





# Оглавление

Предисловие к изданию на русском языке . . . . .	6
Предисловие к изданию на английском языке . . . . .	9
Информация, предоставленная факультетом непрерывного медицинского образования. . . . .	11
Цели . . . . .	15
Введение . . . . .	16
<b>Глава 1.</b> Болезнь Альцгеймера . . . . .	17
<b>Глава 2.</b> Деменции с тельцами Леви и другие синуклеинопатии. . . . .	93
<b>Глава 3.</b> Лобно-височная дегенерация и таупатии . . . . .	122
<b>Глава 4.</b> Другие виды деменций. . . . .	158
<b>Глава 5.</b> Лечение поведенческих симптомов деменции . . . . .	173
Заключение . . . . .	222
Список литературы . . . . .	223
Предметный указатель . . . . .	238

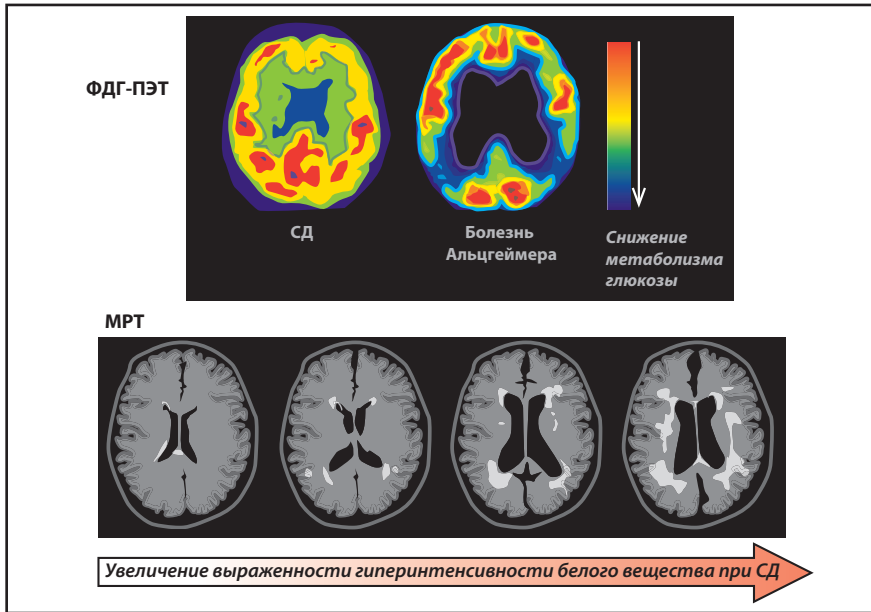
## Глава 4

---

### Другие виды деменций

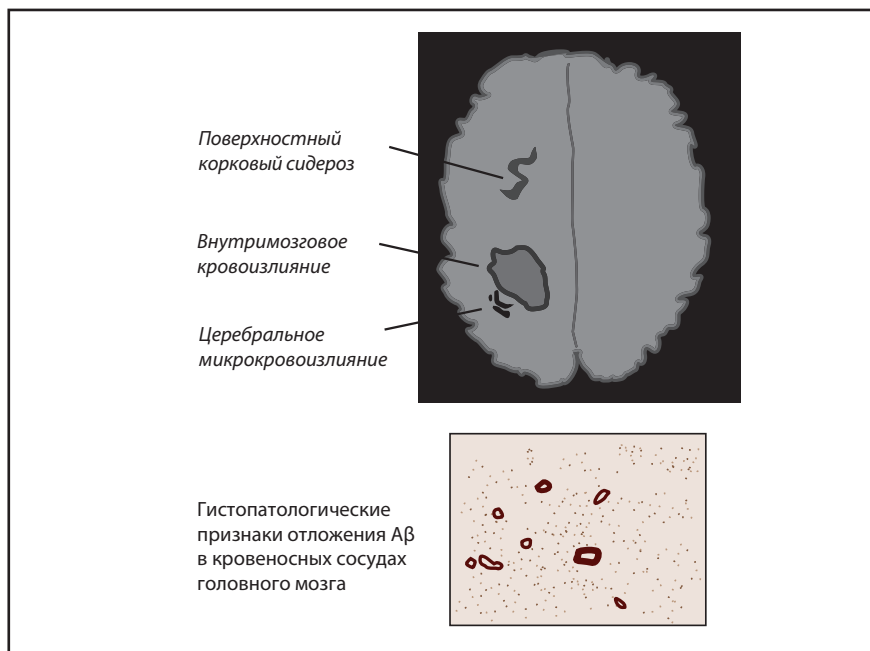
В главе 4 мы обсудим различные типы деменции, которые не попадают под критерии таких заболеваний, как болезнь Альцгеймера, деменция с тельцами Леви или лобно-височная дегенерация. Будут рассмотрены так называемые обратимые деменции, сосудистая деменция, прионная болезнь, хроническая травматическая энцефалопатия, деменция, связанная с инфекцией, вызванной вирусом иммунодефицита человека, и деменция, связанная с болезнью Гентингтона. В главе 5 вы можете ознакомиться с подходами к симптоматическому лечению поведенческих расстройств при разных типах деменции.

## Сосудистая деменция



**Рис. 4.1.** Сосудистая деменция (СД) – вторая наиболее распространенная форма деменции, составляет 20% всех случаев деменции и представляет собой неврологическое осложнение сердечно-сосудистых заболеваний. При СД происходит снижение мозгового кровообращения, обусловленное различными причинами, включая атеросклероз, артериосклероз, инфаркты, изменения структуры белого вещества и микрокровоизлияния, а также отложение  $\beta$ -амилоидного белка в мозговых кровеносных сосудах (так называемая церебральная амилоидная ангиопатия). Многие факторы риска, связанные с периферическими сердечно-сосудистыми заболеваниями (например, артериальная гипертензия, курение, болезни сердца, высокий уровень холестерина), также способствуют развитию сосудистой деменции. Приблизительно у 30% пожилых, перенесших инсульт, могут проявляться постинсультные нарушения когнитивных функций и/или деменция. СД и болезнь Альцгеймера очень часто сочетаются, однако отличительная особенность «чистой» СД – наличие зон гипоперфузии по данным позитронно-эмиссионной томографии с  $^{18}\text{F}$ -2-дезоксид-Д-глюкозой (ФДГ-ПЭТ) с гипометаболизмом в сенсорно-двигательных и подкорковых областях головного мозга при отсутствии изменений в ассоциативных зонах коры головного мозга. МРТ – магнитно-резонансная томография (Allan et al., 2017; Chutinet, Rost, 2014; Yang et al., 2017; Maloney, Lahiri, 2016; Jena et al., 2015)

## Церебральная амилоидная ангиопатия



**Рис. 4.2.** Церебральная амилоидная ангиопатия — тип сосудистой деменции, при котором амилоидный  $\beta$ -белок (в частности,  $A\beta_{40}$ ) откладывается в стенках кровеносных сосудов головного мозга. Накопление  $A\beta$  приводит к нарушению гематоэнцефалического барьера. Около 90% пациентов с болезнью Альцгеймера имеют коморбидную церебральную амилоидную ангиопатию, однако она (и когнитивная дисфункция, которую она может вызвать) может проявляться при отсутствии болезни Альцгеймера. Подобно болезни Альцгеймера риск развития церебральной амилоидной ангиопатии зависит от генотипа аполипопротеина E (APOE), при этом аллель APOE 4 только увеличивает риск, а аллель APOE 2 несет наибольший риск развития церебральной амилоидной ангиопатии (Kovari et al., 2013; Greenberg, Charidimou, 2018; DeSimone et al., 2017)

# Диагностика церебральной амилоидной ангиопатии

## ВЕРОЯТНАЯ ЦАА, ПОДТВЕРЖДЕННАЯ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИ

*Клинические и патоморфологические данные:*

- Лобарное, корковое или корково-подкорковое кровоизлияние
  - Поверхностный корковый сидероз коры
  - Внутримозговое кровоизлияние
  - Церебральные микрокровоизлияния
- ЦАА небольшой выраженности в представленном образце
- Отсутствие патоморфологических признаков другого заболевания

## ВЕРОЯТНАЯ ЦАА

*Клинические и МРТ- или КТ-признаки:*

- Множественные кровоизлияния, ограниченные лобарными, корковыми или корково-подкорковыми областями либо признаки единичных лобарных, корковых или корково-подкорковых кровоизлияний в сочетании с корковым поверхностным сидерозом
- Возраст  $\geq 55$  лет
- Отсутствие других причин кровоизлияний

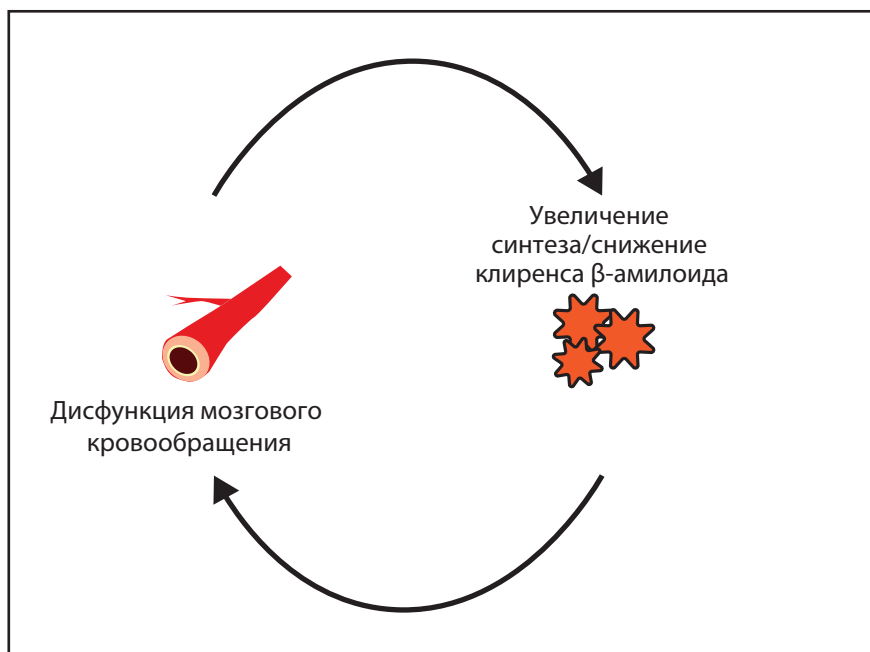
## ВОЗМОЖНАЯ ЦАА

*Клинические и МРТ- или КТ-признаки:*

- Наличие единичных лобарных, корковых или корково-подкорковых кровоизлияний и микрокровоизлияний или признаки коркового поверхностного сидероза
- Возраст  $\geq 55$  лет
- Отсутствие других причин кровоизлияний

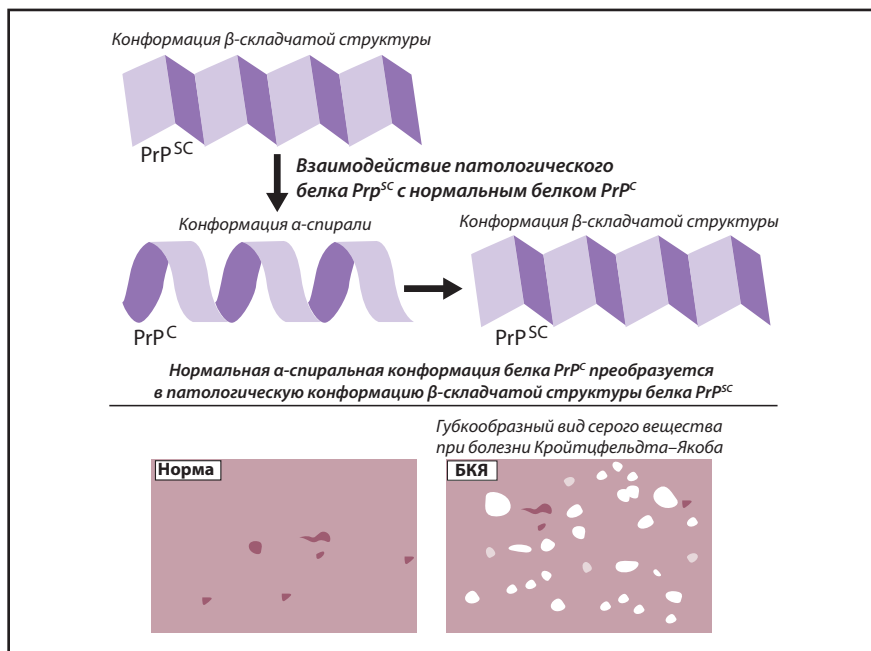
**Рис. 4.3.** Несмотря на то что церебральную амилоидную ангиопатию (ЦАА) можно достоверно диагностировать только посмертно, модифицированные Бостонские критерии диагноза церебральной амилоидной ангиопатии позволяют диагностировать «возможную» или «вероятную» церебральную амилоидную ангиопатию на основе клинической картины, гистопатологического анализа биоптатов и данных магнитно-резонансной или компьютерной томографии (МРТ/КТ) (Kovari et al., 2013; Greenberg, Charidimou, 2018; DeSimone et al., 2017)

## Сочетание болезни Альцгеймера и сосудистой деменции



**Рис. 4.4.** Многие пациенты с болезнью Альцгеймера имеют сопутствующую сосудистую патологию. Сочетание двух заболеваний может быть обусловлено наличием динамической связи между метаболизмом амилоида и целостностью сосудистой системы головного мозга. Согласно этой гипотезе, отложение  $\beta$ -амилоида в кровеносных сосудах головного мозга увеличивает риск развития сосудистой деменции. И напротив, утрата целостности и повышенная проницаемость гематоэнцефалического барьера увеличивают синтез и уменьшают клиренс  $\beta$ -амилоида (Chakraborty et al., 2017; Raz et al., 2016; Schott et al., 2011)

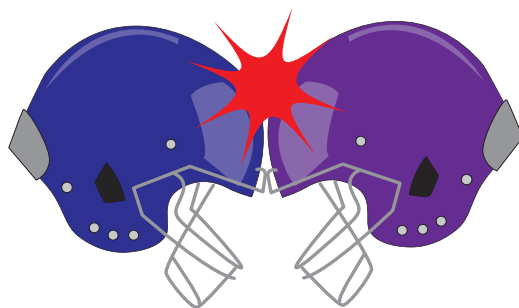
## Болезнь Крейтцфельдта–Якоба



**Рис. 4.5.** Болезнь Крейтцфельдта–Якоба (БКЯ) относится к прионным болезням человека, вызванным белковой инфекционной частицей (прионом). Характеризуется быстро прогрессирующей деменцией (слабоумием) с нарушениями памяти, дисфункцией целенаправленной деятельности и расстройством речи, а также паркинсонизмом и поведенческими симптомами. Патологические изменения при БКЯ включают конформацию  $\beta$ -складчатой структуры неправильно свернутых белков  $PrP^{SC}$  (SC означает «скрепи»), которые способны размножаться, вызывая неправильное  $\alpha$ -спиральное конформационное изменение нормальных соседних белков  $PrP^C$  (где C обозначает «клеточный»). Мозг пациента с БКЯ имеет вид губки из-за нейродегенерации в корковом, подкорковом и мозжечковом сером веществе. Как и большинство других форм деменции, БКЯ – необратимое заболевание. Высказано весьма интересное предположение, что такие заболевания, как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз, множественная системная атрофия и болезнь Гентингтона, при которых также выявляют неправильно свернутые белки, также могут распространяться прионным способом (Annus et al., 2016; Burchell, Panegyres, 2016; Hasegawa et al., 2017; Hinz, Geschwind, 2017; Llorens et al., 2017; Takada et al., 2017)



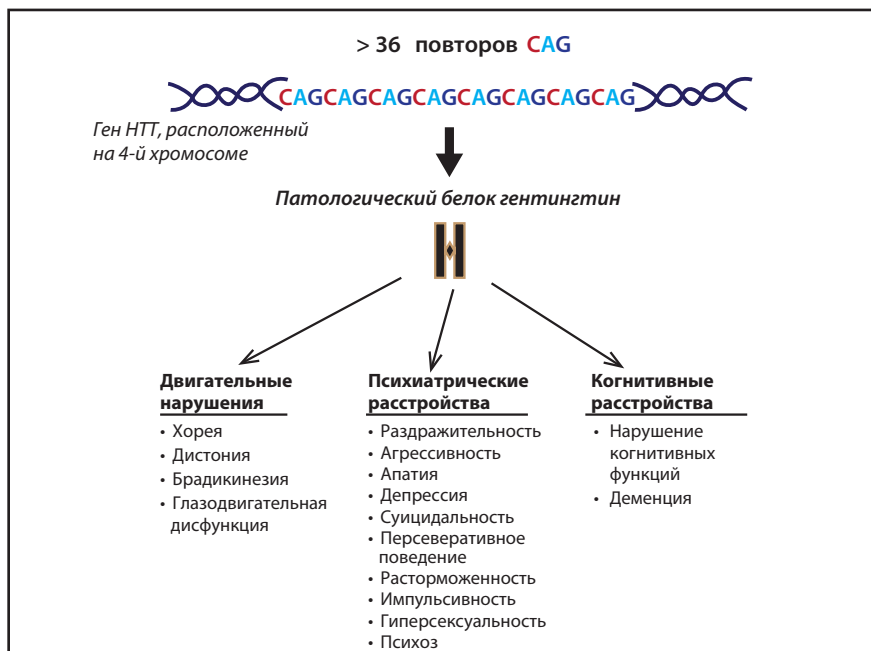
## Хроническая травматическая энцефалопатия



- 1-я стадия:** Головные боли; трудности концентрации внимания; нечеткие симптомы
- 2-я стадия:** Подавленность (депрессия), повышенная возбудимость, снижение памяти
- 3-я стадия:** Нарушения управляющих функций
- 4-я стадия:** Деменция, агрессия, нарушение речи, признаки зрительно-пространственных нарушений

**Рис. 4.6.** Приблизительно у 30% людей, у которых были повторные травмы головы, развивается хроническая травматическая энцефалопатия (также известная как синдром «пропущенного удара» или деменция боксеров). У пациентов, страдающих хронической травматической энцефалопатией, возникают нарушение целенаправленной деятельности, зрительно-пространственные расстройства, снижение памяти и/или нарушение речи. При любой травме головы риск любого типа деменции, включая болезнь Альцгеймера, повышается на 63%. В отличие от болезни Альцгеймера хроническая травматическая энцефалопатия представляет собой таупатию с патологией тау-белка, а не с патологией  $\beta$ -амилоида, хотя последняя также часто присутствует. Патологические изменения наиболее выражены в гиппокампе и других отделах коры головного мозга. Клинические проявления хронической травматической энцефалопатии обычно начинаются с головной боли и трудностей концентрации внимания. Постепенно развиваются депрессия, импульсивность, снижение памяти, нарушения целенаправленной деятельности и, наконец, деменция, агрессия и расстройство речи (Arendt et al., 2016; Li et al., 2017; Asken et al., 2016; Dugger, Dickson, 2017; Motenigro et al., 2014)

## Болезнь Гентингтона



**Рис. 4.7.** Болезнь Хантингтона, также называемая хореей Хантингтона, – прогрессирующее нейродегенеративное аутосомно-доминантное заболевание с началом обычно в возрасте 35–45 лет. Характеризуется выраженными двигательными, когнитивными и психиатрическими расстройствами. Патологические изменения при болезни Хантингтона представлены накоплением аномального белка гентингина, у 60% пациентов также возможна патология тау-белка. Атрофия при болезни Хантингтона в основном развивается в хвостатом ядре и скорлупе, страдают также корковые отделы мозга, таламус, гипоталамус и мозжечок. Патологический белок гентингтин образуется вследствие экспансии повторов CAG в гене гентингина (*HTT*), расположенном на 4-й хромосоме. В настоящее время, как и для других нейродегенеративных заболеваний, для болезни Хантингтона нет эффективной терапии, лечение остается чисто симптоматическим (Arendt et al., 2016; Eddy et al., 2016; Paoli et al., 2017; Tyebi, Hannan, 2017)

## Обратимая деменция

Причина
Посттравматическая гидроцефалия
Лекарственная (наркотическая) или алкогольная интоксикация
Электролитный дисбаланс
Дефицит витамина В <sub>12</sub>
Внутричерепное кровоотечение
Заболевания щитовидной железы
Деменция, связанная с вирусом иммунодефицита человека

**Рис. 4.8.** Несмотря на то что в подавляющем большинстве случаев деменция необратима и носит прогрессирующий характер, существуют некоторые типы деменции, которые при правильном лечении могут быть обратимы. При проведении дифференциальной диагностики деменции или легких когнитивных нарушений важно исключить обратимые формы. Они развиваются приблизительно в 9% всех случаев (Alzheimer's Association, 2017; Allan et al., 2017; Pandya et al., 2016)

# Делирий

## КАРТИНА ЗАБОЛЕВАНИЯ

- Спутанное/помраченное сознание
- Нарушение восприятия и внимания
- Спутанность сознания и дезориентация во времени и пространстве
- Нарушение кратковременной памяти
- Зрительные/тактильные галлюцинации
- Изредка обонятельные галлюцинации
- Нарушение суждений и взаимодействия в обществе
- Паранойяльные расстройства различной степени выраженности
- Поведенческие нарушения

## ВОЗМОЖНЫЕ ПРИЧИНЫ

### Метаболические расстройства

- Гипоксия
- Гипогликемия
- Электролитный дисбаланс
- Отмена алкоголя или седативных средств
- Эндокринные нарушения
- Гипер- или гипотермия
- Послеоперационное обезболивание

### Прочее

- Лихорадка
- Постиктальное состояние
- Задержка мочеиспускания
- Кишечные инфекции

### Токсические вещества

- Алкоголь или наркотики
- Лекарственные препараты
- Токсический эффект антихолинергических средств
- Растительные биодобавки
- Яды

### Анатомические повреждения

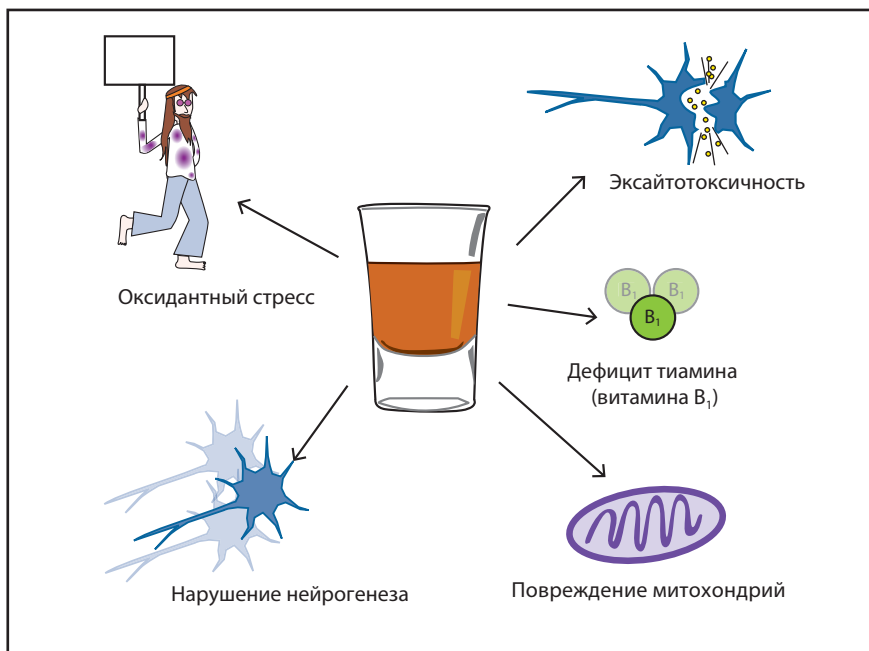
- Поражение головного мозга
- Опухоль
- Травма

### Негативное влияние окружающей среды

- Сенсорная депривация
- Депривация сна

**Рис. 4.9.** Приблизительно у 13–89% пациентов с деменцией развивается делирий, он обратим (например, если ликвидировать дисбаланс электролитов). Деменция и делирий имеют сходную клиническую картину и могут проявляться нарушением памяти, помутнением и спутанностью сознания, дезориентацией во времени и пространстве, а также психозом. Однако при делирии симптомы, как правило, проявляются остро и характеризуются флюктуирующим течением. Чаще появляются помрачение сознания, нарушения сна и расстройство циркадного ритма. Лечение делирия должно быть направлено на устранение основной причины/причин (Lippmann, Perugula, 2016; Ford, 2016)

## Алкогольная деменция



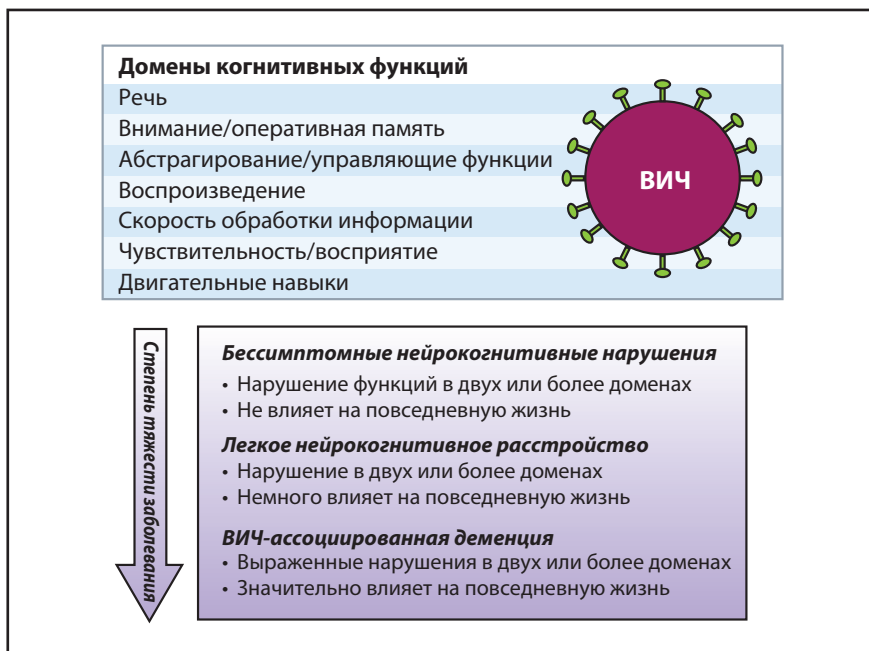
**Рис. 4.10.** Хотя умеренное потребление алкоголя может несколько снизить риск развития деменции, чрезмерное и длительное его употребление способно привести к алкогольной деменции, на которую приходится около 10% всех деменций. Предполагают, что постоянное повреждение головного мозга, вызванное чрезмерным потреблением алкоголя, обусловлено рядом факторов, включая прямое нейротоксическое воздействие алкоголя, оксидантный (окислительный) стресс, эксайтотоксичность, нарушение нейрогенеза и метаболизма тиамина (витамина B<sub>1</sub>), повреждение митохондрий (Sachdeva et al., 2016; Venkataraman et al., 2017)

## Синдром Вернике–Корсакова

По сравнению с БА при СВК отмечают следующие особенности:
Меньшее нарушение речи
Более сохранное название предметов
Более сохранная беглость речи
Более сохранная семантическая память
Более сохранная вербальная память
По сравнению со здоровыми людьми при СВК отмечают следующие особенности:
Недостаточность зрительно-пространственных функций
Нарушение абстрагирования и снижение беглости речи
Нарушение оперативной памяти
Уменьшение темпа движений
Антеградная амнезия
Нарушение воспроизведения

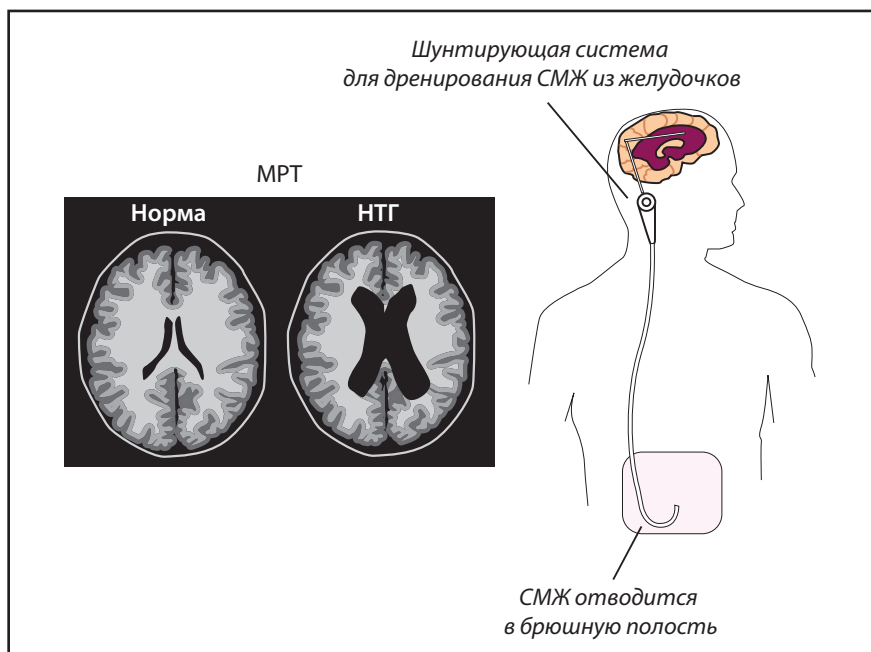
**Рис. 4.11.** Энцефалопатия Вернике – острая форма алкогольной деменции, характеризующаяся офтальмоплегией (параличом глазных мышц), атаксией (нарушением координации движений) и спутанностью сознания. В основе лежат гибель нейронов и поражение перивентрикулярного и периакведуктального серого вещества головного мозга. По мере прогрессирования энцефалопатия Вернике может приводить к корсаковскому синдрому, который включает тяжелую (почти необратимую) утрату памяти вследствие повреждения дизэнцефальных и гиппокампальных структур. Нарушения памяти при синдроме Вернике–Корсакова (СВК) носят стойкий или прогрессирующий характер, однако длительное воздержание от алкоголя, применение тиамин (витамина В<sub>1</sub>), мемантина и когнитивная реабилитация могут обратить вспять некоторые из симптомов алкогольной деменции. БА – болезнь Альцгеймера (Sachdeva et al., 2016; Venkataraman et al., 2017)

## ВИЧ-ассоциированная деменция



**Рис. 4.12.** Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) в первую очередь приводит к иммунологическим нарушениям; однако многие пациенты, инфицированные ВИЧ, имеют также некоторую когнитивную дисфункцию. В настоящее время выдвинута гипотеза, что нейрокогнитивный дефицит, который варьирует от легкой степени до деменции, обусловлен непосредственным поражением ВИЧ головного мозга с последующей активацией макрофагов и повреждением нейронов. К счастью, количество случаев тяжелой ВИЧ-ассоциированной деменции сократилось благодаря появлению эффективных антиретровирусных методов лечения. Лечение не может полностью обратить вспять (или предотвратить) нейрокогнитивную дисфункцию, но позволяет избежать наиболее тяжелых форм ВИЧ-ассоциированной деменции (Farhadian et al., 2017)

## Нормотензивная гидроцефалия



**Рис. 4.13.** Нормотензивная гидроцефалия (НТГ) ответственна менее чем за 5% случаев деменции. НТГ – заболевание, при котором спинномозговая жидкость (СМЖ) накапливается в желудочках мозга. В некоторых случаях НТГ развивается вторично, например вследствие черепно-мозговой травмы или менингита. Однако в большей части причины остаются неизвестными. Основной патогенетический механизм НТГ – нарушение резорбции СМЖ. У пациентов с НТГ, как правило, отмечают нарушение походки, когнитивную дисфункцию, в том числе снижение памяти, и недержание мочи. НТГ не всегда просто отличить от других форм деменции. Хирургическое лечение заключается в установке специального шунта, который дренирует СМЖ из желудочков в брюшную полость. Операция может уменьшить или вовсе убрать симптомы НТГ, в первую очередь нарушение походки, тогда как деменция и недержание мочи часто необратимы. МРТ – магнитно-резонансная томография (Deutschlander et al., 2018; McGirt et al., 2005)



## Смешанная деменция



**Рис. 4.14.** Дифференциальная диагностика деменции обычно базируется на характерных клинических признаках. Однако на практике пациенты только с одним типом патологии, скорее всего, являются исключением. Даже в случаях, диагностированных как вероятная болезнь Альцгеймера (БА), при большинстве посмертных исследований выявляют смешанную патологию, включающую как ангиопатию, так и неальцгеймерские формы нейродегенерации, в том числе тельца Леви и патологию TDP-43. Предполагают, что сочетание нескольких патологических процессов увеличивает риск когнитивных нарушений, взаимно дополняя или усиливая друг друга, причем каждый патологический процесс вызывает дефицит в специфических для него когнитивных и поведенческих доменах (Alzheimer’s Association; Kapasi et al., 2017)