

# Эффективность Пронорана у пациентов с болезнью Паркинсона

А.А.Пилипович

Кафедра нервных болезней ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России

Агонисты дофаминовых рецепторов (АДР) уже не одно десятилетие активно применяются для терапии болезни Паркинсона (БП) и, несмотря на появление новых лекарственных средств, до сих пор считаются оптимальной тактикой ведения больных в качестве монотерапии на ранних стадиях БП и в сочетании с препаратами леводопы на развернутых стадиях. Не вызывает сомнения благоприятное влияние АДР на моторные проявления БП; кроме того, предполагается их ноотропное и нейропротективное действие. Проноран (пирибедил) можно отнести к одному из наиболее широко применяемых в России АДР. Основными показаниями к назначению Пронорана являются коррекция моторных симптомов паркинсонизма и терапия умеренных когнитивных расстройств (УКР) при разных сосудистых и нейродегенеративных процессах.

Успех данного препарата обусловлен своеобразным механизмом действия, отличающим его от других представителей данной группы [1]. Проноран – агонист постсинаптических D<sub>2</sub>-рецепторов черной субстанции, стриатума, лимбической системы и ядра accumbens и мощный ингибитор пресинаптических дофаминовых D<sub>3</sub>-рецепторов [2]. На D<sub>1</sub>-рецепторы стриатума Проноран значительного влияния не оказывает, с чем связывают редкое появление лекарственных дискинезий [3]. На фоне его применения происходит значительное уменьшение распада дофамина в лимбической системе, лобной коре и стриатуме (на 42, 31 и 32% соответственно). Воздействие на главные дофаминергические системы – нигростриарную, мезолимбическую, мезокортикальную и тубероинфундибулярную – обуславливает его влияние не только в моторной, а также в когнитивной и аффективной сферах [4, 5].

Другой важной особенностью Пронорана является способность блокировать пресинаптические α<sub>2A</sub>- и α<sub>2C</sub>-адренорецепторы, т.е. оказывать адренергическое действие. Облегчая норадренергическую передачу в головном мозге, препарат улучшает малочувствительные к леводопе симптомы БП (нарушения позы и походки, дискинезии) и когнитивные нарушения, снижает возможность появления седативного эффекта, а также вегетативные расстройства, прежде всего ортостатическую гипотонию [6].

Минимальное взаимодействие Пронорана с 5HT-рецепторами обуславливает низкий риск развития психотических нарушений [7].

Средняя эффективная доза Пронорана при БП составляет 200 мг/сут [8], максимальная доза – 500 мг/сут (при УКР обычно рекомендуются более низкие дозы 50–100 мг/сут). Препарат имеет дозозависимый эффект и более эффективен у пациентов с высоким уровнем его содержания в плазме [9] – например, продолжительность и интенсивность тремора обратно зависят от концентрации препарата после внутривенного введения [10]. Однако при достаточно высокой суточной дозе (350 мг и выше) такая зависимость перестает прослеживаться [11]. Период полувыведения Пронорана составляет 6–10 ч, что почти в 4 раза превышает период полужизни стандартных препаратов леводопы. Фармакокинетические исследования пока-

зывают, что при постоянном контроле уровень Пронорана после введения остается стабильным около 24 ч [7].

Эффективность Пронорана по отношению к ригидности, гипокинезии и дрожанию – как в качестве монотерапии, так и в комбинации с леводопосодержащими препаратами – показана в большой серии наблюдений [9–14]. Многие авторы подчеркивают преимущественное влияние Пронорана на тремор [10, 14, 15].

Показано, что леводопа по сравнению с пирибедилом вызывает более выраженные дискинезии, применение Пронорана на ранних стадиях заболевания снижает риск возникновения дискинезий [16]. Пациенты, у которых прием леводопы оказался недостаточно эффективным, при назначении пирибедила демонстрируют более существенное улучшение по шкале UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) по сравнению с плацебо [8, 17]. По данным 9-месячного исследования, назначение пирибедила на фоне постоянного приема леводопы уменьшило основные проявления паркинсонизма (тремор – на 72,2%; ригидность – на 66,6%; гипокинезию – на 72,1% по шкале UPDRS), причем тремор существенно уменьшился гораздо раньше, чем другие симптомы [17].

Эффективность Пронорана в терапии УКР была показана в 14 клинических исследованиях, в которых участвовали более 7 тыс. пациентов с УКР разного генеза [18, 19]. Обнаружено улучшение под влиянием Пронорана интегральных показателей интеллекта по шкале MMSE (Mini-Mental State Examination) [20], кратковременной и долговременной памяти, мышления (осмысления, рассуждения, разработки стратегий и решения проблем) [21]. При этом показано, что препарат не снижает уровня внимания и бодрствования, что делает его безопасным при применении у пожилых людей [22, 23]. Обнаружено также, что пирибедил (50–100 мг/сут) уменьшает зрительные, слуховые расстройства и головное головокружение у больных с дофаминергической недостаточностью (пациенты с БП или пожилые люди) [23, 24] в 41, 71 и 84% случаев соответственно [25]. Существует ряд работ, свидетельствующих, что монотерапия пирибедилом приводит к уменьшению депрессии и тревоги у пациентов с БП [3, 4].

В нашем исследовании проводилась комплексная оценка влияния Пронорана (пирибедила) на двигательные, когнитивные и аффективные расстройства, а также на биоэлектрическую активность головного мозга у пациентов с БП.

## Материалы и методы исследования

Обследованы 60 человек с БП (30 мужчин и 30 женщин) от 44 до 78 лет (65±1,2 года). Стадия заболевания по шкале Хена и Яра в среднем составила 2,3±0,08. Препараты леводопы получали 32 человека (средняя доза 252±37 мг).

В контрольную группу вошли 10 человек (6 женщин, 4 мужчины) в возрасте от 54 до 72 лет (62,4±1,8 года), не страдающих психическими заболеваниями, заболеваниями центральной нервной системы, артериальной гипертензией и не предъявляющие жалобы на снижение памяти или умственной работоспособности.

Контрольная группа не имела достоверных отличий по возрасту от пациентов с БП.

Каждому испытуемому было проведено клиническое неврологическое, нейропсихологическое, анкетное и электрофизиологическое исследование до начала терапии Пронораном (150–250 мг/сут), через 1,5 и 6 мес терапии. Электроэнцефалография (ЭЭГ) осуществлялась в 8 отведениях с компрессионным спектральным анализом. Абсолютная мощность (мкВ<sup>2</sup>) оценивалась методом быстрого преобразования Фурье от монополярных центральных и лобных отведений при помощи компьютерной программы «Музыка мозга» (Я.И.Левин, Д.Г.Гаврилов). Компрессионный спектральный анализ ЭЭГ проводился в состоянии расслабленного бодрствования.

Для статистической обработки полученных данных использовался факторный и корреляционный анализ статистического пакета «SPSS 10».

### Влияние Пронорана на качество жизни при БП

Через 1,5 мес лечения отмечалось достоверное улучшение средней стадии заболевания с  $2,3 \pm 0,08$  до  $1,9 \pm 0,07$  балла: у 21 пациента стадия БП по Хену и Яру снизилась на 0,5 балла, у 4 пациентов – на 1 балл и у 2 пациентов – на 1,5 балла. Через 6 мес терапии достоверное улучшение среднего балла сохранялось ( $2,0 \pm 0,08$ ); рис. 1.

Отмечалось улучшение показателя шкалы качества жизни Шваба и Энгланда на 11 и 10% от исходного (см. рис. 1) и общего балла субшкалы качества жизни UPDRS II в 2 раза (с  $13,4 \pm 0,83$  до  $6,7 \pm 0,71$  и  $6,4 \pm 0,78$  через 1,5 и 6 мес соответственно).

При детальном анализе влияния Пронорана на показатели субшкалы качества жизни UPDRS II было выявлено достоверное снижение балла по всем пунктам шкалы, и это улучшение сохранялось в течение 6 мес терапии (рис. 2).

### Влияние Пронорана на основные моторные симптомы

Общий балл по моторной шкале UPDRS III достоверно улучшился после 1,5 мес лечения на 10%, и это улучшение сохранялось на протяжении всего лечения. При оценке отдельных пунктов шкалы через 1,5 и 6 мес лечения выявлялось достоверное уменьшение всех показателей, в 2 раза снизились оценки тремора покоя, тремора действия и ригидности, менее выраженное, но достоверное улучшение отмечалось по показателям брадикинезии и поструральных симптомов (рис. 3).

### Влияние Пронорана на симптомы депрессии

Через 1,5 мес лечения средний балл по шкале Гамильтона снизился с  $9,48 \pm 0,72$  до  $6,15 \pm 0,58$  и через 6 мес оставался  $6,13 \pm 0,6$ ; по опроснику Бэка средний балл

Рис. 1. Динамика стадии БП и качества жизни пациентов на фоне приема Пронорана.



Рис. 2. Динамика повседневной активности пациентов по UPDRS II на фоне приема Пронорана.

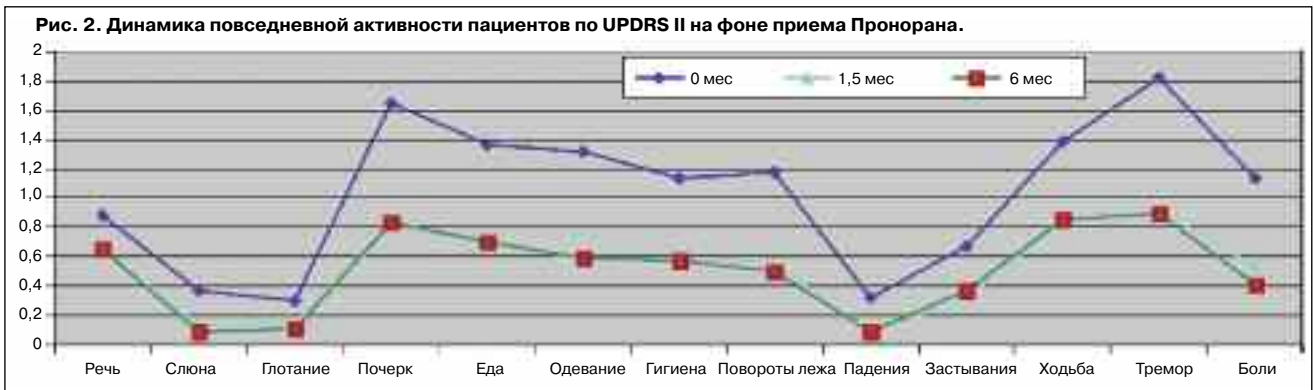
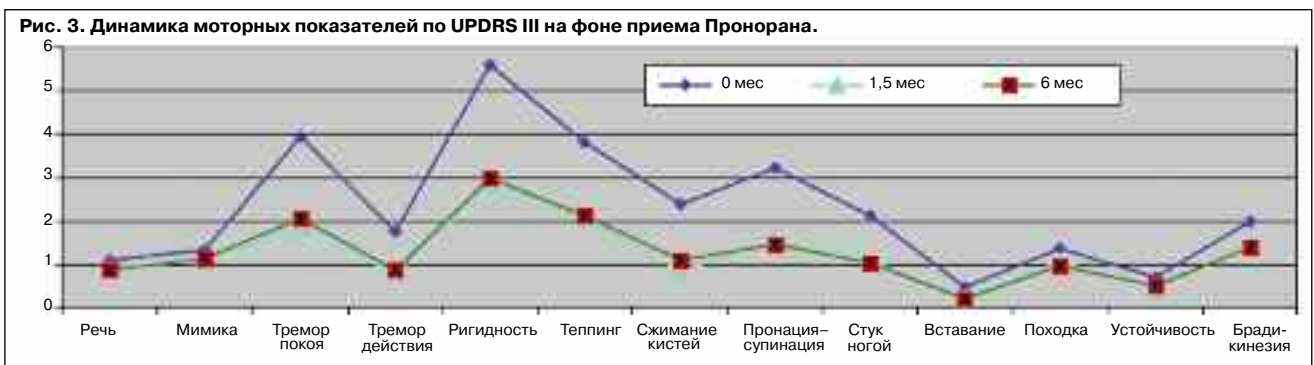


Рис. 3. Динамика моторных показателей по UPDRS III на фоне приема Пронорана.



снизились с  $16,65 \pm 1,31$  до  $13,00 \pm 1,2$  и через 6 мес оставался  $13,76 \pm 1,5$  (рис. 4).

### **Влияние Пронорана на когнитивные функции**

Достоверное улучшение когнитивных функций определялось по всем пунктам батареи лобных тестов. Также наблюдалось улучшение показателей слуховой памяти: увеличились немедленное и отсроченное воспроизведение слов, а также максимальный и средний объем воспринимаемой информации в тесте на запоминание 10 слов (см. таблицу).

Таким образом, Проноран оказал положительное влияние на когнитивные способности пациентов с БП, что отразилось в улучшении лобных функций и кратковременной и долговременной памяти.

### **Влияние Пронорана на показатели ЭЭГ**

В результате проведенной терапии была выявлена нормализация мощности  $\sigma$ -ритма в лобных (F1, F2, F7) и левой центральной областях,  $\phi$ -ритма – в лобных (F1–F4) и левой затылочной областях,  $\beta$ -ритмов – в лобных (F1, F3, F7, F8) и правой затылочной областях. Исходно повышенные показатели мощности  $\alpha$ -ритма понизились до нормы в правом височном отведении, а в лобных (F1, F2, F3, F7, F8), теменных и левой височной областях произошло достоверное снижение мощностей, не достигающее нормального уровня (рис. 5). В целом в группе пациентов с БП на фоне приема Пронорана выявлялась нормализация изначально повышенных мощностей медленных ритмов и  $\alpha$ -ритма.

### **Побочные эффекты терапии Пронораном**

На фоне лечения Пронораном отмечались желудочно-кишечные побочные эффекты (40%), галлюцинации (10%), ортостатическая гипотензия (5%); рис. 6. В основном побочные эффекты появлялись на дозе 200–250 мг и исчезали самостоятельно либо при снижении дозы. Препарат пришлось отменить только в 1 случае возникновения выраженных галлюцинаций.

### **Обсуждение**

Результаты 6-месячной терапии Пронораном в дозе 150–250 мг показали его хорошую эффективность в отношении двигательных функций пациентов с БП как при монотерапии, так и при комбинации с мадопаром, что соответствует данным, полученным в других исследованиях [9, 12, 14]. Улучшение качества жизни и двигательных нарушений в виде стабильного уменьшения тремора покоя и тремора действия, ригидности, брадикинезии и постуральных нарушений выявлялось в основном уже через 1,5 мес и сохранялось на протяжении 6 мес терапии.

Одним из существенных положительных моментов в терапии Пронораном была его эффективность в отношении тремора, что согласуется с данными литературы [10, 14]. Уменьшение выраженности тремора может быть связано с воздействием Пронорана на норадренергические рецепторы, облегчающие норадренергическую передачу в головном мозге, а также на мезолимбические дофаминергические системы и, возможно, на мускариновые холинорецепторы [13].

Другим важным положительным моментом в действии Пронорана является его влияние на депрессию и когнитивные функции. По данным литературы, монотерапия Пронораном приводит к уменьшению выраженности депрессии у пациентов с БП [4, 7], что связывается с его дофаминергическими эффектами на мезолимбическую систему, а также норадренергическими эффектами. У обследованных нами пациентов Проноран снижал уровень депрессии с любой стадией и формой БП независимо от наличия когнитивных нарушений.

Проведенное исследование показало благоприятное влияние терапии Пронораном на когнитивные функ-

ции при БП у 80% пациентов. По нашим данным, Проноран улучшал мышление, память и внимание за счет повышения активности психических процессов и улучшения нейродинамических характеристик. Наиболее устойчивое влияние Проноран оказал в сфере регуляции произвольной деятельности, о чем свидетельствует длительное (в течение 6 мес) повышение всех показателей батареи лобных тестов. Положительное действие Пронорана на кратковременную и долговременную память, мышление и внимание у пациентов с БП было показано в ряде более ранних исследований [20–23]. Благоприятное воздействие Пронорана на когнитивные расстройства можно объяснить усилением дофаминергической медиации в мезокортикальной системе, в частности влиянием на лобную кору, а также стриатум. По данным литературы, Проноран способен оказывать селективное воздействие на постсинаптические D<sub>2</sub>-рецепторы нейронов хвостатого ядра, которые интегрированы в когнитивные фронтостриарные «круги», а также обладает норадренергическими свойствами, благодаря которым улучшает концентрацию внимания и память.

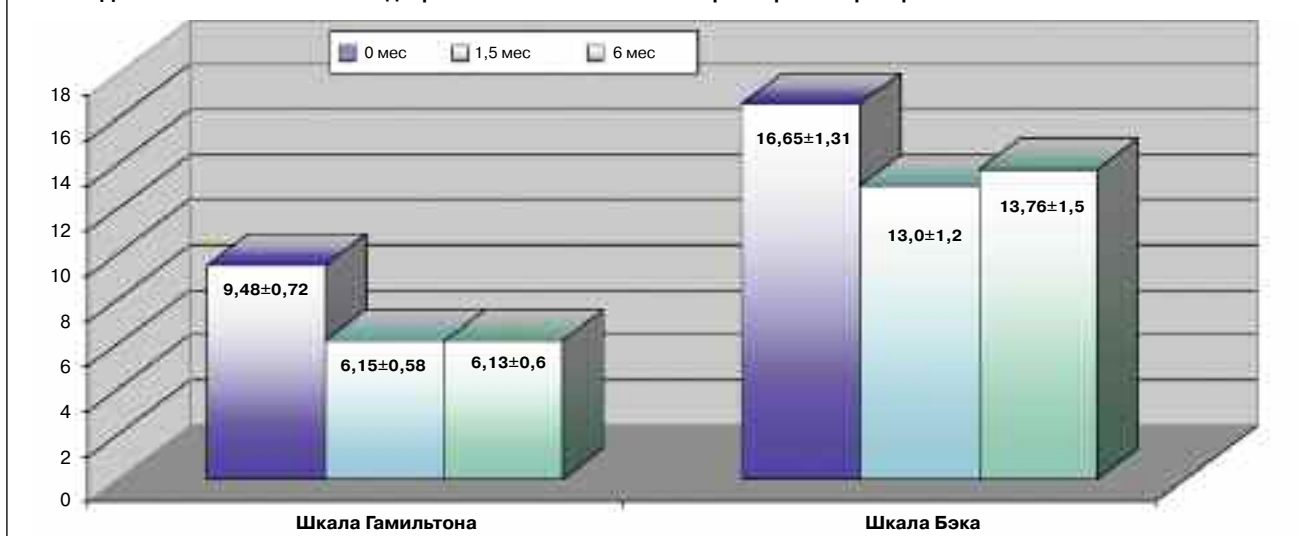
Электрофизиологические эффекты Пронорана в литературе рассматриваются редко и оцениваются неоднозначно. По некоторым наблюдениям Проноран приводит к повышению уровня бодрствования по показателям ЭЭГ (активация ЭЭГ по показателю  $\alpha$ -ритма) [9]. У наших пациентов до начала терапии Пронораном выявлялось повышение общей мощности преимущественно за счет  $\alpha$ -ритма и медленных ритмов.

Повышение мощности  $\alpha$ -ритма в передних отделах головного мозга свидетельствует о сглаженности регионарных различий, что характерно для начальной стадии дисфункции подкорково-диэнцефальных структур [26]. Считается, что при нарастании подкорково-диэнцефальной дисфункции происходит повышение мощности  $\beta$ -ритмов преимущественно в передних отделах головного мозга, что обнаруживалось у пациентов с тяжелыми стадиями БП. Дальнейшее нарастание дисфункции подкорково-диэнцефальных отделов приводит к повышению  $\theta$ -активности в центральных и лобных областях: так, по нашим данным, для пациентов с более поздними стадиями БП было более характерно повышение мощностей медленных ритмов, чем для пациентов с легкими стадиями БП.

На фоне приема Пронорана показатели ЭЭГ частично нормализовались: произошло выраженное снижение исходно повышенной мощности  $\alpha$ -ритма во всех областях кроме затылочных отделов, т.е. отмечалась нормализация распределения и представленности  $\alpha$ -ритма; уменьшилась также представленность медленных ритмов, характерных для пациентов с развернутыми стадиями БП.

Наиболее частыми побочными эффектами у наших пациентов оказались желудочно-кишечные симптомы (40%), галлюцинации (10%) и ортостатическая гипотензия (5%). По данным международного плацебо-контролируемого исследования, среди побочных эффектов Пронорана чаще всего наблюдались тошнота (8,1%), артериальная гипертензия (5,9%), ортостатиче-

Рис. 4. Динамика показателей шкал депрессии Гамильтона и Бэка на фоне приема Пронорана.

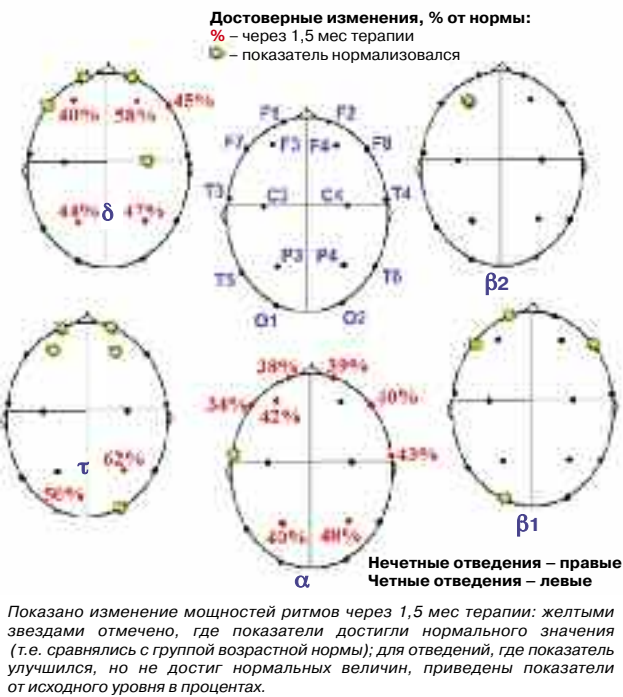


#### Динамика показателей слуховой памяти

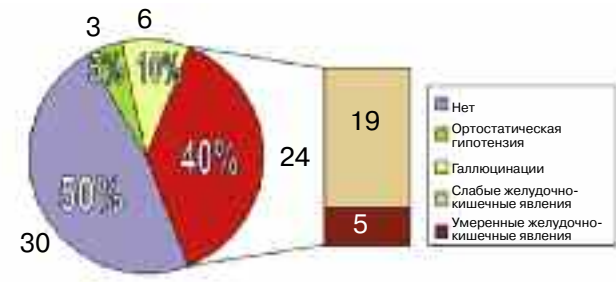
Показатели	Среднее ± стандартная ошибка		
	фон	1,5 мес	6 мес
<b>Батарея лобных тестов</b>			
Обобщение	2,57±0,11	2,84±0,05*	2,86±0,07*
Беглость речи (на «С»)	12,49±0,81	13,22±0,86	14,19±0,98*
Динамический праксис	1,85±0,12	2,24±0,12*	2,36±0,13*
Простая реакция выбора	2,75±0,09	2,86±0,05	2,95±0,03*
Сложная реакция выбора	2,21±0,13	2,61±0,10*	2,69±0,10*
Сумма	15,17±0,37	16,33±0,27*	16,50±0,32*
<b>10 слов</b>			
Первое воспроизведение	4,24±0,18	4,84±0,17*	5,26±0,20*
Максимальное количество	8,00±0,18	8,33±0,18	8,60±0,17*
Отсроченное воспроизведение	5,56±0,25	6,53±0,25*	6,74±0,29*
Среднее количество слов	6,18±0,16	6,65±0,17*	7,04±0,18*

\* Достоверное значение  $p < 0,05$ .

**Рис. 5. Изменение мощности ритмов ЭЭГ на фоне терапии Пронораном у пациентов с БП по сравнению с возрастной нормой.**



**Рис. 6. Частота побочных эффектов при терапии Пронораном.**



**Рис. 7. Влияние Пронорана на пациентов с БП.**



ская гипотензия (3,7%), депрессия (3,7%), сонливость (2,2%), бессонница (1,5%) [3]. Желудочно-кишечные побочные эффекты (тошнота, рвота, повышенное слюноотделение и метеоризм) и ортостатическую гипотензию можно избежать назначением препарата после еды. Рекомендуется также назначение домперидона, который уменьшает выраженность нежелательных явлений и, по некоторым данным, усиливает эффективность Пронорана в плане двигательного и когнитивного дефицита [8].

По данным литературы, центральные побочные эффекты АДР (иллюзии, галлюцинации, нарушения сна и бодрствования) встречаются редко и преодолеваются снижением дозы препарата или добавлением других средств симптоматического действия, однако психические расстройства в анамнезе увеличивают риск их обострения. Побочные эффекты Пронорана становятся поводом для отмены препарата примерно в 13% случаев [12].

Проведенное нами исследование и данные литературы свидетельствуют об эффективном действии Пронорана на основные моторные симптомы паркинсонизма, депрессивные и когнитивные нарушения, что приводит к улучшению качества жизни пациентов (рис. 7). Положительное воздействие препарата подтверждается нормализацией биоэлектрической активности головного мозга пациентов с БП.

#### Литература

- Ziegler M, Caldas A, Del Signore S et al. Efficacy of piribedil in Acinetic-Hypertonic Parkinsonian Patients after 4-Month Combination Treatment with L-Dopa. *Parkinsonism and related disorders* 2001; 7: 75.
- Cagnotto A, Parotti L, Mennini T. In vitro affinity of piribedil for dopamine D3 receptor subtypes, an autoradiographic study. *Eur J Pharmacol* 1996; p. 63–7.
- Федорова Н.В., Ким И.П. Лечение болезни Паркинсона. *Журн. неврологии и психиатрии*. 2002; 2: 68–75.
- Ziegler M, Rondot P. Activity of piribedil in Parkinson's disease: a multicenter study. *Presse Med* 1999; 28: 1414–8.
- Pagliari R, Peyrin L, Crambes O. Differential regional and kinetics effects of piribedil and bromocriptine on dopamine metabolites: a

*brain microdialysis study in freely moving rats. J Neurol Transm* 1995; 101: 13–26.

6. Millan MJ, Cussac D, Milligan G et al. Antiparkinsonian agent piribedil displays antagonist properties at native, rat, and cloned, human alpha(2)-adrenoceptors: cellular and functional characterization. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 297: 876–87.

7. Федорова Н.В., Артемьева Е.Г. Применение пронорана – современного агониста дофаминовых рецепторов в лечении болезни Паркинсона. *Информационное письмо*. М., 2003.

8. Ziegler M, Rascol O. Efficacy of piribedil in adjunction to L-dopa in a 6-month randomized placebo-controlled study in early Parkinson's disease. *52 Annual Meeting of the American Academy of Neurology. San Diego, 2000; Abstract*.

9. Allain H, Coz F, Del Signore S et al. Piribedil Plasma Levels after Chronic Oral Administration of Trivastal Retard 50 (150 mg/day) in Parkinsonian Patients. *Parkinsonism and related disorders* 2001; 7: 51.

10. Ziegler M, Del Signore S, Bonbomme C et al. Resting Tremor is Inversely Related to Piribedil Plasma Concentration after Intravenous Administration in Parkinsonian Patients. *Parkinsonism and related disorders* 2001; 7: 75.

11. Agnoli A, Baldassarini M, Del Roscio et al. Piribedil and Parkinson's disease: Protection of Peripheral Side-Effects by Domperidone. *Apomorphine and Other Dopaminagonistics. Clin Pharmacol* 1981; 2: 117–22.

12. Rondot P, Ziegler M. Activity and acceptability of piribedil in Parkinson's disease: a multicenter study. *J Neurol* 1992; 239: 28–34.

13. Pagliari R, Peyrin L, Crambes O. Differential regional and kinetics effects of piribedil and bromocriptine on dopamine metabolites: a brain microdialysis study in freely moving rats. *J Neurol Transm* 1995; 101: 13–26.

14. Ziegler M, Caldas A, Del Signore S et al. Efficacy of piribedil in Acinetic-Hypertonic Parkinsonian Patients after 4-Month Combination Treatment with L-Dopa. *Parkinsonism and related disorders* 2001; 7: 75.

15. Salazar T. Efficacy of piribedil in adjunction to L-dopa in Parkinson's disease. *Venezuelian experience. 6th International Congress on Parkinson's Disease and Movement disorders. Barcelona, June 2000; Abstract*.

16. Tolosa ES, Valldeoriola F, Marti MJ. New and emerging strategies for improving levodopa treatment. *Neurology* 1994; 44: 35–44.

17. Engel J, Granerus A, Savanborg A. Piribedil in Parkinson's syndrome: a clinical study. *Eur J Clin Pharmacol* 1975; 8: 223–6.

18. Захаров В.В. Всероссийская программа исследований эпидемиологии и терапии когнитивных расстройств в пожилом возрасте («Прометей»). *Неврологический журн.* 2006; 11: 27–32.



19. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Страчунская Е.Я. и др. Лечение недементных когнитивных нарушений у пациентов с артериальной гипертензией и церебральным атеросклерозом. (По результатам российского мультицентрового исследования ФУЭТЕ.) *Неврологический журн.* 2012; 4: 49–55.
20. Nagaraja D, Jayashree S. Randomized study of the dopamine receptor agonist piribedil in the treatment of mild cognitive impairment. *Am J Psychiatry* 2001; 158 (9): 1517–9.
21. Ollat H. Dopaminergic insufficiency reflecting cerebral ageing: value of a dopaminergic agonist, piribedil. *J Neurol* 1992; 23: 13–6.
22. Pirozzolo FJ, Hansch EC, Mortimer JA et al. Dementia in Parkinson's diseases: a neuropsychological analysis. *Brain Cogn* 1982; 1: 71–83.

23. Tandberg E, Larsen JP, Karlsen K. Excessive daytime sleepiness and sleep benefit in Parkinson's diseases: community based study. *Mov Disord* 1999; 14: 71–83.
24. Corbe C, Arnaud F, Brault Y et al. Effect of a dopaminergic agonist, piribedil (Trivastal 50 mg LP), on visual and spatial integration in elderly subjects. *J Neurol* 1992; 239: 22–7.
25. Lassare P, Coppolani T. National multicenter trial in 6000 patients of trivastal retard, 1 tablet per day, in treatment of cerebral insufficiency. *Vie Med* 1980; 61: 39–50.
26. Steriade M, Gloor P, Llinas R et al. Basic mechanisms of cerebral rhythmic activities. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1990; 76: 481–508.

## Когнитивные нарушения при поражении мелких церебральных сосудов

И.В. Дамулин

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

Наиболее подвержены сосудистой деменции лица с поражением мелких церебральных сосудов. Для этого варианта патологии характерно подострое течение, а патоморфологической основой являются диффузные изменения белого вещества полушарий головного мозга и лакунарные инфаркты, в большинстве случаев – множественные. Именно с возникновением лакунарных инфарктов связывают ступенеобразное прогрессирование заболевания. Однако не во всех случаях даже при лакунарном состоянии имеется существенный когнитивный дефект. Следует заметить, что заболевания мелких сосудов могут приводить не только к окклюзии сосудов и образованию мелких (лакунарных) инфарктов, но и к разрыву сосудов с образованием внутримозговых кровоизлияний [1, 2]. При этом микрокровоизлияния, обусловленные заболеваниями мелких сосудов, отмечаются в основном у пациентов с клиникой ишемического инсульта, крайне редко встречаются у больных с клиникой транзиторной ишемической атаки (ТИА) [2].

Деменция, обусловленная поражением мелких сосудов, протекает в виде лакунарного состояния или субкортикальной артериосклеротической энцефалопатии (болезни Бинсвангера). Поскольку как клинические, так и патоморфологические характеристики этих состояний сходны, их разделение весьма проблематично. Этот тип сосудистой деменции также обозначается как «лакунарная деменция», «сенильная деменция бинсвангеровского типа» или «субкортикальная деменция». Существуют и наследственные формы сосудистой деменции (семейная пресенильная деменция со спастическим парезом, наследственная форма церебральной амилоидной ангиопатии, семейная энцефалопатия бинсвангеровского типа и др.), наиболее изученной из которых является церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (ЦАДАСИЛ).

### Болезнь Бинсвангера

Нозологическая самостоятельность болезни Бинсвангера является предметом дискуссий, иногда она рассматривается как вариант мультиинфарктной деменции. Это заболевание обычно возникает на 6–7-й декаде жизни; чаще встречается у мужчин, чем у женщин. Впервые описанная О. Binswanger в 1894 г. субкортикальная артериосклеротическая энцефалопатия характеризуется прогрессирующей деменцией и эпизодами острого развития очаговой симптоматики

или прогрессирующими неврологическими расстройствами, связанными с поражением белого вещества полушарий головного мозга. Однако детальный клинический анализ и описание макроанатомических изменений были даны О. Binswanger лишь в одном случае из восьми. А. Alzheimer, предложивший название «болезнь Бинсвангера», в 1902 г. в деталях описал гистопатологические изменения и сделал вывод, что это состояние является отдельной нозологической формой. В прошлом это заболевание считалось достаточно редким, интерес к болезни Бинсвангера возрос с внедрением в клиническую практику компьютерной томографии (КТ) и особенно магнитно-резонансной томографии (МРТ). Согласно критериям, предложенным D. Bennett и соавт. [3], для диагностики болезни Бинсвангера необходимо наличие у пациента: 1) деменции; 2) двух признаков из следующих: сосудистые факторы риска или признаки системного сосудистого заболевания; признаки сосудистого поражения головного мозга (очаговая неврологическая симптоматика); «субкортикальные» неврологические расстройства (нарушения ходьбы – паркинсонического характера, сенильная или «магнитная походка»; паратония; недержание мочи при наличии спастического мочевого пузыря); 3) двустороннего лейкоареоза по данным КТ или двусторонних множественных или диффузных участков в белом веществе полушарий головного мозга. При этом подчеркивается, что у пациента должны отсутствовать множественные или двусторонние корковые очаги по данным КТ и МРТ и тяжелая деменция. Болезнь Бинсвангера и лакунарное состояние имеют сходную клиническую картину и нередко выявляются у одного и того же больного.

При ЦАДАСИЛ выявляются множественные субкортикальные инфаркты, выраженные изменения белого вещества полушарий головного мозга и диффузные изменения стенок мелких сосудов, по своим проявлениям отличные от амилоидной или атеросклеротической васкулопатии. Генерализованное поражение мелких артерий, преимущественно головного мозга, выявляемое при ЦАДАСИЛ, характеризуется повреждением меди с выраженными изменениями гладкомышечных клеток и наличием гранулярных осмиофильных отложений. Эти изменения могут быть выявлены и при биопсии кожи, что используется в качестве диагностического теста. Клиническая картина включает повторные ишемические инсульты субкортикальной локализации (85% случаев), мигрень с аурой (20–30%), суб-