

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.

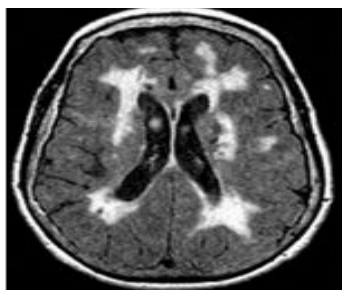
Термин предложен Г.А.Максудовым и В.М.Коганом более 50 лет назад.

Основные причины:

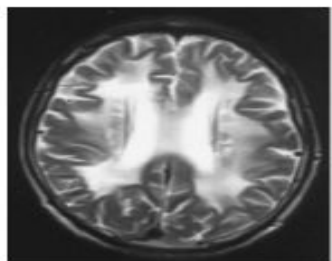
артериальная гипертензия, сахарный диабет.

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

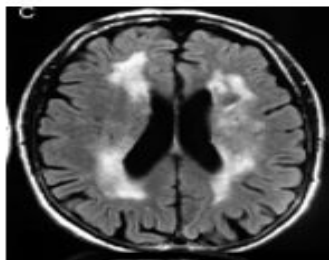
Наследственный моногенные болезни мелких сосудов



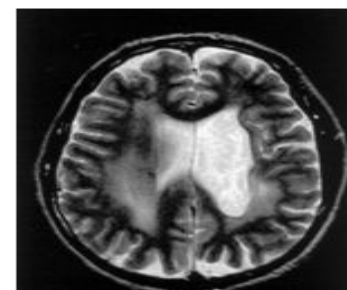
CADASIL
NOTCH 3



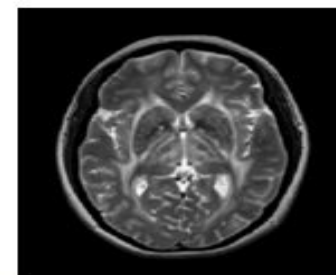
CARASIL
HTRA1



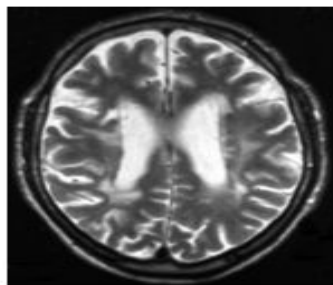
COL4A1/2



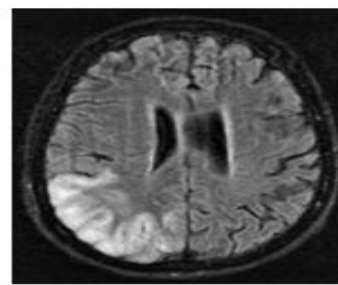
RVCL-S
TREX1



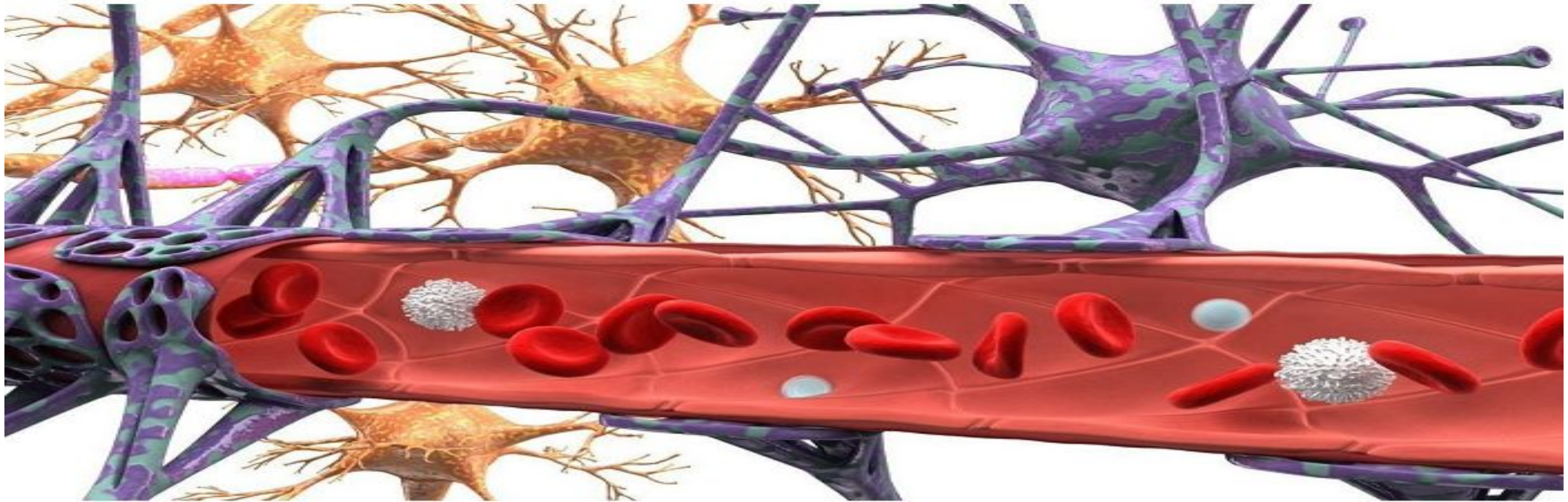
CARASAL
CTSA



Fabry
 α -galactosidase

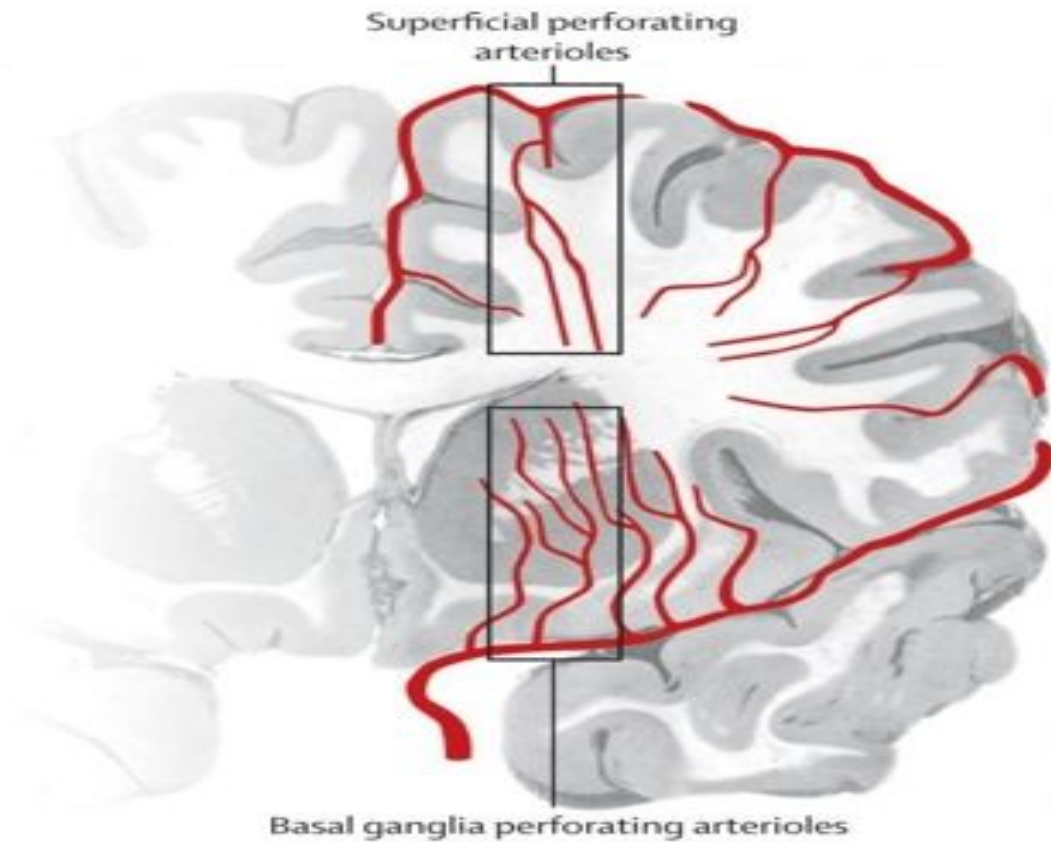


MELAS



Реализация когнитивных функций
определяется состоянием
нейроваскулярной единицы,
основные ее части: сосуд и нейрон.

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



Функциональная специфичность сосудов головного мозга

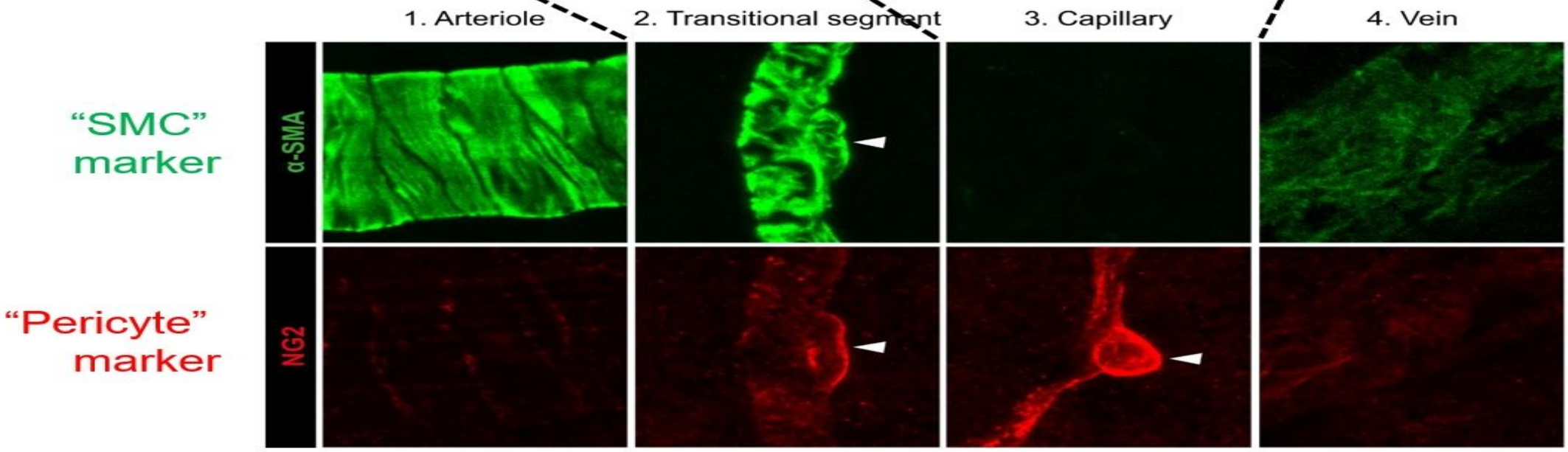
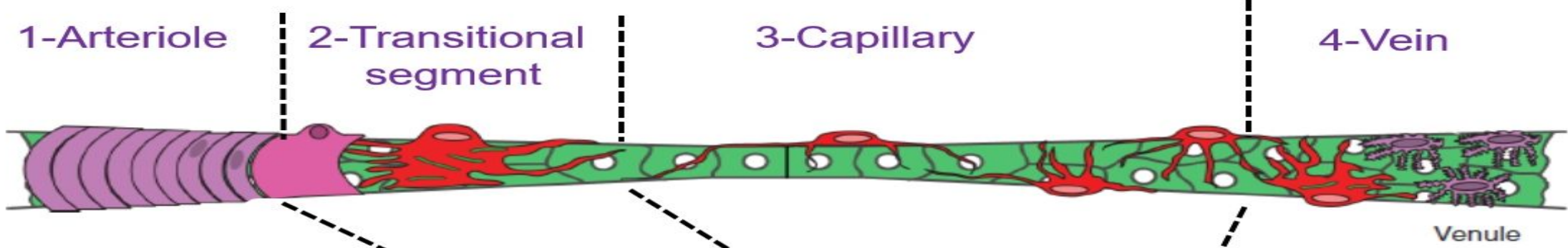
1. Учитывая возможность дневной флюктуации кровяного давления, **головной мозг имеет ауторегуляцию**. Способность гладкомышечных клеток к констрикции в ответ на повышение трансмурального давления (миогенная реакция) играет огромную роль в этом механизме.

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, функций 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.

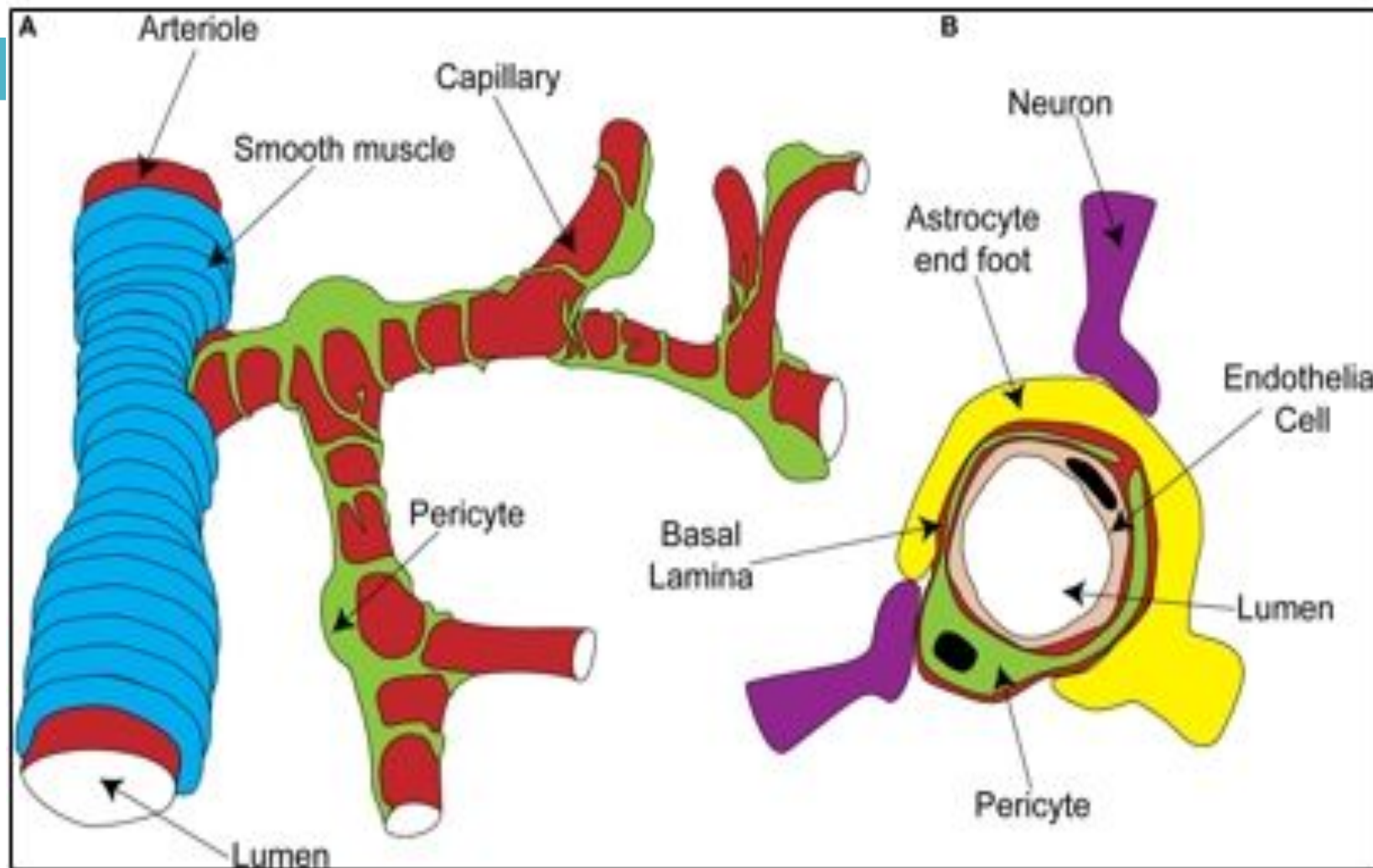
Перициты утрачиваются у взрослых людей при старении, что вызывает нарушение церебральной перфузии и гематоэнцефалического барьера.

Перицит и гематоэнцефалический барьер

Перицит
зеленый

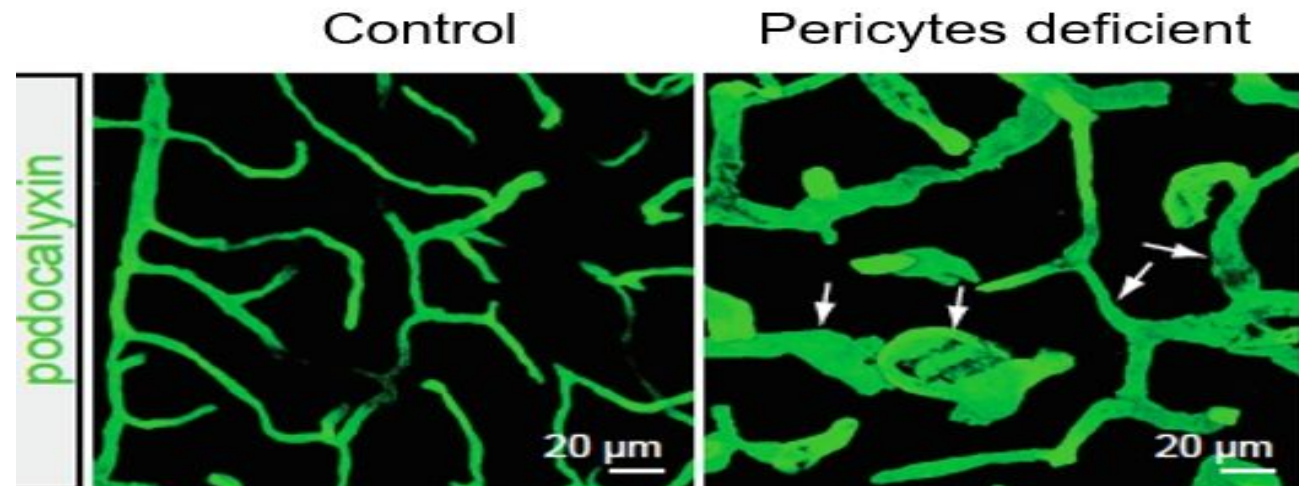
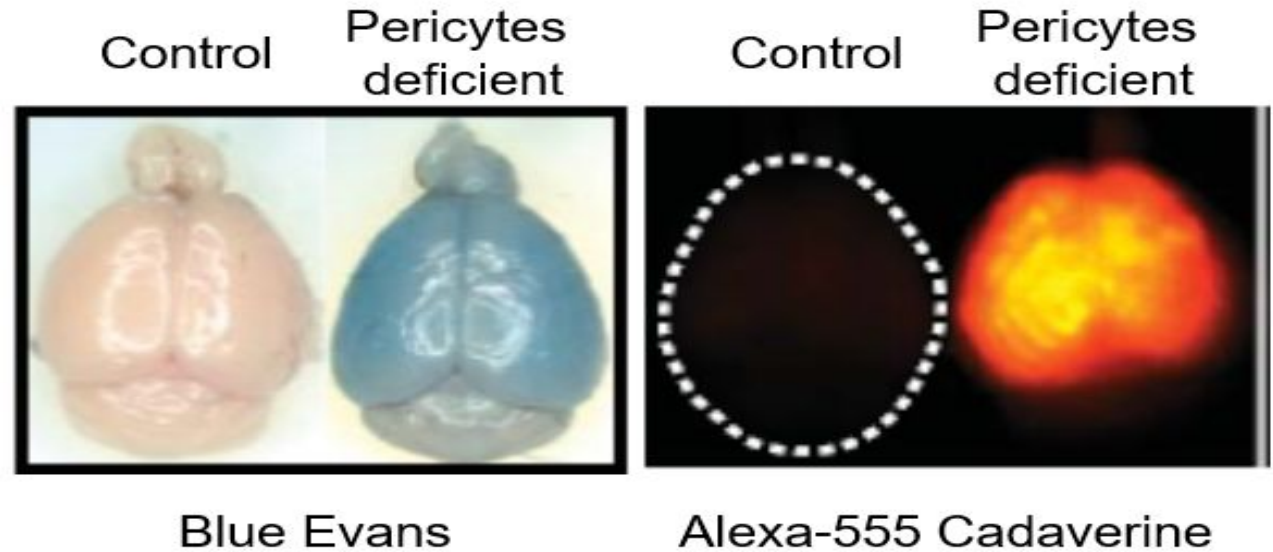
При функциональном дефиците перицитов ГЭБ становится проницаемым.

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.

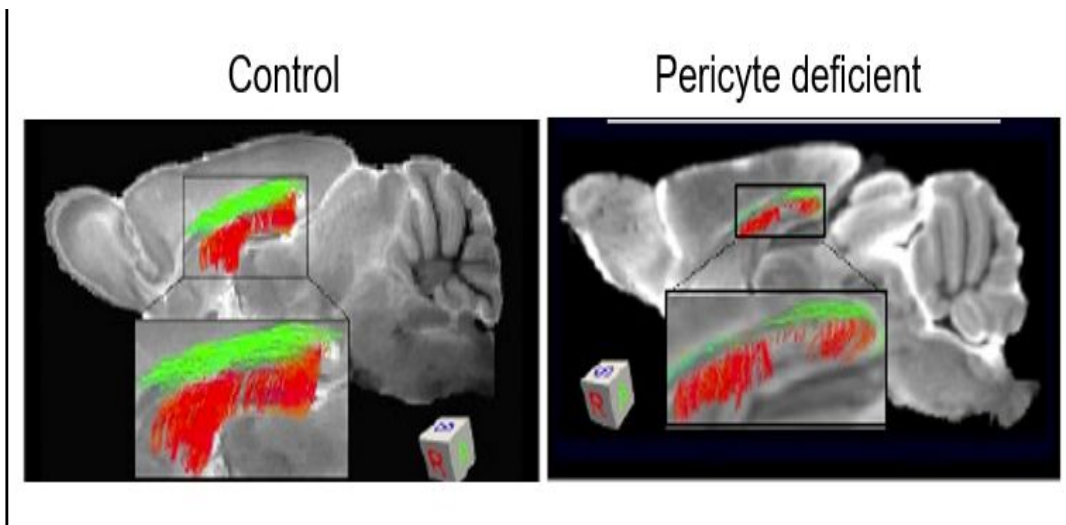
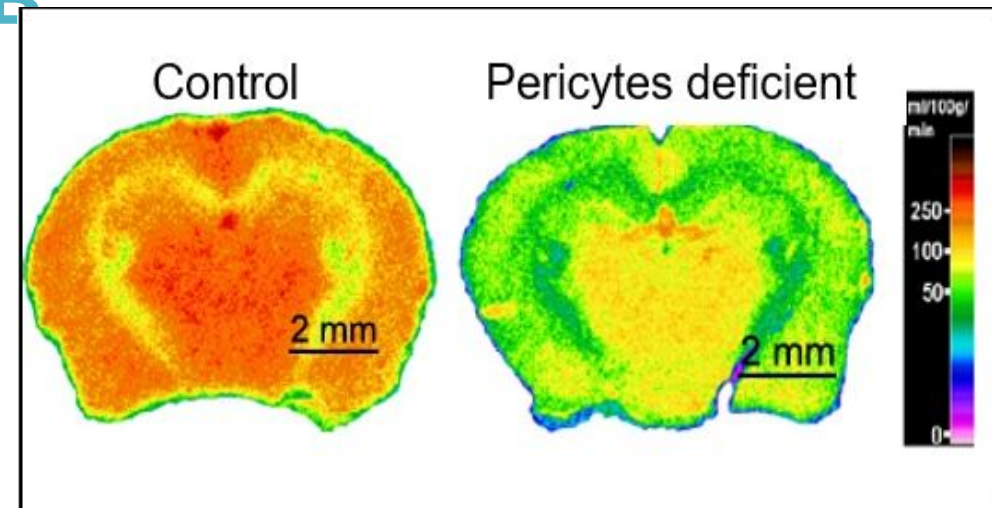
Вывод: ГЭБ
проницаем при
болезнях мелких
сосудов



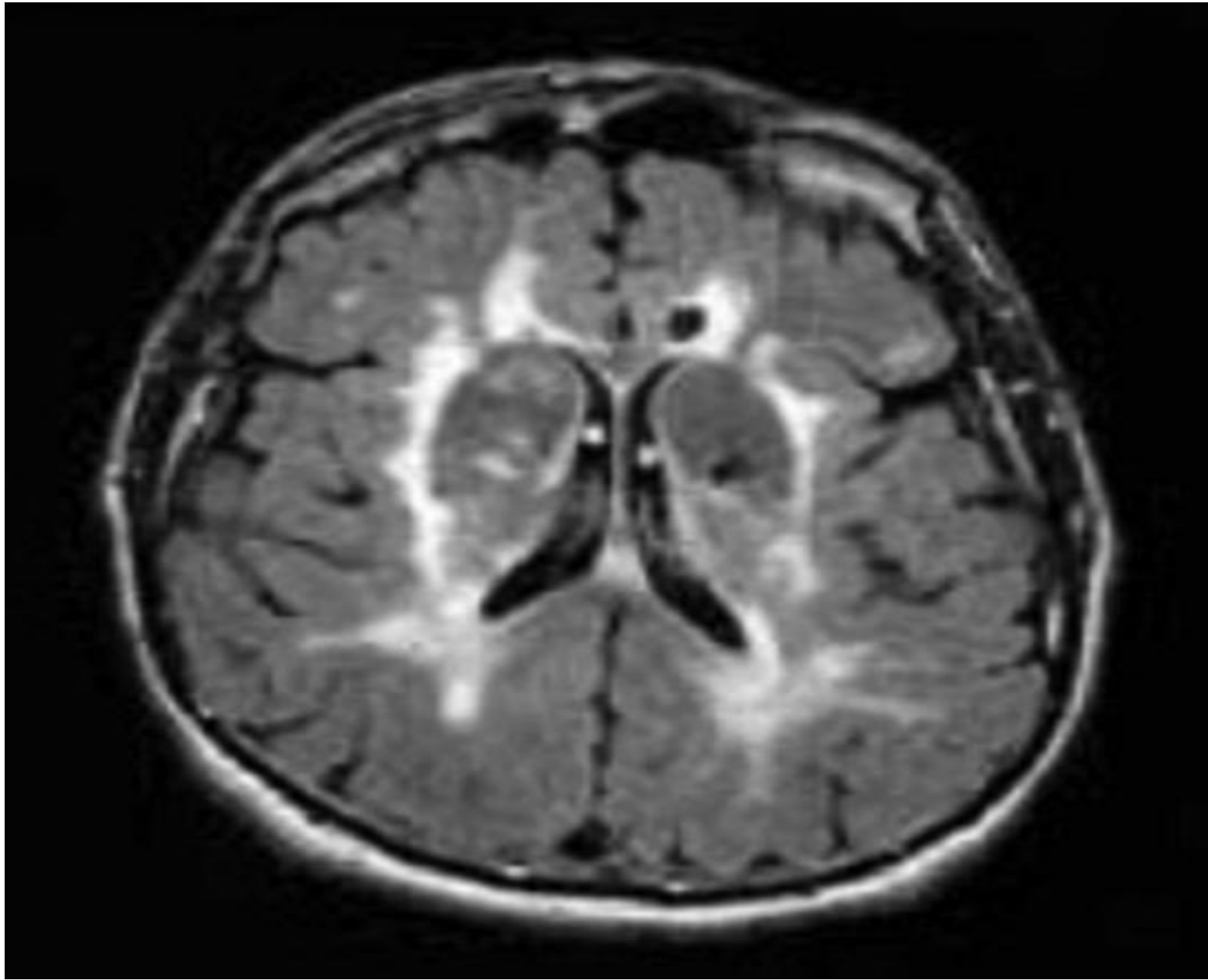
Сопутствующие механизмы дефицита перицитов

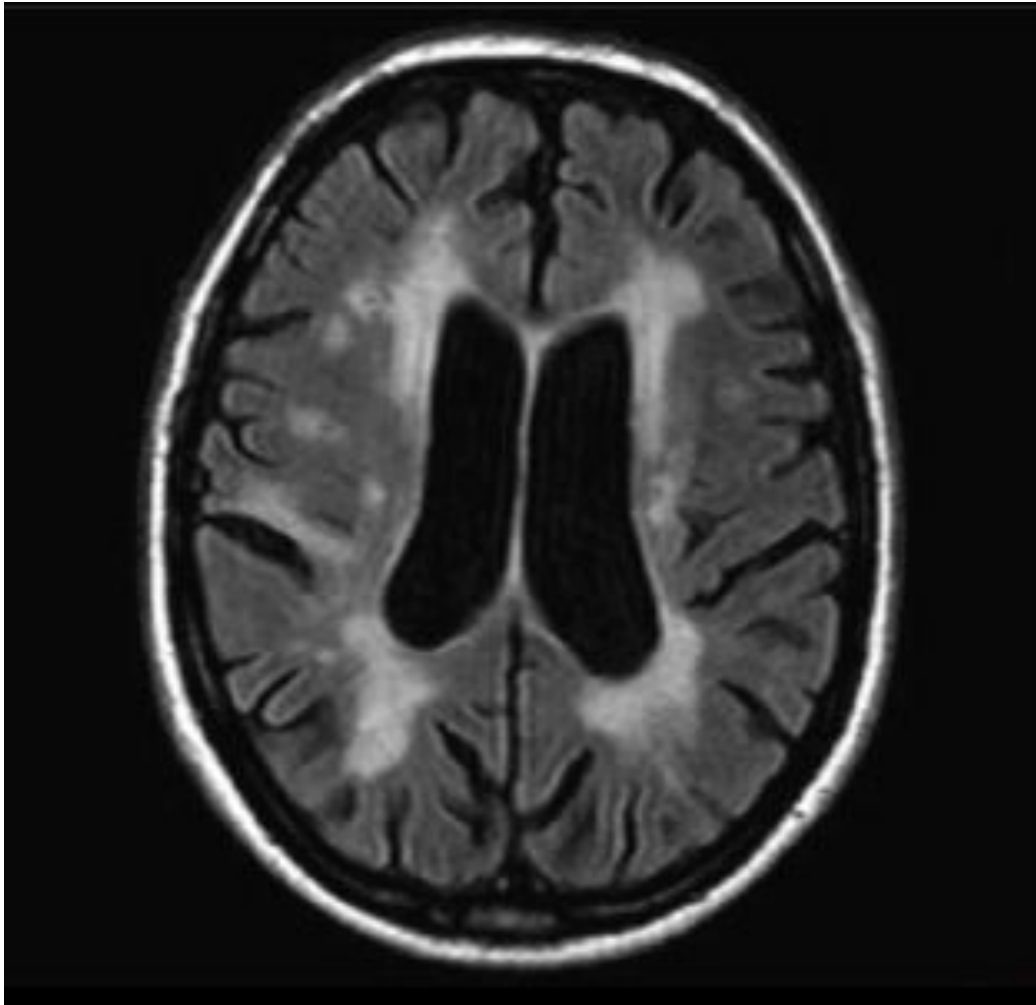
1. Ухудшение мозговой микроциркуляции приводит к снижению мозгового кровотока и снижению функционально гиперемии. В итоге – *хроническая гипоперфузия и гипоксия.*

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.*

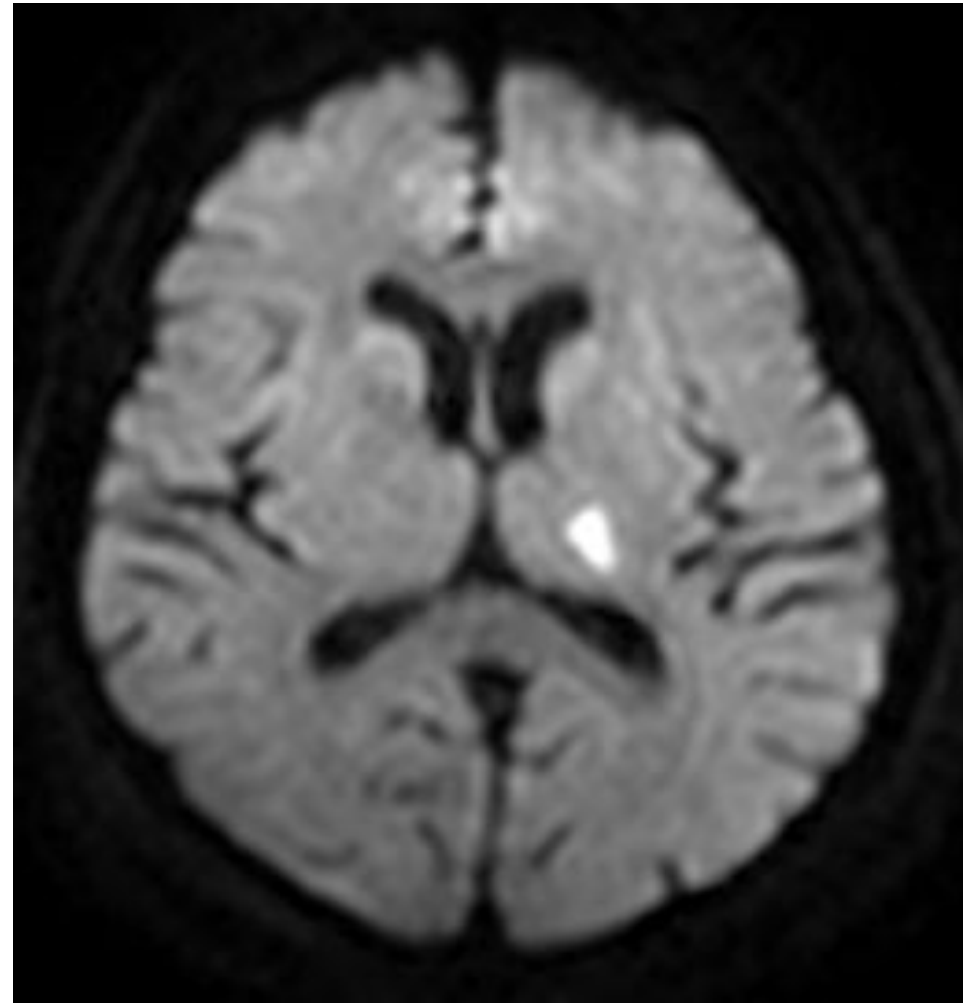


From Bell et al, Neuron 2010; Montagne et al.. Nature Medicine 2018

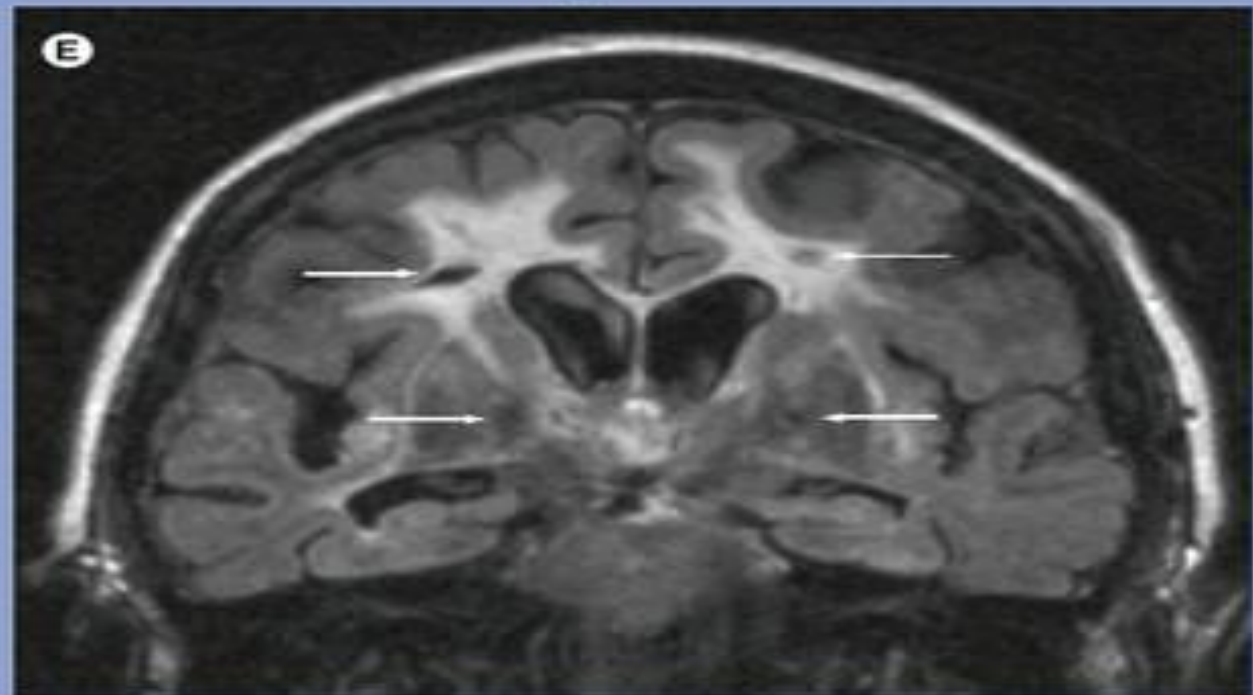
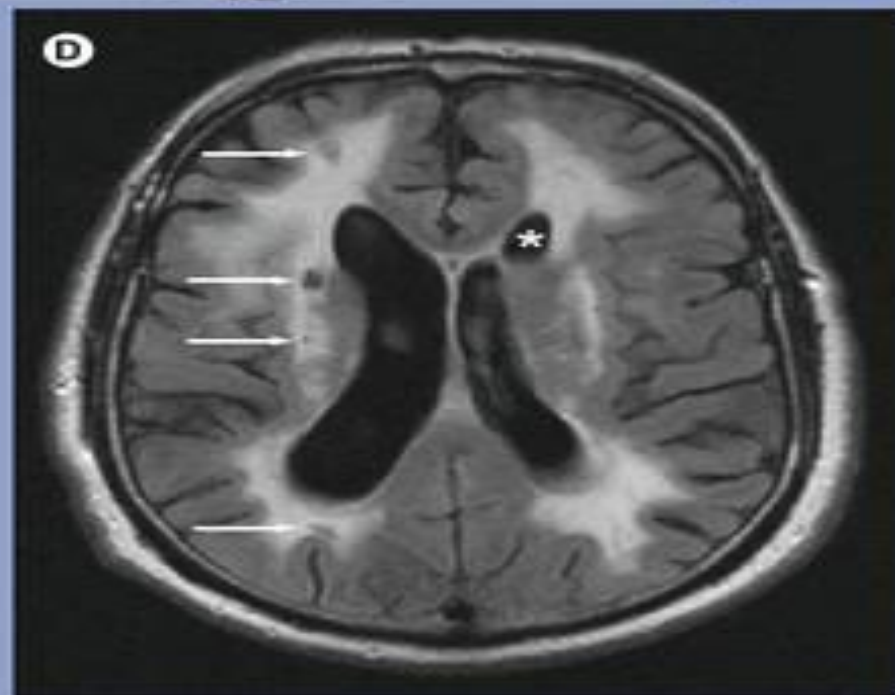
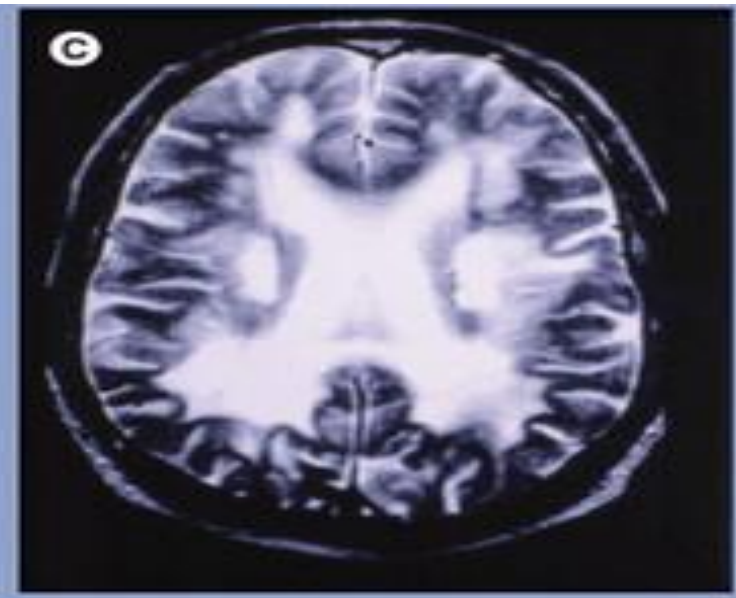
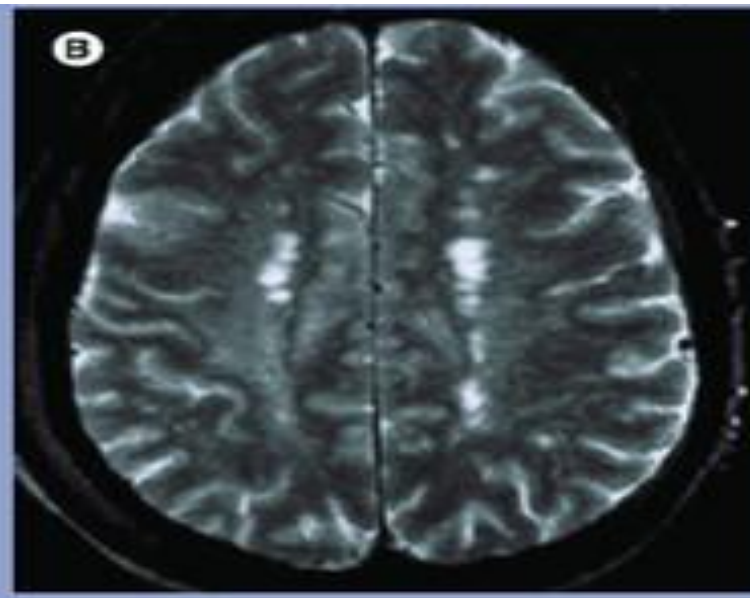
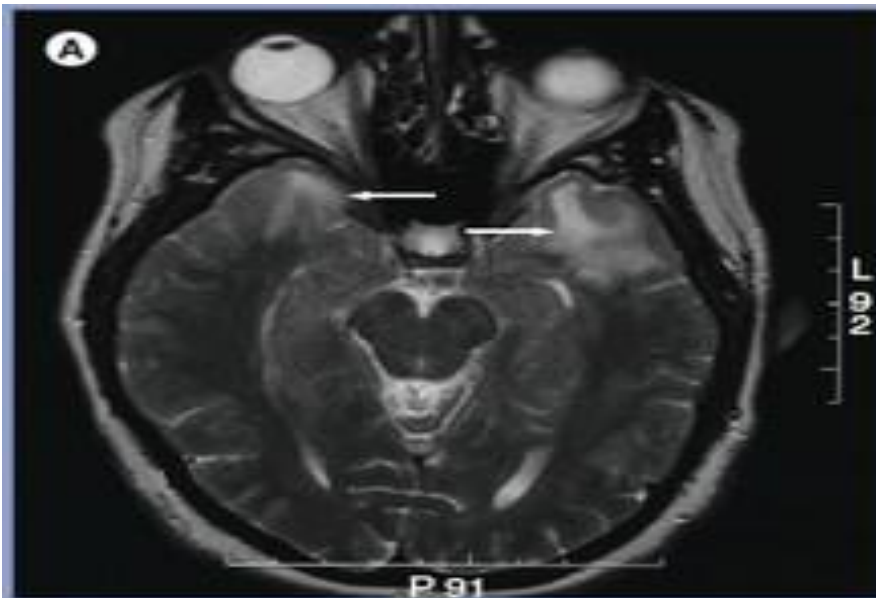


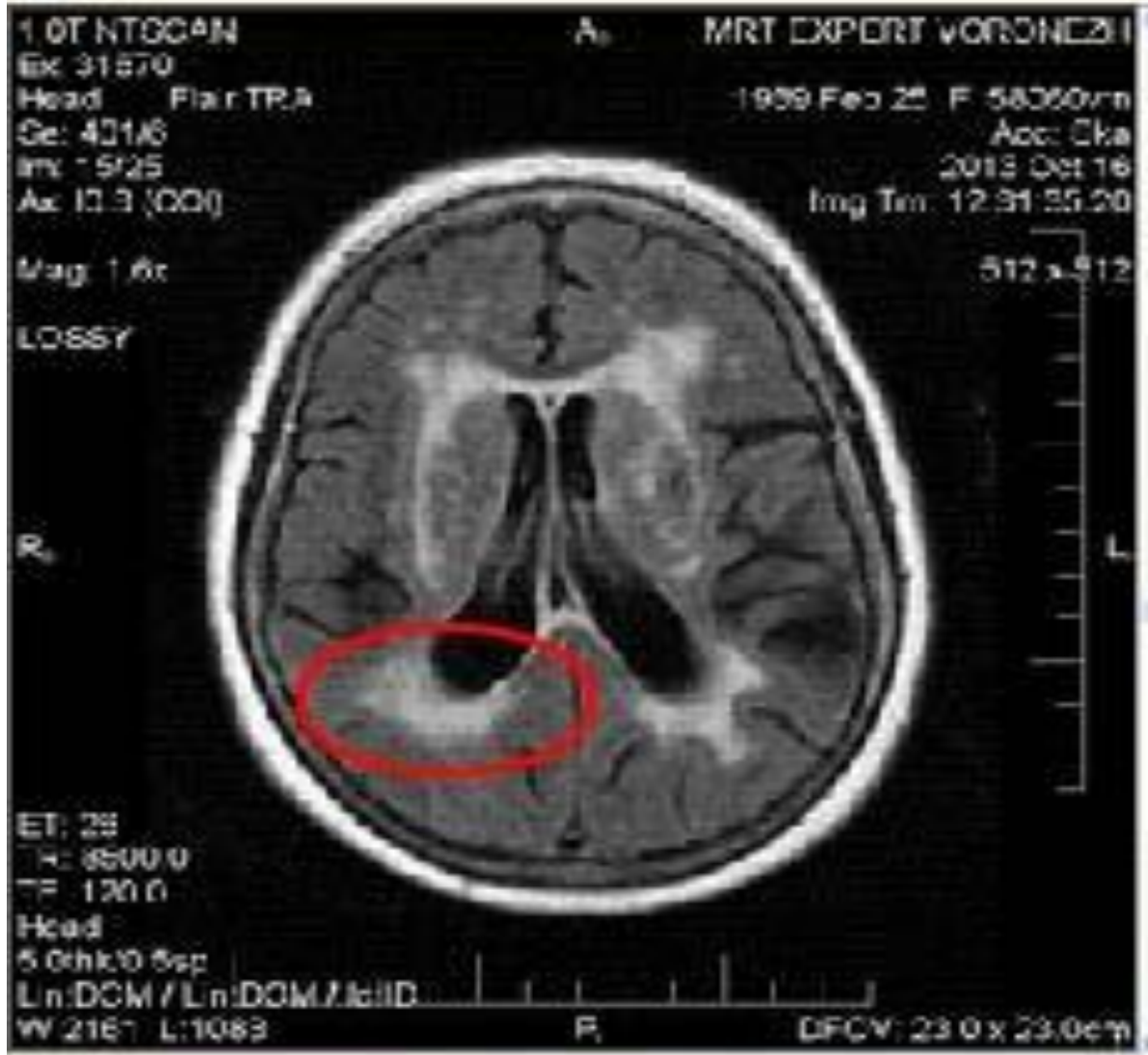


Атрофия головного мозга,
изменения белого вещества



Лакунарный инсульт

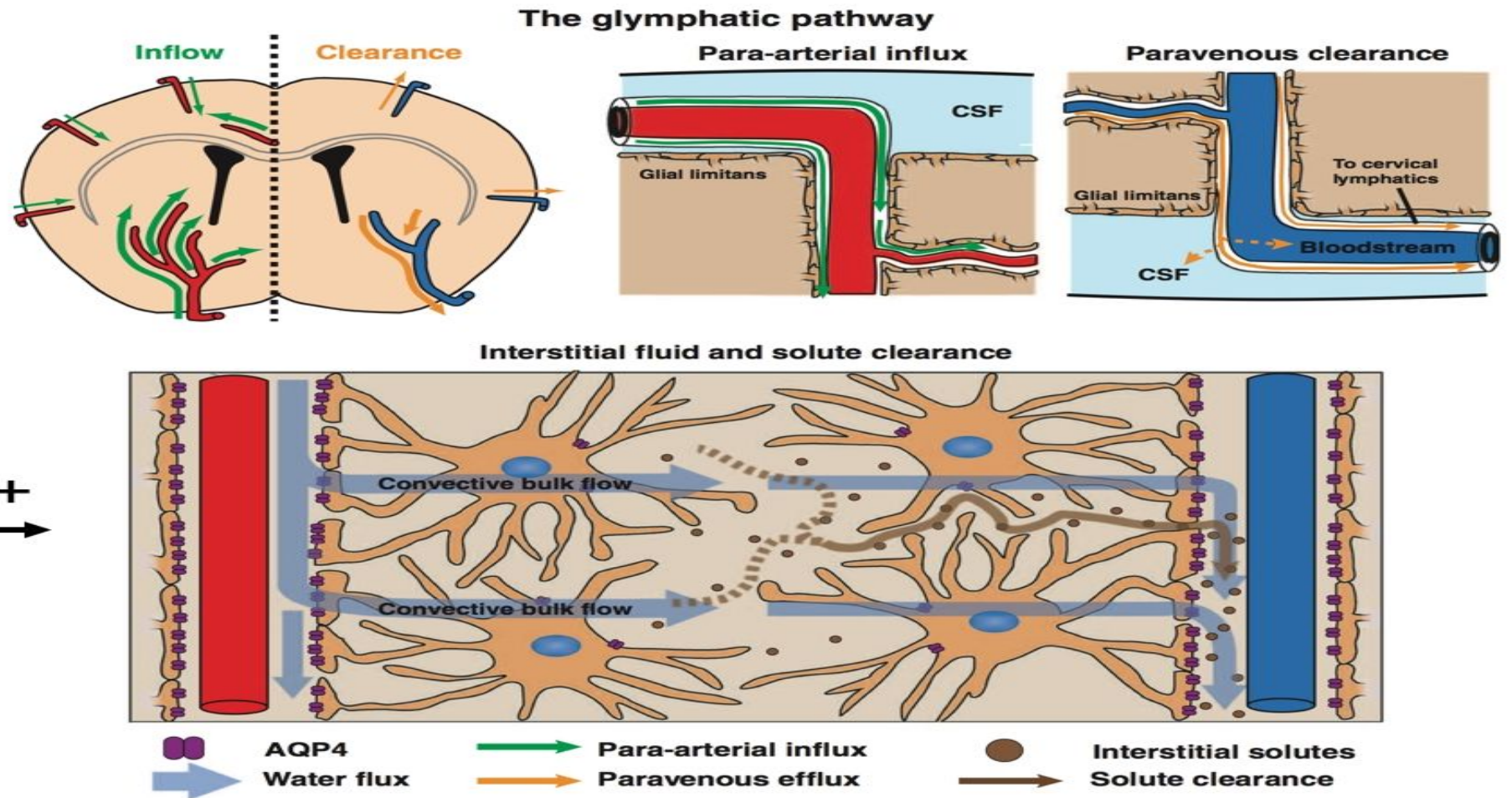




Функции лимфатической системы

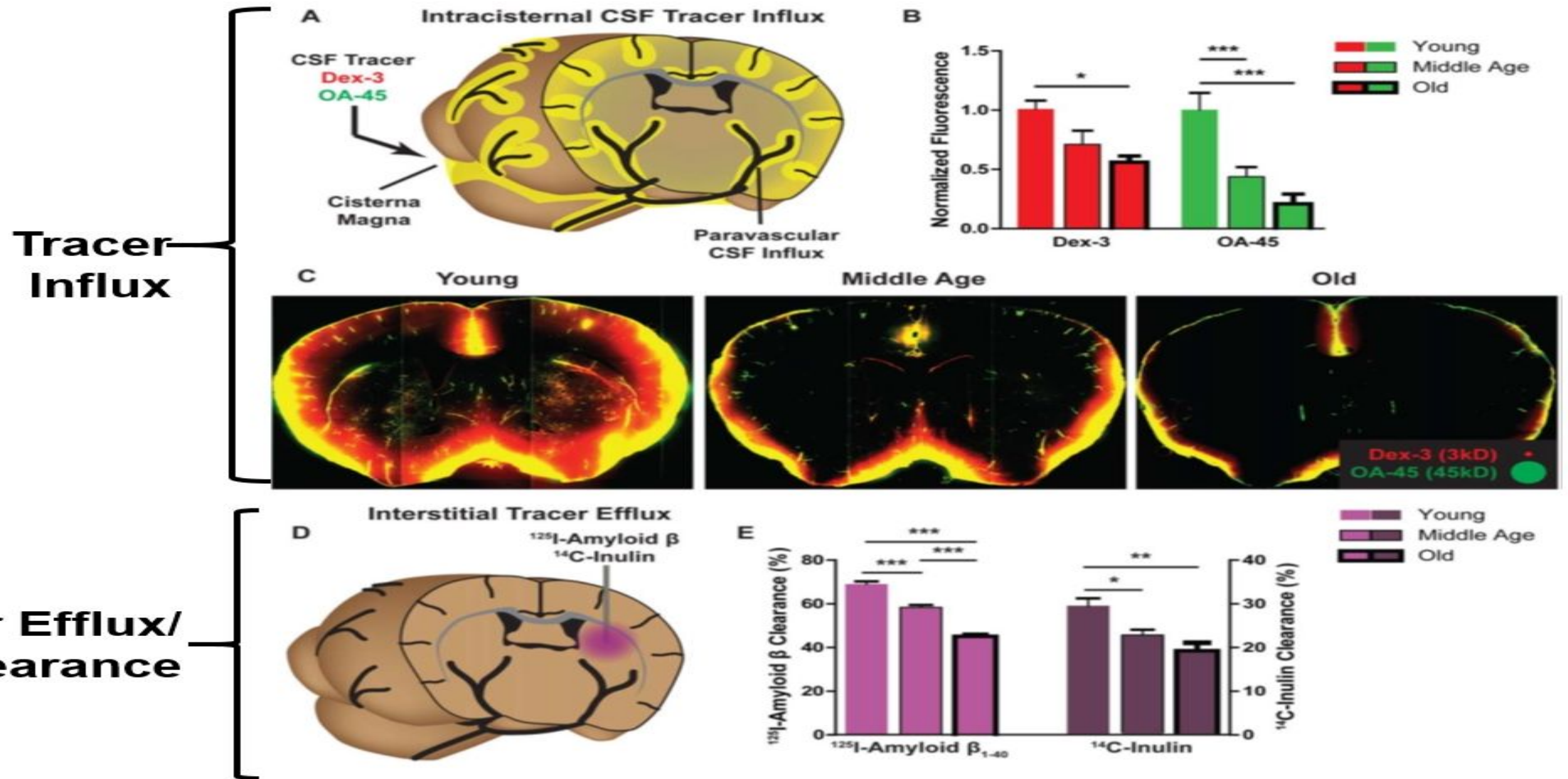
Лимфатические каналы формируются в интерстиции при потере значительного объёма цитоплазмы глиальными клетками (около 60 %) только во время медленного сна. Поток тканевой жидкости приводится в движение пульсацией пенетрирующих артерий и направлен, соответственно, из периартериального пространства к перивенозному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

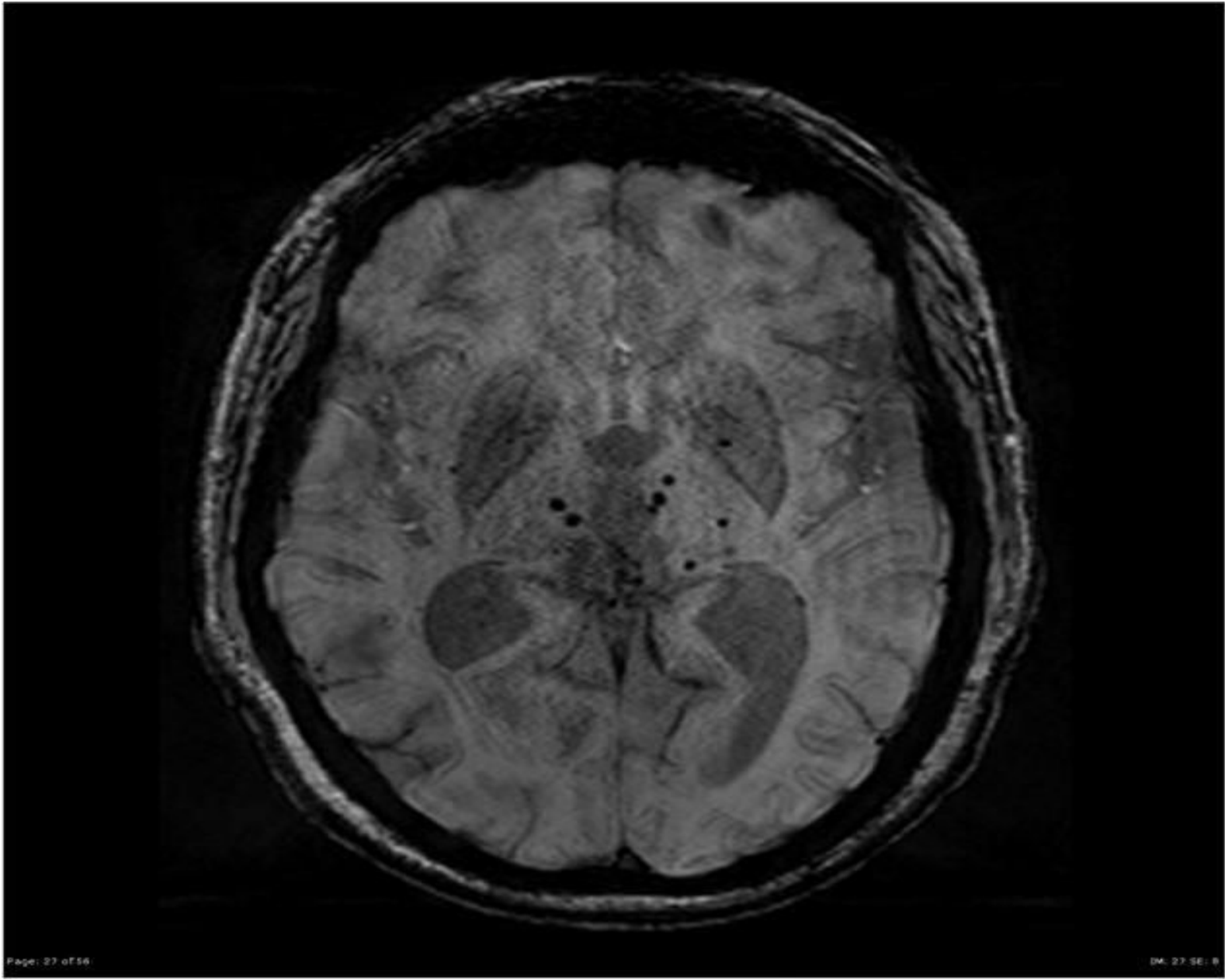
Глимфатическая система поддерживает жидкостный баланс и очищение головного мозга



From Iliff J... Nedergaard M, Science Translational Medicine 2012

Возрастзависимое снижение параваскулярной лимфатической и ликворной рециркуляции и тканевого оттока





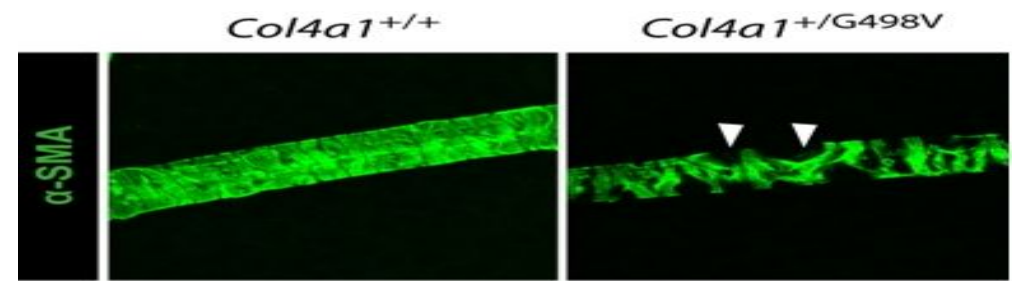
Фрагментация мышечных клеток как причина кровоизлияний

Потеря гладкомышечных клеток в артериолах

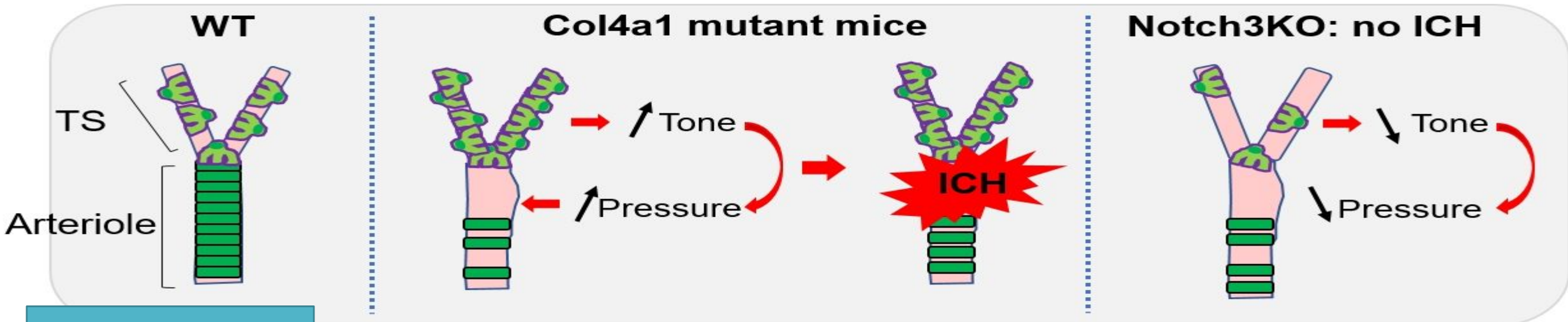
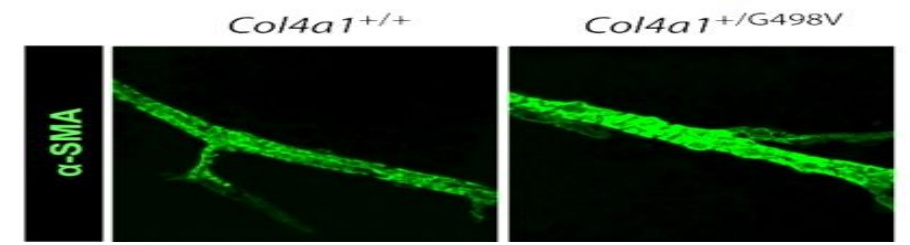
Увеличение количества гладкомышечных клеток в проникающих сосудах

При увеличении давления – возникает разрыв сосуда

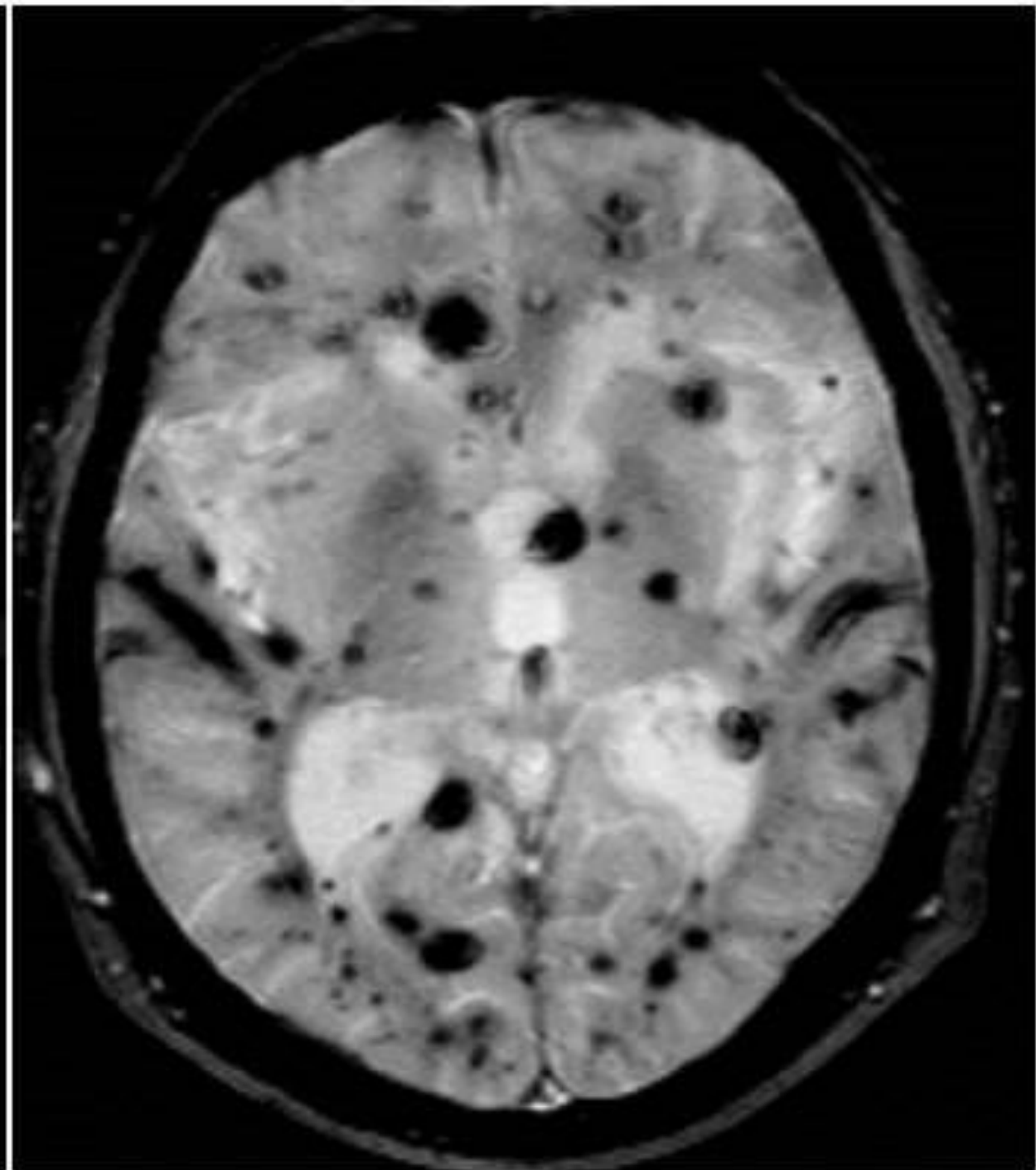
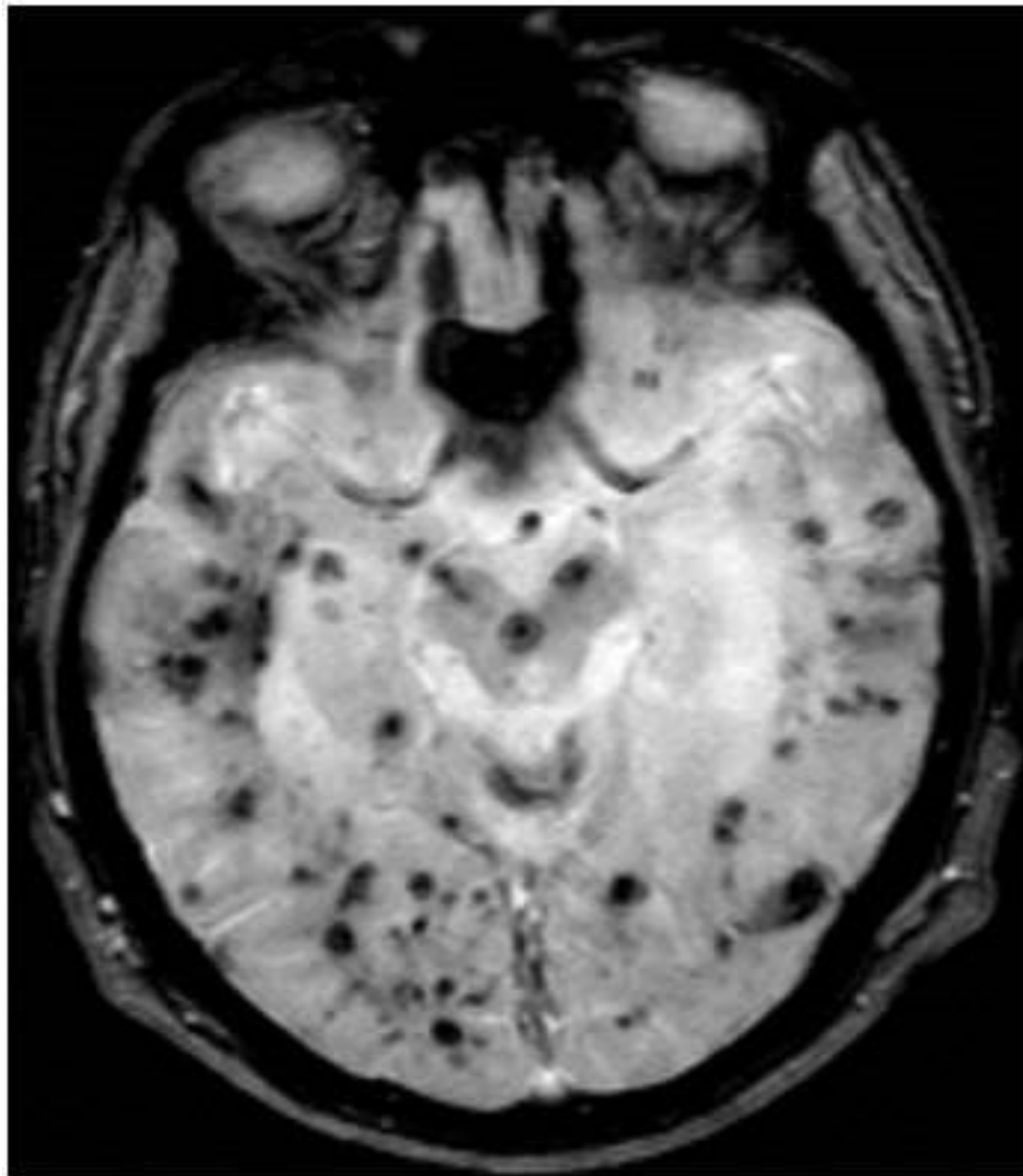
SMC loss in Arteriole



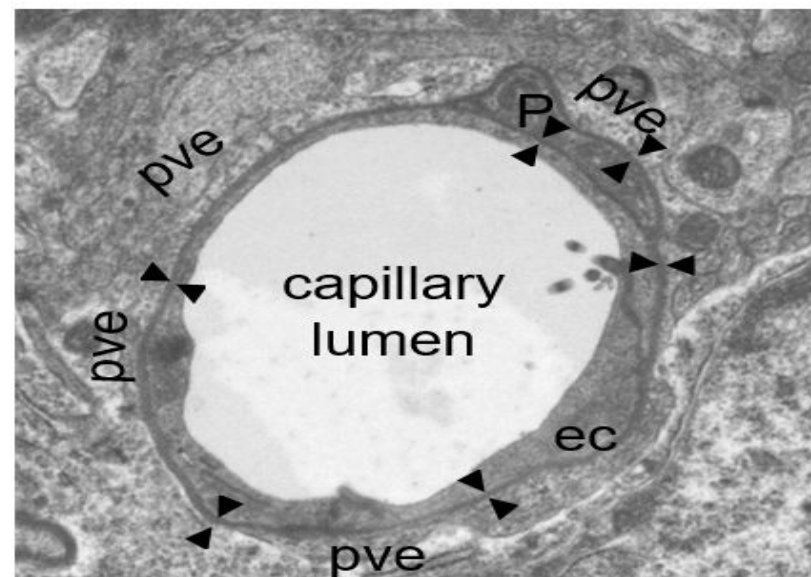
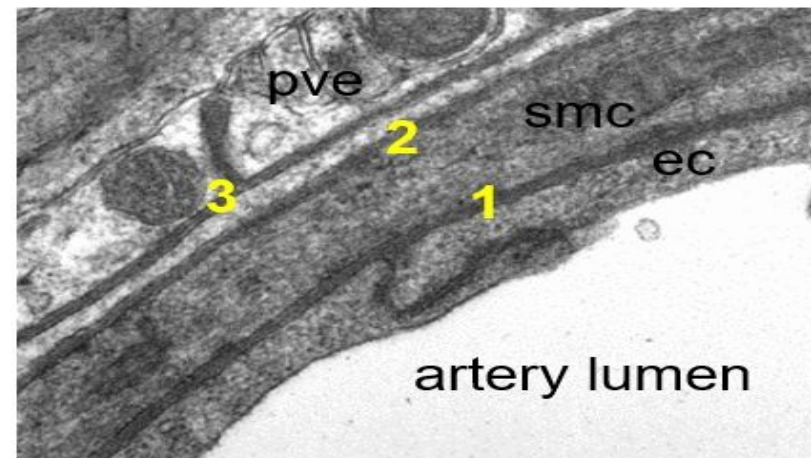
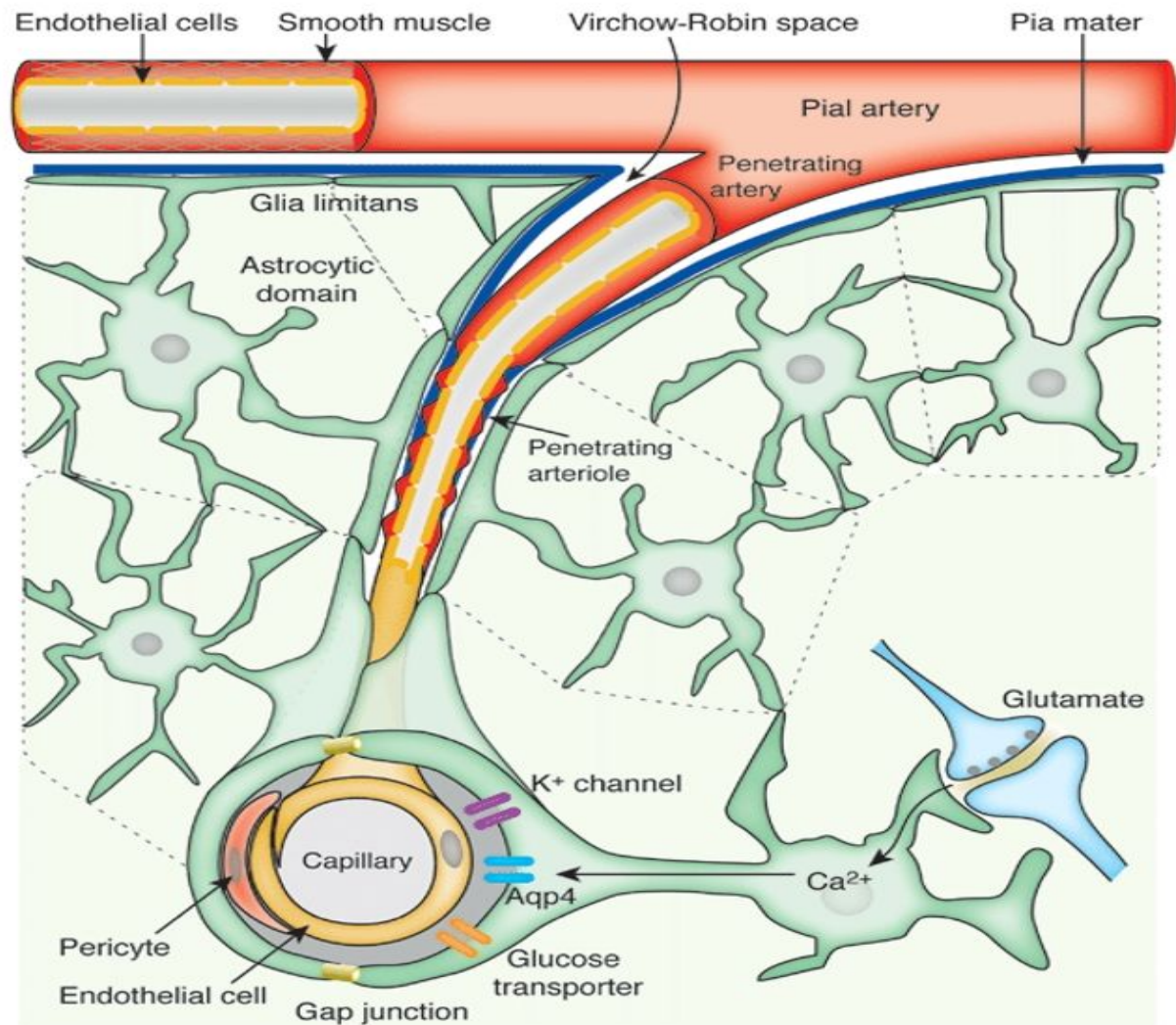
Hypermuscularization of the Transitional segment



норма



Микроваскулярный экстрацеллюлярный матрикс имеет стратегическое значение



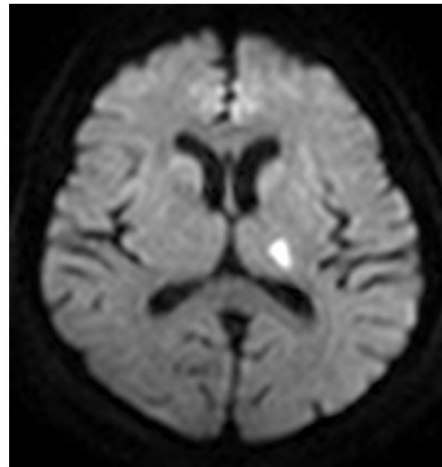
From Iadecola & Nedergaard, Nature Neuroscience 2007

Joutel et al, JCBFM 2016

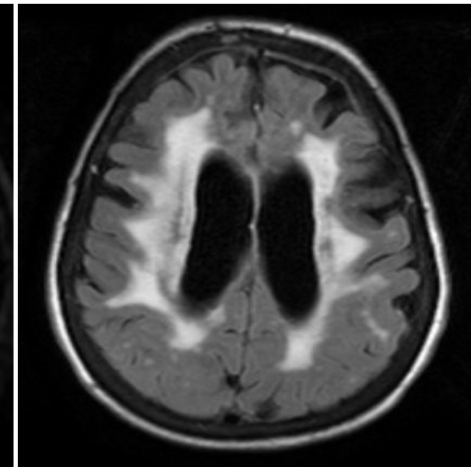
Морфологические изменения головного мозга при болезни мелких сосудов

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

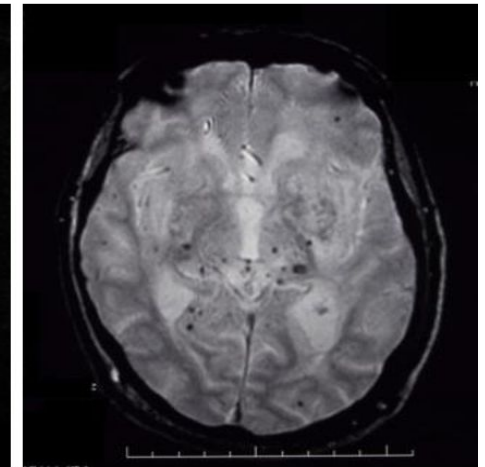
Small vessel disease



Lacunar infarct

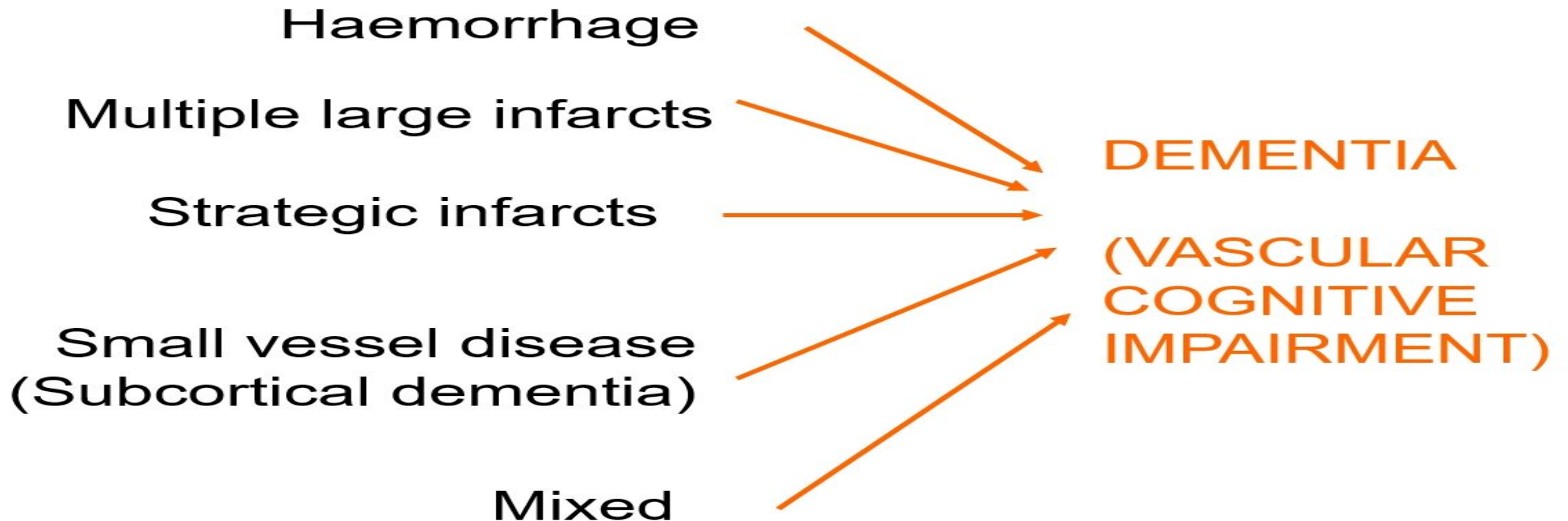


Leukoaraiosis
(white matter hyperintensities)



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

Основные жалобы пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией

Снижение памяти – субъективное когнитивное снижение или синдром умеренных когнитивных нарушений.

Головокружение- достоверно коррелирует с когнитивным снижением

Головная боль – головная боль напряжения, мигрень

Общая слабость

Головокружение

Несистемное.

Без вегетативных симптомов.

Длительность – десятилетия.

Часто сочетается с тревожными расстройствами – боязнь падения и собственной неустойчивости (астазобазофобия).

Может быть проявлением периферической вегетативной недостаточности.

Клиника дисциркуляторной энцефалопатии

1. Нейропсихологические расстройства.
2. Двигательные расстройства.
3. Вегетативные расстройства (периферическая вегетативная недостаточность).

Клиника дисциркуляторной энцефалопатии

1. Нейропсихологические расстройства:

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

Нарушения поведения предваряют когнитивные нарушения.

Характерны для сосудистой деменции, лобно-височной деменции.

Не характерны для болезни Альцгеймера.

Умеренные поведенческие расстройства как маркер когнитивного снижения

Исследовали три группы по наличию поведенческих расстройств :

- отсутствие симптомов,
- промежуточная нейропсихиатрическая симптоматика
- умеренные поведенческие расстройства.

Вывод исследования: пациенты с УПР имели значительно более низкие когнитивные показатели, и сразу, и через год по четырём функциям:

острота внимания,
удержание внимания,
переключение внимания
и рабочая память.

УПР - более ранний маркер нейродегенеративного заболевания, чем УКР, будучи выявленными на стадии субъективного когнитивного снижения.



2) **аффективные и поведенческие нарушения:** депрессия, апатия, тревога, аффективная лабильно

Особенности депрессии в пожилом возрасте:

Отсутствие жалоб на тоску и сниженное настроение

Преобладание ангедонии и чувства ненужности, потерянности

Апатия – отсутствие желаний (ответ «не знаю» на любые вопросы)

Соматизация жалоб: головокружение, головная боль, слабость

Суицидальное поведение, а не мышление

Субъективное когнитивное снижение

Когнитивное снижение не объективизируется при использовании методик (MoCa).

Выявление маркеров не рекомендуется, но возможно:

1) выявление биомаркеров в ликворе

- снижение более чем на 50% уровня амилоида β 42 (A β 42)

- повышение уровня патологического тау

2) ПЭТ с оценкой отложения амилоида и тау-белка.

Основные рекомендации – модификация образа жизни.

Умеренные когнитивные расстройства

1. **Главное** – наличие жалоб на нарушение памяти со стороны больного или родственников. «Маски»: жалобы на головокружение, головную боль.
2. Снижение функциональных возможностей за год, часто – склонность переложить заботы и ответственность на супруга.
3. Снижение когнитивных функций может быть выявлено и объективизировано при нейропсихологическом тестировании (MMSE 24-30 баллов).
4. Отсутствие влияния когнитивного дефекта на повседневную активность (затруднения только при выполнении сложных действий).
5. Отсутствие деменции.

Распространенность умеренных КОГНИТИВНЫХ расстройств

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

Двигательные расстройства при дисциркуляторной энцефалопатии

- головокружение несистемного характера,
- 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 синдрома).

Принципы лечения

Профилактика когнитивных нарушений

Лечение депрессии

Лечение соматических заболеваний

Метаболическая терапия

Без когнитивных нарушений – профилактика.

Наличие субъективных когнитивных нарушений – раннее лечение.

Наличие умеренных когнитивных нарушений – все возможные виды лечения.

**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 ≥ 30 кг/м²) 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.0000000000007036

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:

Руководелие:

- 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 β -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.

Метаболическая терапия

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.

1. Какой препарат вы назначите пациенту с когнитивным снижением сосудистого характера для лечения поведенческих и когнитивных нарушений?

2. Какой препарат вы назначите пациенту до 70 лет, впервые обратившемуся к неврологу с установленным синдромом умеренного когнитивного нарушения?

3. Какой препарат можно назначить в восстановительном периоде ЧМТ?

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.