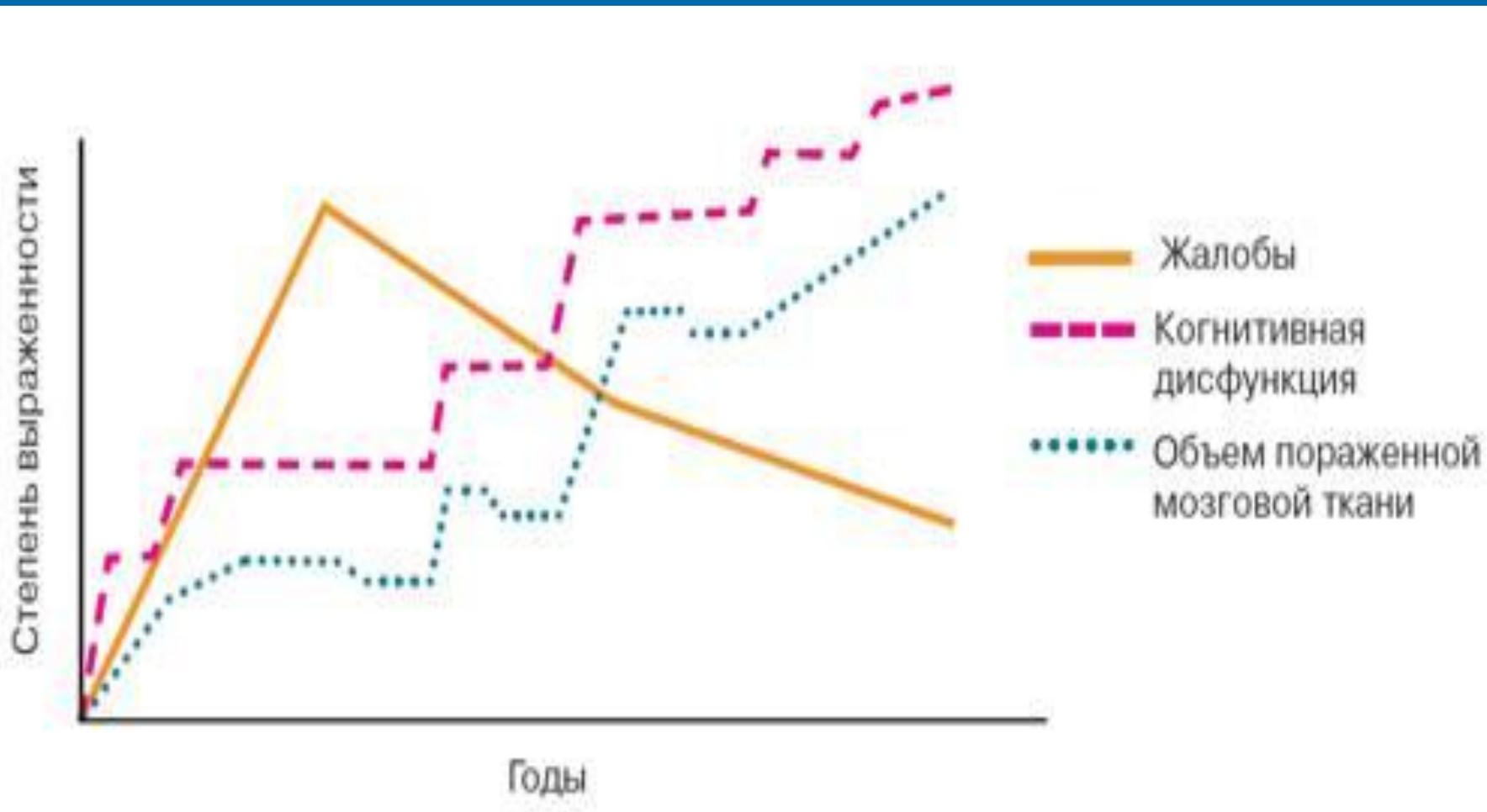
- Рис. 1. КТ головного мозга пациента с ДЭ.
- Видны множественные микроочаговые изменения, в основном в перивентрикулярных отделах, сопровождающиеся атрофией коры и расширением желудочков головного мозга. Выявляется лейкоареоз, который представляет собой гиподенсивные зоны, выраженность этих изменений, так же как и выраженность расширения желудочковой системы, коррелирует с тяжестью клинических расстройств.

III стадия

- Характеризуется диффузными изменениями мозговой ткани, которые приводят к развитию грубых очаговых симптомов, зависящих от преимущественной локализации поражений мозга, углублением психических нарушений вплоть до развития деменции.
- МРТ – отмечается выраженный лейкоареоз – атрофия 25 мм.куб. и более.



Динамика субъективных и объективных проявлений дисциркуляторной энцефалопатии



Алгоритм обследования пациентов с ДЭ

- I этап – выявление основных факторов риска (уровень врача общей практики, участковых терапевтов, кардиолога поликлиники).
- II этап – уточнение варианта течения и выраженности изменений сосудистого русла (поликлиника, КДЦ, дневные стационары).
- III этап – выявление и уточнение степени поражений «органов – мишеней» (КДЦ, дневные стационары).
- IV этап – лабораторные исследования.

Диагностические признаки неблагоприятного течения ДЭ

□ По анамнестическим данным:

Длительность и форма течения АГ (кризовая, диастолическая);

Наличие сочетания поражений сосудов мозга, сердца и / или нижних конечностей;

Поражение органов-мишеней (наличие инсульта, ТИА), ИБС (инфаркта миокарда)

Наличие сердечной недостаточности и / или нарушения ритма сердца;

Нарушение почек.

Диагностические признаки неблагоприятного течения ДЭ

□ По клинико-инструментальным данным:

Повышение комплекса «интима-медиа»;
Наличие «эшелонированных стенозов»;
Наличие гипертрофии левого желудочка;
Наличие признаков венозной церебральной дисциркуляции.

По биохимическим параметрам:

Повышение уровня мочевины крови, СРБ, креатинина,
Изменения липограммы крови, фибриногена,
Снижение агрегации тромбоцитов при высоких показателях вязкости крови в сочетании со снижением агрегации эритроцитов и их деформируемости.

Принципы лечения ДЭ

- ▣ 1. Действие на сосудистые факторы риска:
 - ▣ Статины, препараты никотиновой кислоты
 - ▣ Деагреганты: аспирин, дипиридамол. При отсутствии видимого клинического эффекта аспирина (возникновение ОНМК у больных на фоне приема аспирина) показано назначение тиклопидина или клопидогреля
 - ▣ Антикоагулянты (при наличии соответствующих кардиальных нарушений)
- ▣ 2. Восстановление мозгового кровотока, улучшение церебрального метаболизма
 - ▣ Вазоактивные препараты: циннаризин, пентоксифиллин, ницерголин, винпоцетин, препараты гинкго билоба, производные никотиновой кислоты
 - ▣ Антиоксиданты: препараты гинкго билоба, витамин Е
 - ▣ Антагонисты кальциевых каналов: нимодипин
 - ▣ Ноотропные препараты

Ноотропные препараты

1. Нейропептиды и их аналоги:
церебролизин, семакс, кортексин
2. Производные пирролидона: пирацетам
(ноотропил)
3. Производные пиридоксина: энцефабол
4. Многокомпонентные лекарственные
средства: инстенон, актовегин
5. Цереброваскулярные средства с
ноотропным действием: ницерголин,
винпоцетин

Деменция

Это синдром прогрессирующего нарушения когнитивных функций (памяти, суждения, абстрактного мышления, математических способностей), распада эмоциональной сферы и личности в целом, утраты двигательных навыков (особенно речевых и зрительно-пространственного компонента праксиса) а также навыков самообслуживания.

□ Сознание при деменции не нарушено

СОСУДИСТАЯ ДЕМЕНЦИЯ

Группа расстройств, характеризующихся выраженным когнитивным нарушением, возникающих преимущественно после ишемического или геморрагического инсульта. Эти случаи не имеют общей этиологии, механизма развития или течения.

Сосудистые факторы риска деменции

Артериальная гипертензия

- Атеросклероз, атеротромбоз
- ИБС, осложненная нарушениями ритма и развитием сердечной недостаточности
- Сахарный диабет
- Гиперхолестеринемия
- Гипергомоцистемия
- Повышение уровня аполиipoproteина E
- Преобладание недостаточности кровообращения в вертебробазиллярном бассейне.

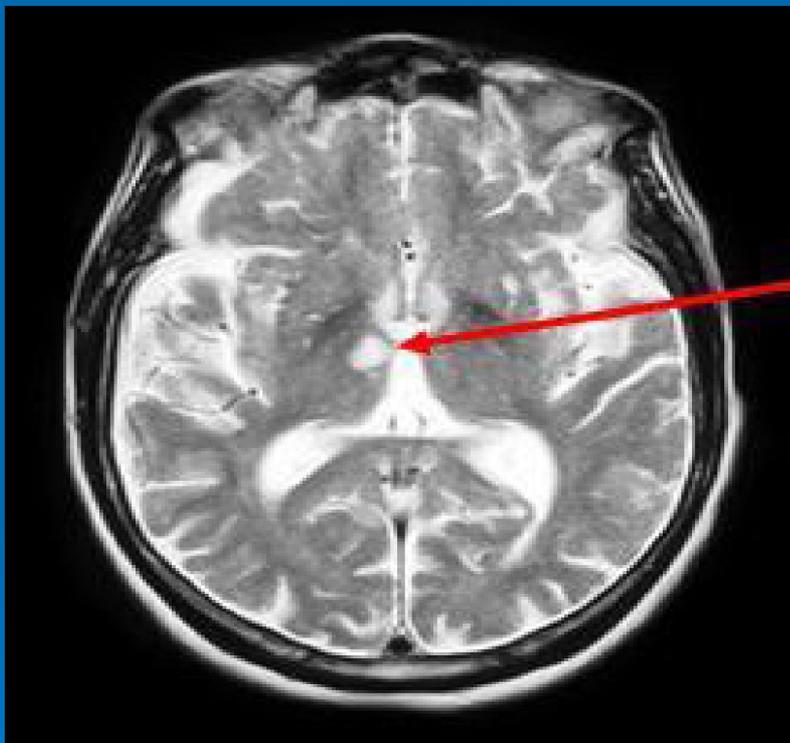
Механизмы развития сосудистой деменции

- Геморрагический инсульт
- •Тромбоз
- •Вазоспазм
- •Низкая степень перфузии
- •Гематологический/ реологический дисбаланс

Подтипы сосудистой деменции

1. Деменция с острым началом (возникает в течение 1-3 месяцев после нескольких инсультов или реже -после однократного крупного инфаркта)
 2. Мультиинфарктная деменция (преимущественно корковая, начало носит более постепенный характер (в течение 3-6 месяцев) после серии малых ишемических эпизодов, между которыми могут быть периоды клинического улучшения, происходит аккумуляция инфарктов в паренхиме головного мозга)
 3. Субкортикальная деменция (характерно наличие артериальной гипертензии и признаки (клинические и инструментальные) сосудистого поражения глубоких отделов белого вещества полушарий головного мозга с сохранностью коры)
 4. Смешанная кортикальная и субкортикальная
 5. "другие" и "неопределенные" формы сосудистой деменции
- [МКБ-10, 1995]

Сосудистая деменция



Одиночный инфаркт в стратегически важной зоне

Таламус и базальные ганглии

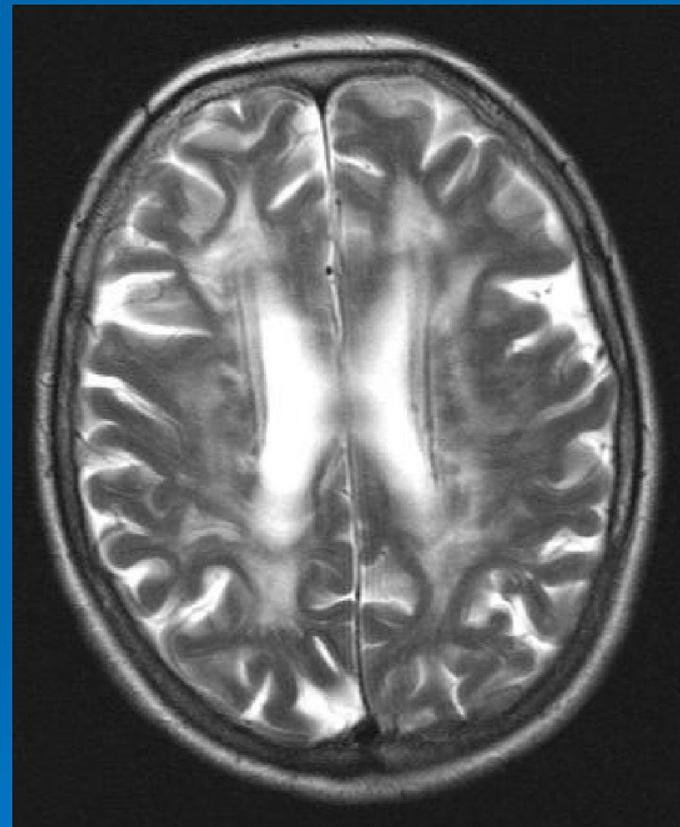
- Мозолистое тело
- Гиппокамп
- Глубинные отделы височных и лобных долей
- Угловая извилина

Мультиинфарктная деменция



Лейкоареоз

- ЭТИОЛОГИЯ :
- атеросклероз пенетрирующих артерий и артериол и формирование хронической ишемии белого вещества
- Морфологическая характеристика :
демиелинизация, уменьшение количества олигодендроцитов, глиоз, расширение периваскулярных пространств.



Особенности лейкоареоза при сосудистом поражении:

- 1. Лейкоареоз асимметричный
- 2. Обширный, захватывающий более четверти площади белого вещества.
- 3. Приводит к выраженным нарушениям когнитивных функций с формированием синдрома «разобщения»

Критерии СД (DSM-IV)

1. Множественный когнитивный дефицит

**Память+ 1 (или более) дополнительный симптом:
Афазия/Апраксия/ Предметная агнозия и т.д. ...**

**2....каждое из которых приводит к значительному
снижению профессиональной и социальной
активности**

**3. Фокальные неврологические знаки/синдромы
(экстрапирамидные нарушения, псевдобульбарный
синдром, расстройство походки) или
нейровизуализационные свидетельства ЦВЗ,
которые могут быть этиологической причиной
когнитивных нарушений**

Первичная профилактика развития и прогрессирования ЦВЗ

- Первичная профилактика инсульта: пропаганда здорового образа жизни, повышение уровня жизни населения,
- борьба с регулируемыми высокими «факторами риска» инсульта.
- использование нейропротекторов в лечении больных с ХЦВЗ.

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

- 1. Симптоматическая терапия
- 2. Профилактика ОНМК (первичная, вторичная)
- Улучшение перфузии мозга
- Нейропротекция
- Лечение сопутствующих заболеваний

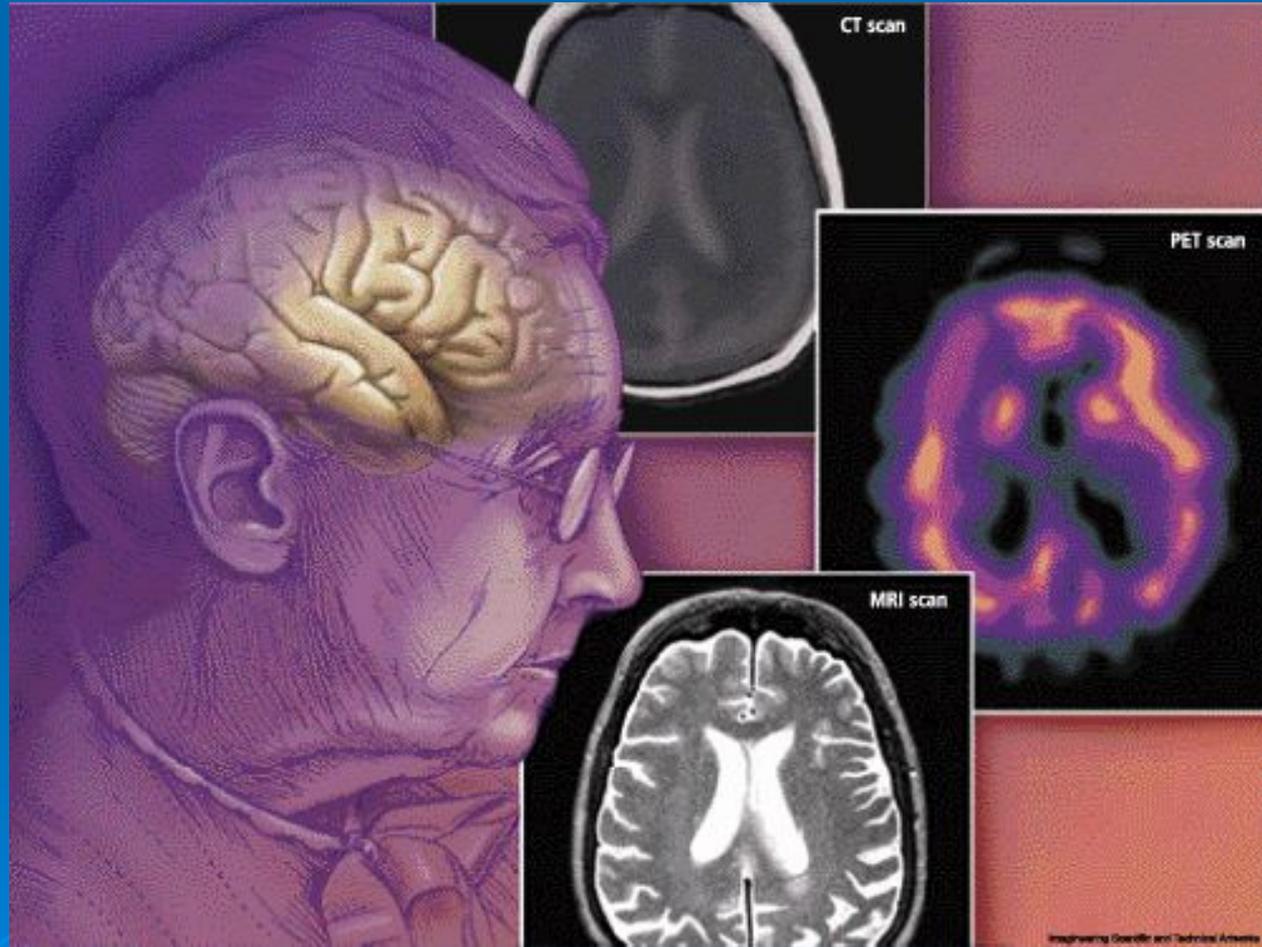
Болезнь Альцгеймера

Наиболее частая причина деменции в позднем возрасте. 4-я по частоте причина смерти в США

В Москве каждый 21-й человек в возрасте старше 60 страдает болезнью

Альцгеймера

Предположительно в России около 1,4 млн. пожилых страдают болезнью Альцгеймера



Болезнь Альцгеймера

- Прогрессирующее нейродегенеративное заболевание
На фотографии доктор 7 - Альцгеймер



Первое описание – первый пациент



в 1906 году немецкий психиатр **Алоис Альцгеймер** описал это заболевание

Августа Д.,
пациентка
Алоиса
Альцгеймера,
1901 г.

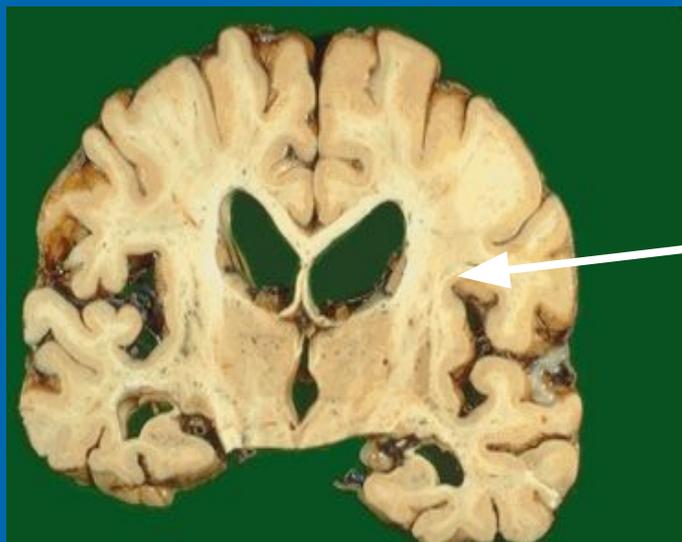
51-летняя
женщина с
деменцией

Болезнь Альцгеймера (синоним – деменция альцгеймеровского типа)

- Наиболее распространенная форма первичных дегенеративных деменций
- Характеризуется постепенным малозаметным началом в пресенильном или старческом возрасте, неуклонным прогрессирующим расстройством памяти и высших корковых функций вплоть до тотального распада интеллекта и психической деятельности в целом.
- Имеет характерный набор neuropathological признаков.

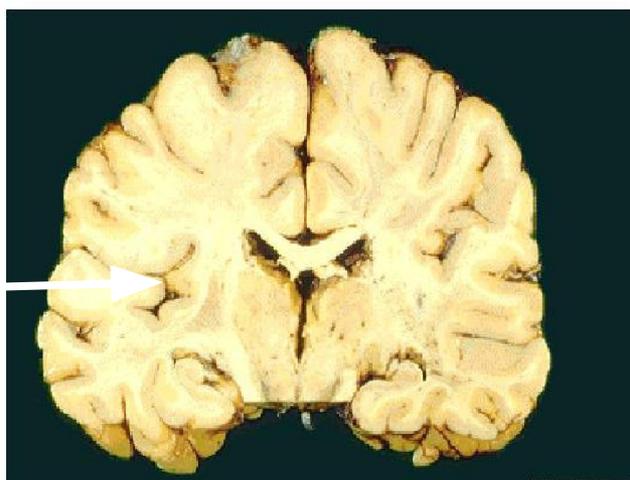


Болезнь Альцгеймера: макроскопические изменения

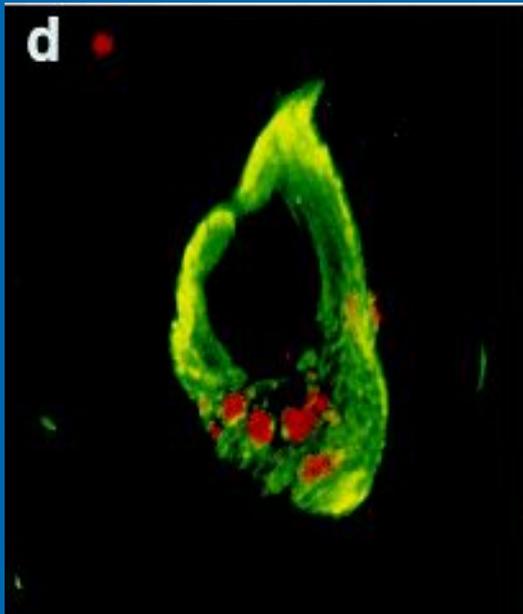


БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА

НОРМА

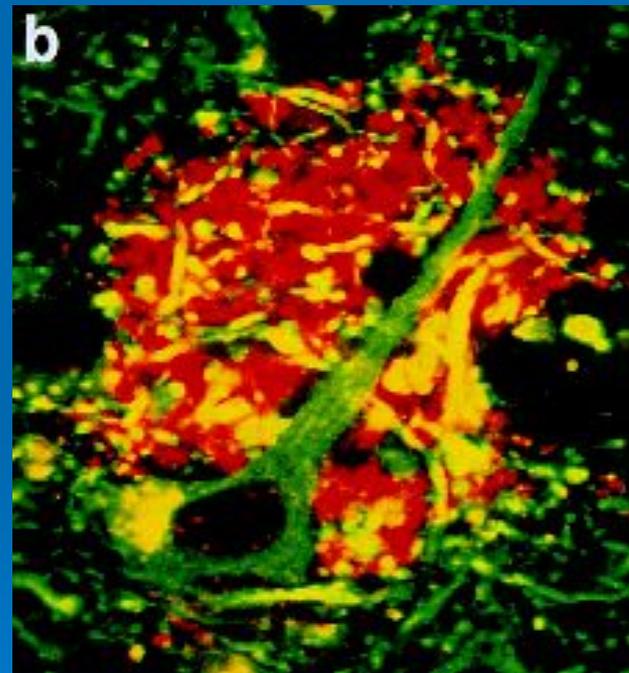


Гистологические маркеры БА



**Нейрофибрилярные
сплетения**
(с Тау белком)

Амилоидные бляшки
(с β -амилоидом)



Патогенез БА

- Клинические симптомы БА обусловлены холиэргическим дефицитом

- Холинэргический дефицит

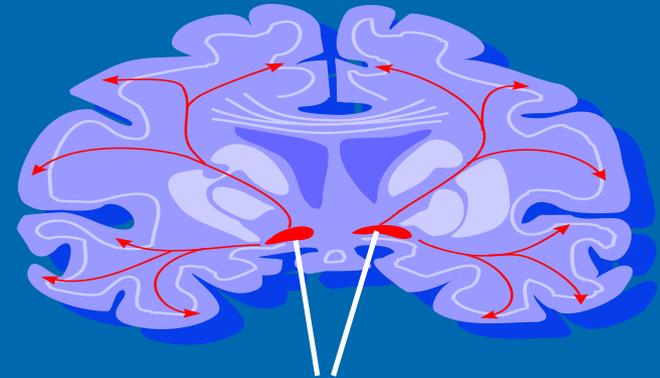
- прогрессивная потеря холинэргических нейронов



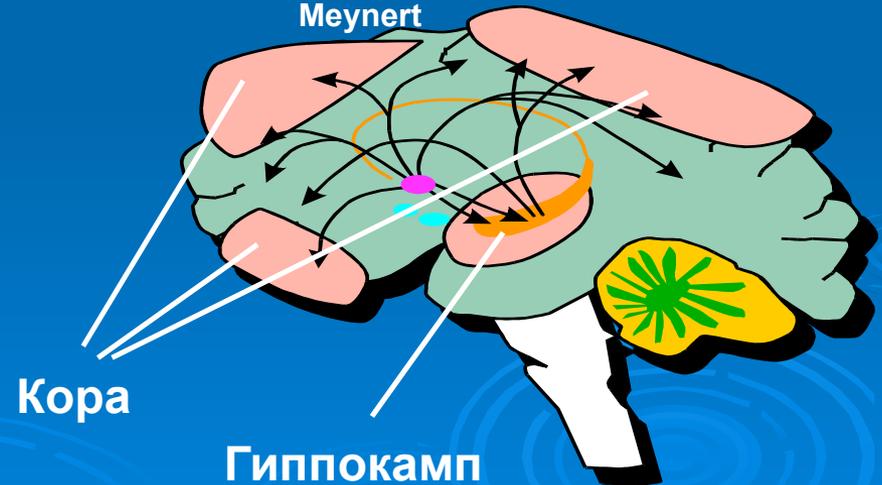
- Прогрессивная потеря возможных АСh



- нарушения поведения и когнитивных функций



N. basalis
Meynert



Кора

Гиппокамп

Aβ peptide mediated neurotoxicity and its relation to the current therapy

- Холинэргические нейроны (нейротрансмиттер ацетилхолин) характеризуются увеличением чувствительности к нейротоксичности Aβ-пептида
- Ранний дефицит ацетилхолина при Альцгеймеровской деменции (⇒ нарушение восприятия и памяти)
- Разрушение ацетилхолина под действием ацетилхолинэстераз
- Блокаторы ацетилхолинэстеразы улучшают когнитивные функции : Ривастигмин, Донепезил, Галантамин



Длительный эффект???

Диагностические критерии БА

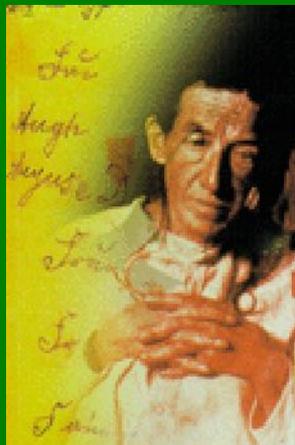
1. Наличие синдрома деменции
2. Постепенное развитие множественного дефицита когнитивных функций: сочетание расстройств памяти и признаков по крайней мере одного из следующих когнитивных нарушений:
 - афазии
 - апраксии
 - агнозии
 - нарушений собственно интеллектуальной деятельности
3. Когнитивные расстройства вызывают снижение социальной или профессиональной адаптации больного по сравнению с ее прежним уровнем
4. Неуклонно прогрессирующее течение болезни
5. Исключение иных болезней или патологических состояний, которые могли быть причиной деменции
6. Отсутствие нарушений сознания

Потеря ключевых симптомов при

БА

Повседневная жизненная
активность

Поведение



Когнитивные функции

Клиническая картина БА

□ Когнитивный дефицит:

- Нарушение памяти
- Нарушение абстрактного мышления
- Нарушения речи

Клиническая картина БА

□ **Функциональный дефицит**

- instrumental ADL (путешествия, хобби, работа)
- Уход за собой (купание, одевание)

□ **Поведенческие проблемы**

- агрессивность и тревожное возбуждение
- страх
- депрессия

Нейропсихиатрические СИМПТОМЫ

- Тревожное возбуждение 75%
- Блуждание 60%
- Депрессия 50%
- Психоз 30%
- Больные часто могут кричать 25%
- Склонность к насилию 20%
- Сексуальные дисфункции 10%

Критические точки развития БА

Проблемы с памятью

Потеря общих жизненных навыков

Нейропсихиатрические симптомы

Домашний уход

Потеря основных жизненных навыков,

Нарушение моторных функции

Смерть

Клинические стадии

- 1 –
- 2 Забывчивость, но нормальное функционирование
- 3 Трудности в работе, в разговоре, дефицит памяти, определяемый членами семьи.
- 4 Снижение способности к дальним передвижениям, счету, запоминанию текущих событий
- 5 Потребность в помощи при одевании, забывчивость в отношении имени внуков, дезориентация во времени и пространстве
- 6 Нуждаются в помощи в процессе еды и туалета, могут быть несдержанными, дезориентированы во времени, пространстве и окружающих людях
- 7 Серьезные проблемы с разговорной речью, несдержанность, моторная заторможенность

Диагностика

- История болезни (общая, неврологическая, психиатрическая)
 - Наследственность
 - Физикальный осмотр
 - Неврологический осмотр
 - Нейропсихологическое тестирование по шкалам (MMSE, ADAS, ...)
 - Лабораторные исследования
 - Исследование головного мозга (КТ, МРТ)
- 

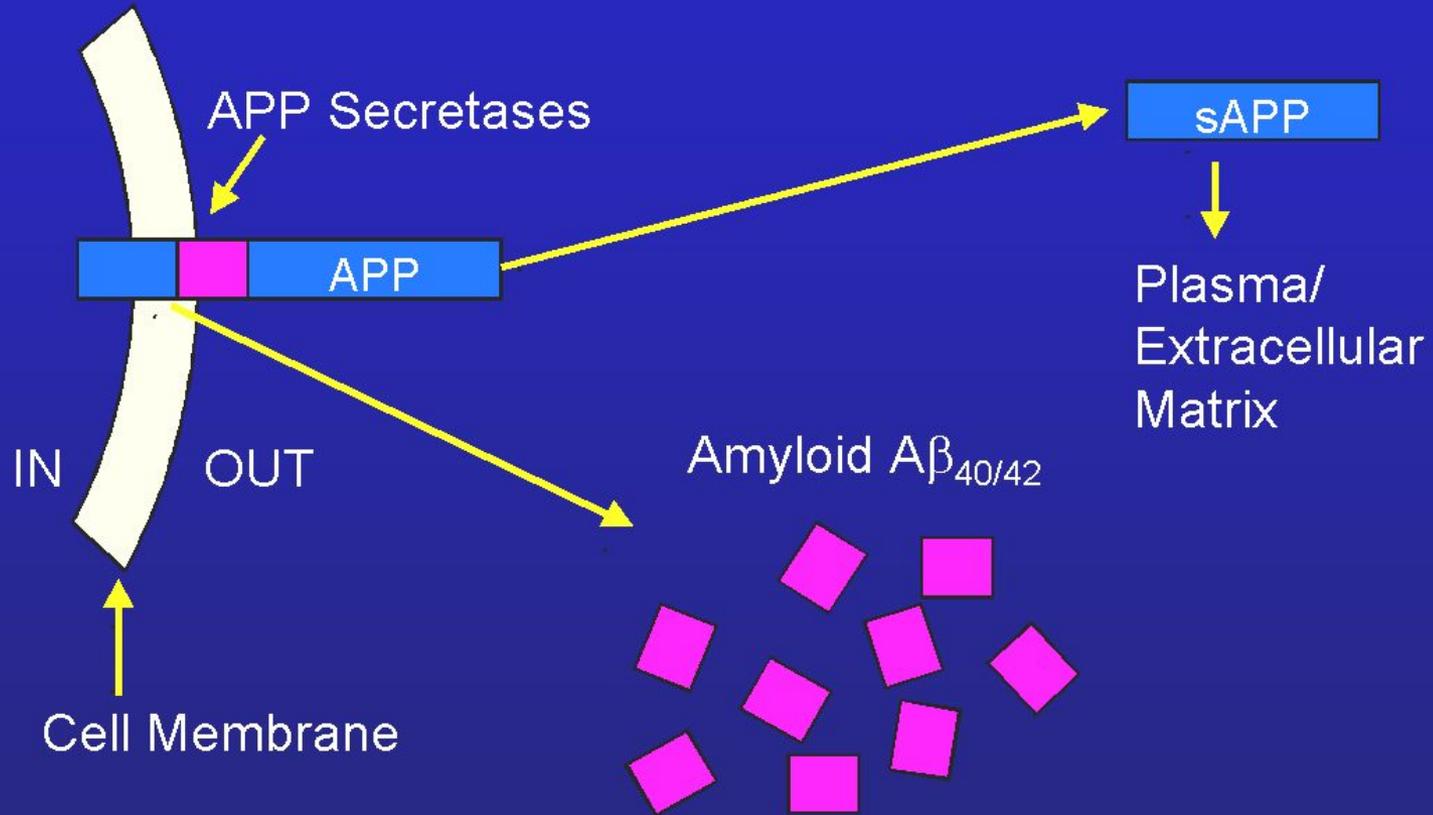
Терапия болезни Альцгеймера

- ▣ **Психосоциальная терапия**
- ▣ Иммунизация β - пептидами
- ▣ Снижение уровня холестерина
- ▣ Ингибиторы гамма-секретаз
- ▣ Антиоксидантная терапия
- ▣ Противовоспалительная терапия
- ▣ N-метил-D-аспартат (NMDA) антагонсты (мемантин)
- ▣ Ингибиторы холинэстераз
- ▣ Нейротрофические препараты

***Благодарю за
внимание***



A β амилоидогенез



Slide courtesy of
Dr. Colin Masters

Когда Аβ пептиды становятся нейротоксическими?

- Когда **Аβ пептиды** присутствуют в **высокой концентрации** они подвергаются изменению и образуют агрегаты
 - A-helical conformation □ β-conformation □ **агрегация**
- Растворимые агрегаты Аβ пептидов **высоко нейротоксичны**
 - Механизм нейротоксичности?
- Растворимые агрегаты Аβ пептидов **превращаются** в нерастворимые Аβ волокна □ **Аβ-бляшки**

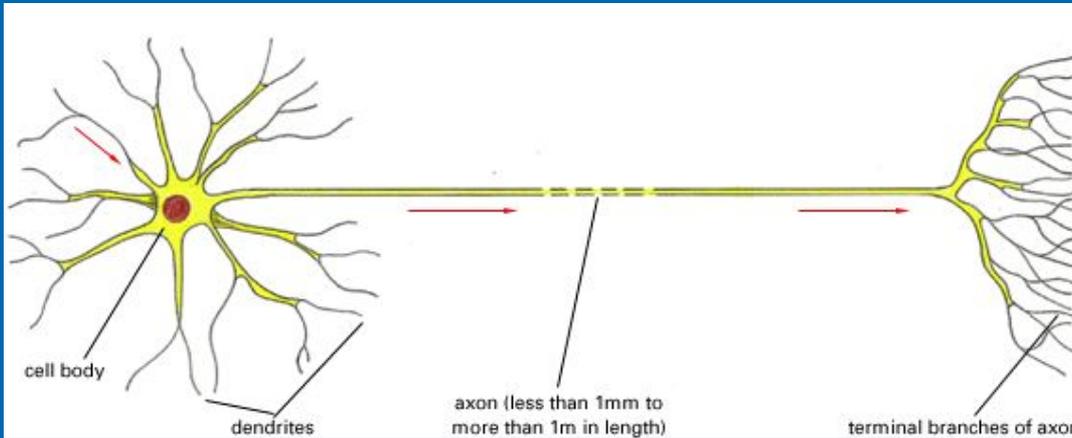
ПАТОГЕНЕЗ (продолжение)

- Тау-гипотеза - нарушения в структуре тау-белка нарушения в структуре тау-белка: нити гиперфосфорилированного тау-белка образуют нейрофибрилярные клубки внутри нервных клеток, что вызывает дезинтеграцию микротрубочек и коллапс транспортной системы нейрона, приводя к нарушению биохимической передачи сигналов между клетками и к гибели клеток.

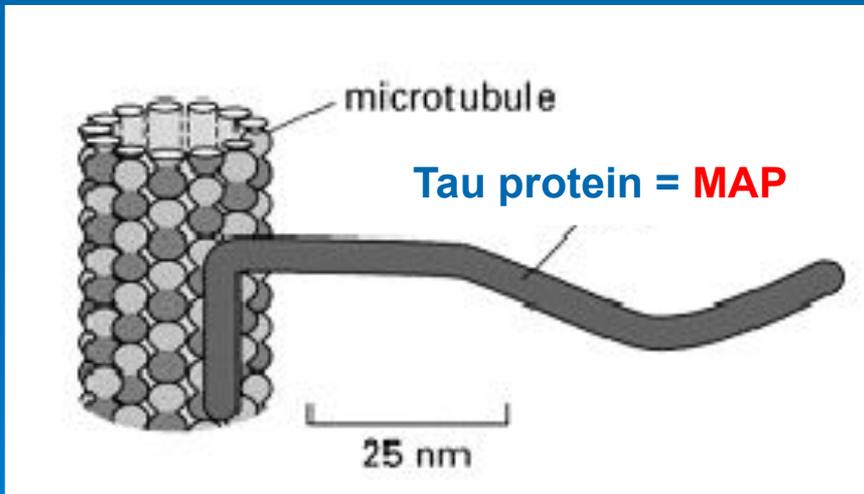
2. «Амилويدная гипотеза» : отложения бета-амилоида отложения бета-амилоида (A β). Ген, кодирующий белок (APP отложения бета-амилоида (A β)). Ген, кодирующий белок (APP), из которого образуется бета-амилоид, расположен на 21 хромосоме отложения бета-амилоида (A β). Ген, кодирующий белок (APP), из которого образуется бета-амилоид, расположен на 21 хромосоме: у всех доживших до 40 лет людей, страдающих синдромом Дауна отложения бета-амилоида (A β). Ген, кодирующий белок (APP), из которого образуется бета-амилоид, расположен на 21 хромосоме: у всех доживших до 40 лет людей, страдающих синдромом Дауна обнаруживается Альцгеймер-подобная патология. Основной генетический фактор риска болезни Альцгеймера APOE4 отложения бета-амилоида (A β). Ген, кодирующий белок (APP), из которого образуется бета-амилоид, расположен на 21 хромосоме: у всех доживших до 40 лет людей, страдающих синдромом Дауна обнаруживается Альцгеймер-подобная

ПАТОГЕНЕЗ (продолжение)

Тау-гипотеза -



Функции Тау протеина:
стабилизация
микротрубочек;
Транспорт отдельных
микротрубочек

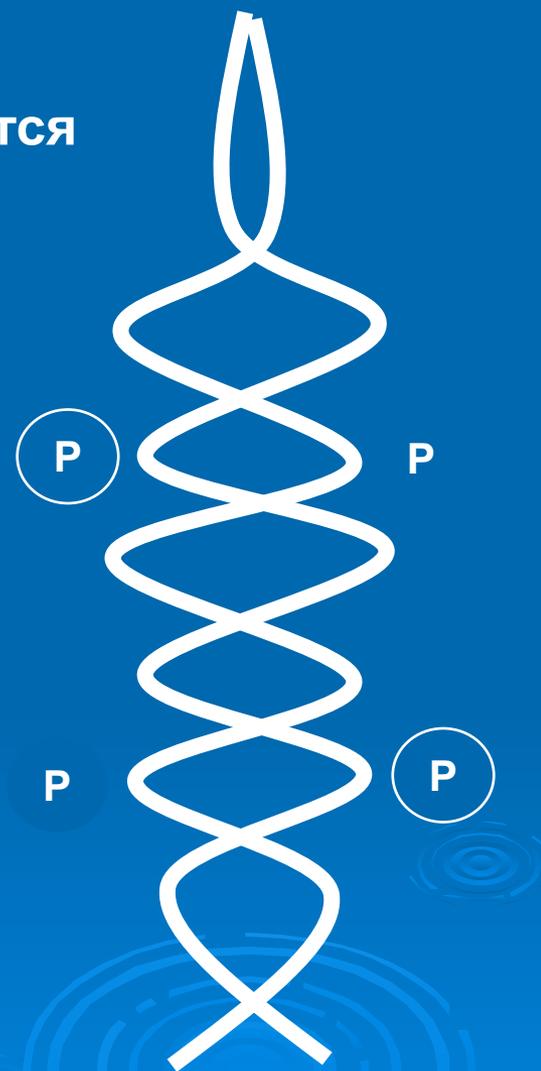


Тау протеин -
Ассоциированный с
микротрубочками протеин
(MAP)

Функции микротрубочек:
интрацеллюлярный транспорт
От тела клетки к синапсам

Тау-гипотеза -

- Тау протеин при БА ферментативно подвергается гиперфосфорилированию
- Гиперфосфорилированный Тау протеин вызывает дезинтеграцию микротрубочек \Rightarrow нарушению аксонального транспорта
- Гиперфосфорилированный Тау протеин аккумулируется и осаждается в форме нейрофибриллярных клубочков к нарушению биохимической передачи сигналов между клетками и к гибели клеток.



Болезнь Альцгеймера

На фотографии доктор 7 - Альцгеймер



Болезнь Альцгеймера

- Прогрессирующее нейродегенеративное заболевание
- Гистологически характеризуется:
 - Амилоидными бляшками
 - Нейрофибрилярными сплетениями
 - Локализованное воспаление
 - Прогрессирующая потеря синапсов
 - Нейрональная смерть или апоптоз
 - Кортикальная атрофия

Клиническая картина БА

□ Когнитивный дефицит:

- Нарушение памяти
- Нарушение абстрактного мышления
- Нарушения речи
- visuospatial function
- disturbed executive function