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, Jayasbree 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. Dementhia 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 Neurophysyol 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 O.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 O.Binswanger лишь в одном случае из восьми. A.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 медии 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-

кортикальную деменцию (40%) и нарушения в эмоциональной сфере в виде депрессии или тревожности (20%) [4]. Подчеркивается то, что деменция является вторым по частоте клиническим признаком ЦАДАСИЛ, а среди ее проявлений доминируют признаки лобной дисфункции. Первичные корковые расстройства (афазия, апраксия, агнозия) встречаются редко, в основном на конечной стадии процесса. Деменция всегда сочетается с пирамидной симптоматикой, псевдобульбарными нарушениями, расстройствами ходьбы и/или недержанием мочи. Эта симптоматика обычно проявляется в возрасте 50–60 лет и отмечается у подавляющего числа больных незадолго до смерти. В 10% случаев деменция является единственным симптомом заболевания и по своему течению напоминает болезнь Альцгеймера. Начало синдрома ЦАДАСИЛ – приходится на средний возраст (в 30–40 лет), хотя возрастной диапазон варьирует от 27 до 65 лет, средняя длительность заболевания – 20 лет (от 15 до 30 лет). Мигрень обычно предшествует инсультам и отмечается в возрасте 20–30 лет. Чем больше возраст дебюта заболевания (т.е. возраст в момент возникновения первого инсульта), тем менее благоприятным становится прогноз – быстрее прогрессируют когнитивные нарушения.

Считается, что к возникновению сосудистой деменции чаще всего приводят множественные очаги размерами более 10 см^2 [5]. Помимо клинически явных инсультов заболевания мелких сосудов могут лежать в основе возникновения «тихих» инсультов, кумулятивный эффект которых в свою очередь приводит к когнитивным расстройствам, особенно у лиц пожилого возраста [1]. Так, наличие «тихих» инфарктов в 2 раза увеличивает риск возникновения деменции у пожилых [6], при этом у 44% больных с лакунами в анамнезе нет указаний ни на инсульт, ни на ТИА [7]. Следует заметить, что «тихие» инфаркты в области таламуса в основном сопровождаются снижением памяти, а внеталамические – преимущественно снижением скорости психомоторных процессов [6]. При этом даже очень небольшой инфаркт в парамедиальных отделах таламуса может приводить к тяжелой деменции. И в то же время часто весьма обширные нейроанатомические изменения у пациентов с «тихим» инсультом не сопровождаются ни каким-либо значимым неврологическим дефектом, ни существенными изменениями при выполнении стандартных нейропсихологических тестов, они не замечаются родственниками, близкими и сослуживцами больных [8]. В большинстве случаев при заболеваниях мелких сосудов также клинически «тихий» характер носят микрокровоизлияния [2].

Псевдобульбарный синдром

До 3/4 всех лакунарных инсультов локализованы в так называемых «тихих» зонах, и лишь «накопление» подобных изменений приводит к деменции, расстройствам ходьбы, недержанию мочи и псевдобульбарным нарушениям. Особого внимания заслуживает псевдобульбарный синдром. Он может проявляться дизартрией, дисфагией, оживлением глоточного, нижнечелюстного рефлексов, появлением рефлексов орального автоматизма (хоботкового, ладонно-подбородочного, сосательного и т.д.), насильственным плачем и смехом. Помимо двусторонних поражений головного мозга преходящий смех и плач могут быть проявлением односторонних очагов вне внутренней капсулы или вентральных мостовых участков – например, при гемангиоперицитоме, сдавливающей правую ножку мозга, или глиобластоме в прероландовой борозде. У 1/3 пациентов появление патологического смеха связывают с острым нарушением мозгового кровообращения в системе средней мозговой артерии и левой внутренней сонной артерии. Имеется описание насильственного смеха и плача у пациентов с инсультами передней и латеральной части височной доли [9]. Клинически выделяют 3 варианта псевдобульбарного синдрома: кортико-субкортикальный, стриатный и понтинный [9]. Кортико-субкортикальная форма проявляется параличом жевательных мышц, мышц языка и глотки; стриатная форма – дизартрией, дисфагией, мышечной ригидностью и гипокинезией; понтинная форма – дизартрией, дисфагией, также у больных с этой формой выявляется парапарез. В основе возникновения псевдобульбарного синдрома лежит билатеральное повреждение надъядерной иннервации бульбарного моторного нейрона. Наиболее частой причиной являются сосудистые заболевания головного мозга, рассеянный склероз, боковой амиотрофический склероз, тяжелая черепно-мозговая травма. Среди редких причин его возникновения можно упомянуть каротидную диссекцию и кровоизлияние в мозжечок. Развитие псевдобульбарного синдрома возможно и при ятрогенных причинах, в частности – при использовании вальпроатов.

Зона коры, ответственная за возникновение смеха и плача, до настоящего времени точно не установлена. Однако определенная роль отводится поясной извилине и базальной височной коре. Предполагается, что передняя цингулярная (поясная) извилина вовлечена в моторный акт смеха, в то время как базальная височная кора – в эмоциональную составляющую смеха. Эмоциональная лабильность встречается после унилатерального инсульта, особенно при фронтальной или височной локализации очага. Возможно, что смех и плач (моторная экспрессия эмоций) находятся под влиянием зоны Брока. Считается, что патологический смех и плач появляются при повреждении локомоторных речевых участков левой церебральной гемисферы [9]. Патологический смех чаще появляется при поражении левой гемисферы, тогда как патологический плач – правой гемисферы [9].

Именно правосторонняя локализация очагов наиболее значима в возникновении эмоциональных нарушений у пациентов с псевдобульбарным синдромом, так как именно справа по результатам позитронной эмиссионной томографии имеется меньшее количество серотонинергических волокон [9]. Пациенты с эмоциональными нарушениями чаще имеют очаги, расположенные справа в таламусе. У пациентов с лентикуло-капсулярными очагами чаще развивается эмоциональная лабильность, чем депрессия. При локализации очагов во внутренней капсуле и перивентрикулярно в белом веществе достоверных изменений в эмоциональном фоне не прослеживается. Считается, что именно очаги, возникшие после лентикуло-капсулярных инфарктов, являются частой причиной возникновения патологического смеха и плача или эмоциональной лабильности. Поэтому локализация очагов является основным в возникновении эмоциональных нарушений и патологического смеха и плача [9]. Патологический смех и плач могут быть также результатом односторонних очагов при отсутствии других клинических признаков псевдобульбарного паралича. Описаны случаи возникновения патологического смеха у пациентов, перенесших 1–2 мес назад унилатеральные субкортикальные инфаркты, включающие стриатокапсулярную область, а также унилатеральные инфаркты в лентикуло-капсулярной области, левой мосто-мезенцефальной области, а также инфаркты моста при стенозе основной артерии [9]. Показана роль передней цингулярной (поясной) извилины в появлении нормального смеха, которая находится под корковым контролем и вовлечена в продукцию эмоционального компонента. Кроме того, несомненна роль амигдалы, каудальной части гипоталамуса, вентрального мостового центра. Также необходимо

отметить влияние билатеральных кортико-бульбарных путей, тонически подавляющих смех.

Раньше предполагалось, что псевдобульбарный синдром возникает в результате потери контроля так называемого центра смеха и плача, расположенного в верхней части ствола. Этот центр ответствен за координацию лице-респираторных функций, связанных со смехом и плачем. В норме они запускаются благодаря двум механизмам. Первый механизм связан с центром смеха и плача, расположенным в стволе, запускает лице-респираторные движения – как произвольные, так и непроизвольные. Другой – исходит из коркового центра и связан с произвольным контролем лице-респираторных движений. Согласно теории разобщения псевдобульбарный синдром появляется при возникновении очагов в моторной области коркового центра. В настоящее время данная концепция несколько пересмотрена. Считается, что смех продуцируется из так называемого центра смеха, располагающегося в нижних отделах ствола [9]. Кора и лимбическая система через интегративные волокна, расположенные около гипоталамуса, ингибируют тонический компонент в центре смеха. Таким образом, произвольные (корковые) и непроизвольные (лимбические) влияния взаимодействуют в центре смеха, расположенном в нижних отделах моста. При нарушении этих взаимодействий возникает патологический смех. Кроме того, очаги, располагающиеся в верхних отделах ствола, также приводят к появлению насильственного смеха и плача, поскольку происходит поражение надъядерных путей благодаря исчезновению коркового и лимбического ингибирующего влияния на центр смеха. Согласно этой гипотезе мозжечок оказывает ингибирующее влияние на нисходящие надъядерные пути. В настоящее время также подчеркивается значительная роль мозжечка в возникновении псевдобульбарного синдрома. Считается, что именно мозжечок ответствен за возникновение патологического смеха и плача. Согласно этим взглядам псевдобульбарный синдром возникает при нарушении связи высших ассоциативных участков с мозжечком.

Следует отметить, что, по данным специальных исследований, даже у лиц среднего возраста 40–59 лет наличие «тихих» инфарктов сопровождается снижением когнитивных функций [10]. Вероятно, следует согласиться с высказываемым в литературе мнением, что термин «недиагностированный инсульт» представляется более точным, чем традиционно используемый «тихий инфаркт» [8]. В этой связи представляют интерес данные, полученные в настоящее время с помощью МРТ высокого разрешения. Так, по данным МРТ с мощностью магнитного поля 7 Тесла изменения в области гиппокампа были выявлены у 97% лиц в возрасте от 43 до 78 лет, не имевших каких-либо явных признаков неврологических или психических заболеваний [11].

Лейкоареоз

В генезе когнитивных расстройств имеет значение и лейкоареоз, возникновение которого в большинстве случаев связано с заболеваниями мелких сосудов и артериальной гипертензией [1, 12–15]. Также факторами риска развития лейкоареоза являются сахарный диабет, артериальная гипотензия, ортостатическая гипотензия и лабильное артериальное давление. Следует отметить и другие, гораздо реже встречаемые в практической деятельности причины лейкоареоза – ЦАДАСИЛ и церебральные васкулиты.

Нарастание выраженности лейкоареоза сопровождается тяжелыми когнитивными и двигательными расстройствами сосудистого генеза. Кроме того, увеличение лейкоареоза может приводить к клинической реализации до этого бессимптомно существовавшей болезни Альцгеймера. Следует заметить, что при клинически явной болезни Альцгеймера нарастание лейкоареоза сопровождается более выраженными когнитивными нарушениями [15].

Диффузные изменения белого вещества (лейкоареоз) в значительной мере связаны с капилляропатией. Изменения капилляров при субкортикальной сосудистой деменции носят диффузный характер – они отмечаются не только в зонах лейкоареоза, но и в неизмененном по данным МРТ белом веществе полушарий головного мозга [16]. Любопытно заметить, что нарушения памяти у этой категории больных в значительной степени связаны с атрофией височных долей [17]. При этом именно с сосудистой деменцией, обусловленной поражением мелких сосудов, а не с деменцией вследствие патологии крупных сосудов связывают центральный холинергический дефицит [18].

В норме плотность капилляров в белом веществе полушарий головного мозга существенно меньше, чем плотность капилляров в сером веществе. Это объясняет тот факт, что объемный кровоток в белом веществе примерно в 5 раз меньше, чем в сером. Поэтому аксоны нейронов, располагающиеся в белом веществе, более уязвимы к церебральной ишемии. Кроме того, необходимо учитывать и отличия между серым и белым веществом в выраженности метаболических процессов, что также отчасти объясняет повышенную уязвимость белого вещества к ишемии. Следует заметить, что степень атеросклеротических изменений интракраниальных сосудов, включая пенетрирующие артерии, в значительной степени зависит от того, имеется или нет повышенное системное артериальное давление. Так, у лиц с длительно существующей артериальной гипертензией в 2 раза выше риск возникновения выраженных изменений белого вещества по сравнению с пациентами, у которых артериальная гипертензия возникла недавно [13]. В практической деятельности определение повышенного систолического давления имеет более важное значение, чем определение повышенного диастолического давления, вследствие довольно высокой частоты выявления ложноположительных результатов последнего. При этом большая часть церебральных осложнений артериальной гипертензии значительно больше коррелирует с повышенным систолическим, чем диастолическим артериальным давлением. В частности, повышенное систолическое артериальное давление само по себе является фактором риска возникновения инсульта и инфаркта – при нормальном уровне диастолического артериального давления.

Для возникновения и прогрессирования лейкоареоза неблагоприятное значение имеют и другие системные патологические факторы – сердечная недостаточность, метаболические расстройства, дыхательная гипоксия. Любопытно заметить, что имеются данные, свидетельствующие о более значительной выраженности лейкоареоза, сопровождающегося более выраженной физической инвалидизацией и депрессией, у женщин – при более низкой частоте встречаемости у них артериальной гипертензии, сахарного диабета и кардиальной патологии – по сравнению с мужчинами [19]. Причиной этой зависимости может быть особенность влияния генетических и/или гормональных факторов на сосудистые факторы риска.

Также лейкоареоз может быть связан со старением – этот феномен по данным КТ визуализируется примерно у 5% клинически здоровых лиц старше 60 лет, причем с увеличением возраста частота его визуализации увеличивается на 10% за каждое десятилетие жизни после 60 лет. По данным МРТ, обладающей существенно большей чувствительностью, чем КТ, лейкоареоз выявляется у 10% клинически здоровых лиц в возрасте 60–69 лет и в 50% – у лиц в возрасте 80–89 лет. И даже у больных без клинически явной деменции наличие

лейкоареоза на компьютерных томограммах сопровождается более низким интеллектуальным уровнем, появлением трудностей при ходьбе, которые можно расценить как начальные признаки апраксии ходьбы, и появлением в неврологическом статусе рефлексов орального автоматизма. Связь между наличием лейкоареоза по данным МРТ и когнитивными нарушениями представляется не столь однозначной [14]. Одной из причин является то, что нередко на компьютерных томограммах лейкоареоз визуализируется как легкий, однако на магнитно-резонансных томограммах он выглядит как весьма выраженный. При этом легкий/умеренный лейкоареоз, выявленный на магнитно-резонансных томограммах, при КТ может не визуализироваться.

Плотность капилляров в среднем на 20% меньше в области лейкоареоза, чем в неизмененном белом веществе [16]. Как при клинически «тихих» инфарктах, так и при выраженном лейкоареозе сосудистого генеза важным патогенетическим механизмом, приводящим к поражению белого вещества головного мозга, является эндотелиальная дисфункция [20]. Следует заметить, что лейкоареоз нередко рассматривается как вариант «незавершенного инсульта», обширного по своей протяженности и связанного с артериальной гипертензией [13]. У больных лейкоареозом в 4 раза чаще имеется указание на перенесенный в анамнезе инсульт, чем у больных без лейкоареоза. Проведенные исследования свидетельствуют, что возникновение у лиц пожилого и старческого возраста деменции определяется наличием микроинфарктов в коре головного мозга, а также степенью лейкоареоза, локализованного перивентрикулярно и в глубинных отделах белого вещества больших полушарий головного мозга [21]. Примерно в 20% случаев сосудистой деменции лейкоареоз выявляется на компьютерных томограммах при отсутствии каких-либо признаков корковых инфарктов. Есть данные, свидетельствующие о связи перивентрикулярного лейкоареоза лишь с нарушениями (замедлением) ходьбы у пожилых, а с расстройствами памяти – вне зависимости от диффузной церебральной атрофии или атрофии гиппокампа – коррелировал лишь субкортикальный лейкоареоз [22]. Кроме того, наличие выраженного субкортикального лейкоареоза связано с эмоциональными нарушениями – апатией, депрессией, параноидальными расстройствами и эмоциональной лабильностью, в основе которых также лежит лобная дисфункция.

Сосудистые когнитивные расстройства, обусловленные поражением мелких сосудов, в практической деятельности имеют большее значение, чем когнитивные нарушения, связанные с поражением крупных сосудов [12]. Во всяком случае именно они являются наиболее частой причиной сосудистой деменции – по некоторым данным, эти расстройства обусловливают от 36 до 67% всех случаев сосудистой деменции [23]. Для этого варианта сосудистой деменции характерно наличие выраженного лейкоареоза, сосудистого по своему генезу, и множественных субкортикальных лакунарных инфарктов, а в клиническом статусе помимо нарушений памяти – расстройств лобных (исполнительных или регулирующих) функций, внимания и зрительно-пространственных функций [13, 17, 24]. Причем в литературе подчеркивается значение именно лобного

дефекта в когнитивном профиле больных с сосудистой деменцией вследствие поражения мелких сосудов, что связывают с поражением лобно-подкорковых кругов (связей) [25, 26]. В частности, наличие субкортикальных инфарктов сопровождается диффузным снижением уровня коркового метаболизма, с особым акцентом на передние (лобные) отделы [26]. Предиктором последующего когнитивного снижения является низкий уровень метаболизма в дорсолатеральной префронтальной коре [25]. Для височной или теменной коры такой зависимости не отмечено [25]. При этом когнитивные расстройства часто не носят выраженный характер, а в неврологическом статусе отмечаются лишь нарушения ходьбы, паркинсонизм «нижней части тела» и эмоциональные нарушения [12]. Наличие лейкоареоза в большей мере связано с нарушениями исполнительных (лобных) функций, чем с мнестическими расстройствами [15], что особенно заметно при нарастании выраженности диффузных изменений белого вещества [24]. Впрочем, подобная зависимость характерна и для лакунарных инфарктов, причем более значительное влияние на выраженность когнитивного дефекта оказывает объем лакун, а не их число [27]. Также снижается скорость психических процессов, что связано с нарастанием выраженности перивентрикулярного лейкоареоза [28]. В основе подобных изменений белого вещества полушарий головного мозга лежит снижение вазореактивности мелких сосудов, входящих в систему средней мозговой артерии [29].

Важно заметить, что лежащие в основе сосудистых когнитивных расстройств замедление скорости психических процессов и нарушения исполнительных функций связаны, как показывают проведенные исследования, с истончением лобной коры [30, 31]. К уменьшению объема серого вещества лобных долей головного мозга при поражении мелких сосудов могут приводить либо небольшие по объему инфаркты, локализованные в коре, либо, что более вероятно, вторичные дегенеративные процессы, связанные с анти- и ретроградной транссинаптической дегенерацией, развивающейся при поражении белого вещества передних отделов головного мозга [31]. В основе корковых нарушений лежит церебральная ишемия, наиболее выраженная при наличии лакунарных инфарктов и лейкоареоза [32].

Субкортикальный вариант сосудистой деменции по некоторым своим клиническим (триада Хакима–Адамса) и нейровизуализационным проявлениям напоминает нормотензивную гидроцефалию. Помимо сходного спектра когнитивных нарушений для этих состояний характерны нарушения ходьбы (апраксия ходьбы), псевдобульбарные расстройства, несдержанность эмоциональных аффектов, брадикинезия, наличие тазовых нарушений на ранних стадиях заболевания. При КТ и МРТ и в том, и в другом случае отмечается выраженное расширение желудочковой системы головного мозга. Следует заметить, что у пожилых пациентов с клинической картиной нормотензивной гидроцефалии достоверно чаще встречаются артериальная гипертензия, атеросклеротические изменения кардиальных и церебральных сосудов, а также инфаркты в глубинных отделах белого вещества, как по данным МРТ, так и на аутопсии.

Ликвородинамические расстройства

Имеющиеся в настоящее время данные позволяют предполагать наличие сложных взаимоотношений между сосудистыми нарушениями, характерными для некоторых вариантов сосудистой деменции, и ликвородинамическими расстройствами, лежащими в основе патогенеза нормотензивной гидроцефалии пожилых. Конечно, эта связь может носить случайный характер, тем более что частота встречаемости и тех, и других расстройств нарастает с возрастом. Однако наличие сходных клинических и параклинических особенностей может свидетельствовать о роли сосудистой мозговой недостаточности в патогенезе синдрома нормотензивной гидроцефалии у пожилых (хотя бы в части случаев). Можно предположить, что вследствие ишемических поражений (очаговых или диффузных) глубинных отделов полушарий головного мозга будут меняться физические характеристики (в частности, упругость к давлению) нервной ткани в перивентрикулярной области. Вследствие этого под действием пульсового давления цереброспинальной жидкости, возникающего и в норме, например при ходьбе, кашле и т.д., будет происходить расширение вентрикулярной системы головного мозга. Еще одним фактором могут быть нарушение гематоэнцефалического барьера при сосудистой деменции и попадание в цереброспинальную жидкость биологически активных веществ, нарушающих резорбцию. В конечном итоге при сосудистой деменции развивается вторичный синдром нормотензивной гидроцефалии, ухудшающий прогноз.

Возможно и иное объяснение, основанное на предположении о патогенетической роли ликвородинамических расстройств при сосудистой деменции. Воздействие расширенных желудочков на паренхиму мозга у больных с нормотензивной гидроцефалией может вызывать сдавление сосудов в перивентрикулярной области с последующим возникновением вторичных, вследствие компрессии, ишемических очагов и перивентрикулярного отека мозговой ткани. Возникает ишемия, вначале недостаточная, чтобы повлечь необратимые изменения, однако при длительной перивентрикулярной ишемии развиваются дезинтеграция миелина и необратимое разрушение аксонов, запустевание капилляров, мелкие очаги демиелинизации и некроза, что находит гистологическое подтверждение [33].

Особое значение в генезе умеренных когнитивных расстройств имеют заболевания мелких сосудов, что определяется с нарушением связей между разными отделами головного мозга [32, 34; 35]. В настоящее время показано, что более чем у 50% больных с сосудистой деменцией до ее развития имелись умеренные когнитивные расстройства [23]. При этом примерно у 1/3–1/2 больных с патоморфологически подтвержденной сосудистой деменцией в анамнезе отсутствуют указания на перенесенный в прошлом инсульт. Сосудистые умеренные когнитивные расстройства встречаются у 10% лиц в возрасте от 70 до 90 лет и составляют примерно 1/3 всех случаев когнитивных нарушений у пожилых, не достигающих степени деменции. Когнитивные нарушения, неспецифические по своему характеру и негрубые по тяжести, выявляются почти у 50% больных с окклюзией внутренней сонной артерии и ипсилатеральными ТИА. Умеренные когнитивные нарушения сосудистого генеза отмечаются у 30–70% больных, перенесших инсульт, приводя к ограничениям в повседневной жизни. В большинстве случаев сосудистые умеренные когнитивные расстройства рассматриваются как преддементная форма сосудистой деменции, что на основании результатов длительного наблюдения за больными имеет под собой весьма существенные основания. Так, в течение 5 лет после постановки этого диагноза у 46% развилась деменция, как сосудистая, так и несосудистая по своему характеру [36]. Восстановление когнитивных функций у этой категории больных происходит редко. Однако в литературе приводятся и другие данные: в течение 3 лет лишь у 12% больных с сосудистыми умеренными когнитивными расстройствами развилась деменция, а состояние 88% больных не ухудшилось [37].

Выявленные у данной категории больных диффузные изменения белого вещества, даже весьма умеренные по своей выраженности, могут рассматриваться как признак неблагоприятный, свидетельствующий о возможном прогрессировании когнитивных расстройств, связанных с синдромом разобщения. Следует подчеркнуть, что синдрому разобщения придается в настоящее время все большее значение при целом ряде разных по этиологии заболеваний, что в значительной мере определяется успехами в области нейровизуализации [34].

Помимо нарушения связей (синдром разобщения) в генезе когнитивных расстройств при сосудистой (микроваскулярной) патологии головного мозга имеют значение и атрофические изменения [7]. Когнитивные нарушения у пациентов с выраженным лейкоареозом коррелируют также со степенью расширения желудочковой системы головного мозга и истончением мозолистого тела. При этом степень выраженности атрофии гиппокампа и уменьшение числа нейронов в его CA1-отделах при деменции, обусловленной поражением мелких сосудов, вполне сопоставима с изменениями при болезни Альцгеймера [38]. При этом сами по себе мелкие сосудистые очаги могут и не приводить к клинической картине деменции, однако сосуществующие нейродегенеративные (альцгеймеровские) изменения, усиливающиеся при наличии сосудистых расстройств и проявляющиеся, в частности, атрофией гиппокампа, могут в этом случае и обусловливать грубый когнитивный дефект [7, 39]. Вероятно, определенное значение в этих случаях имеет и активация микроглии [40]. Таким образом, неудивительными выглядят данные, свидетельствующие о том, что сосудистой субкортикальной, связанной с поражением мелких сосудов деменции предшествуют умеренные когнитивные расстройства, сходные по своим проявлениям с нарушениями, предшествующими болезни Альцгеймера [23].

Следует заметить, что сами по себе заболевания мелких сосудов, в частности обусловленные ими диффузные изменения белого вещества полушарий головного мозга, являются фактором риска возникновения инсульта [41], впрочем, как и исходно/преморбидно низкий когнитивный уровень у пожилых [42]. Также повышенный риск развития инсульта отмечен у больных с сосудистой деменцией [43]. Любопытно заметить, что в этом же исследовании было показано, что у пациентов с болезнью Альцгеймера, получающих атипичные нейролептики, повышен риск возникновения ТИА [43]. Для пациентов с сосудистой деменцией такая зависимость отмечена не была.

Принципы терапии

С целью профилактики поражения мелких сосудов проводится коррекция факторов риска (артериальной гипертензии, сахарного диабета). На фоне гипотензивной терапии, а также использования статинов у пациентов пожилого и старческого возраста отмечается снижение риска возникновения деменции [44]. Важное значение имеет использование антиагрегантов [45], при этом необходимо учитывать вероятность возникновения обусловленных ацетилсалициловой кислотой (АСК) микрокровоизлияний при заболеваниях мелких сосудов, а также возможность геморрагической трансформации ишемического инсульта [2].

Одним из весьма перспективных препаратов антиагрегантной терапии у больных с нарушениями мозгового кровообращения, протекающими по ишемическому типу, является дипиридамол (Курантил®, Берлин-Хеми/А.Менарини) [46]. Дипиридамол снижает агрегационный потенциал тромбоцитов, подавляя активность тромбоцитарной фосфодиэстеразы и ингибируя аденозиндезаминазу [45; 46]. В результате повышается содержание внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата в тромбоцитах. При этом дипиридамол оказывает так называемое управляемое антитромботическое действие за счет нормализации соотношения простациклина и тромбоксана A_2 и снижения уровня ионов Ca^{2+} в клетках [47]. В отличие от АСК дипиридамол обладает большей, чем АСК, способностью блокировать адгезию тромбоцитов к субэндотелию и коллагену [47]. Кроме того, дипиридамол тормозит экспрессию провоспалительных цитокинов и металлопротеиназы-9, участвующих в индукции процесса тромбогенеза [47].

Помимо действия на тромбоциты дипиридамол улучшает деформируемость эритроцитов и подавляет пролиферацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки [46]. Важную роль в профилактике нарушений кровообращения в микроциркуляторном русле играет также сосудорасширяющий эффект дипиридамола, обусловленный усилением активности эндогенного аденозина и увеличением синтеза оксида азота.

Показано, что терапия дипиридамолом достоверно значимо снижает риск повторного инсульта на 20,1%, в то время как применение АСК – на 24,4% (различия между группами статистически недостоверны) [48]. Поскольку дипиридамол по своей эффективности не уступает АСК в плане профилактики ТИА и инсульта и при этом не повышает риск желудочно-кишечного кровотечения и не вызывает бронхообструкции, то по сравнению с АСК в некоторых клинических ситуациях он может рассматриваться как более перспективный препарат [47, 48]. Дипиридамол сохраняет свой профилактический эффект и при уменьшении дозы, при этом повышается приверженность терапии и улучшается переносимость терапии [48]. В последнее время дипиридамол часто используется в комбинации с АСК [45, 47, 49].

Потенциальной целью для сосудистой протективной терапии являются ангиотензин II, оксид азота, свободные радикалы, а также коллаген 4-го типа, которые играют значительную роль в процессах поражения стенки мелких сосудов [1, 50, 51]. Определенное значение придается коррекции имеющейся при сосудистой деменции, связанной с поражением мелких сосудов эндотелиальной дисфункцией [20].

Таким образом, имеющиеся в настоящее время сведения свидетельствуют о клинической значимости одного из вариантов сосудистой деменции – деменции, обусловленной поражением мелких сосудов. Разработка методов ее профилактики и терапии представляет собой важную клиническую и практическую задачу.

Литература

1. Greenberg SM. Small vessels, big problems. New Engl J Med 2006; 354 (14): 1451–3.
2. Werring DJ, Coward LJ, Losseff NA et al. Cerebral microbleeds are common in ischemic stroke but rare in TIA. Neurology 2005; 65: 1914–8.
3. Bennett DA, Wilson RS, Gilley DW, Fox JH. Clinical diagnosis of Binswanger's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1990; 53: 961–5.
4. Bousser MG, Tournier-Lasserve E. The story of CADASIL. In: Abstracts of the XVII World Congress of Neurology. London, 2001; p. S5.
5. Guermazi A, Miaux Y, Rovira-Canellas A et al. Neuroradiological findings in vascular dementia. Neuroradiol 2007; 49: 1–22.
6. Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T et al. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. New Engl J Med 2003; 348: 1215–22.
7. Fein G, Di Sclafani V, Tanabe J et al. Hippocampal and cortical atrophy predict dementia in subcortical ischemic vascular disease. Neurology 2000; 55: 1626–35.
8. Blass JP, Ratan RR. «Silent» strokes and dementia. New Engl J Med 2003; 348 (13): 1277–8.
9. Медведева А.В., Дамулин И.В. Клинические и патогенетические аспекты псевдобульбарного синдрома. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2008; 108 (2): 60–5.

10. Maeshima S, Moriwaki H, Ozaki F et al. Silent cerebral infarction and cognitive function in middle-aged neurologically healthy subjects. Acta Neurol Scand 2002; 105: 179–84.
11. van Veluw SJ, Wisse LEM, Kuijf HJ et al. Hippocampal T2 hyperintensities on 7 Tesla MRI. NeuroImage: Clinical 2013; 3: 196–201.
12. deLeeuw FE, van Gijn J. Vascular dementia. Pract Neurol 2003; 3: 86–91.
13. Inzitari M, Pozzi C, Rinaldi LA et al. Cognitive and functional impairment in hypertensive brain microangiopathy. J Neurol Sci 2007; 257: 166–73.
14. Moser DJ, Kanz JE, Garrett KD. White Matter Hyperintensities and Cognition. Ed. by R.Paul et al. Totova: Humana Press Inc., 2005; p. 223–9.
15. Pantoni L, Poggesi A, Inzitari D. The relation between white-matter lesions and cognition. Curr Opin Neurol 2007; 20: 390–7.
16. Brown WR, Moody DM, Thore CR et al. Vascular dementia in leukoaraiosis may be a consequence of capillary loss not only in the lesions, but in normal-appearing white matter and cortex as well. J Neurol Sci 2007; 257: 62–6.
17. Jokinen H, Kalska H, Mantyla R et al. Cognitive profile of subcortical ischaemic vascular disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006; 77: 28–33.
18. Tomimoto H, Ohtani R, Ihara M. Absence of cholinergic deficits in «pure» vascular dementia. Neurology 2005; 65: 179.
19. Sachdev PS, Wen W, Christensen H, Jorm AF. White matter hyperintensities are related to physical disability and poor motor function. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005; 76: 362–7.
20. Hassan A, Hunt BJ, O'Sullivan M et al. Markers of endothelial dysfunction in lacunar infarction and ischaemicleukoaraiosis. Brain 2003; 126 (2): 424–32.
21. Kovari E, Gold G, Herrmann FR et al. Cortical microinfarcts and demyelination significantly affect cognition in brain aging. Stroke 2004; 35: 410–4.
22. Silbert LC, Nelson C, Howieson DB et al. Impact of white matter hyperintensity volume progression on rate of cognitive and motor decline. Neurology 2008; 71: 108–13.
23. Meyer JS, Xu G, Thornby G et al. Is mild cognitive impairment prodromal for vascular dementia like Alzheimer's disease? Stroke 2002; 33: 1981–5.
24. Price CC, Jefferson AL, Merino JG et al. Subcortical vascular dementia: Integrating neuropsychological and neuroradiologic data. Neurology 2005; 65: 376–82.
25. Reed BR, Eberling JL, Mungas D et al. Frontal lobe hypometabolism predicts cognitive decline in patients with lacunar infarctions. Arch Neurol 2001; 58: 494–7.
26. Reed BR, Eberling JL, Mungas D et al. Effects of white matter lesions and lacunes on cortical function. Arch Neurol 2004; 61: 1545–50.
27. Mungas D. Contributions of Subcortical Lacunar Infarcts to Cognitive Impairment in Older Persons. In: Vascular Dementia. Cerebrovascular Mechanisms and Clinical Management. Ed. by R.Paul et al. Totova: Humana Press Inc., 2005; p. 211–22.
28. van den Heuvel DMJ, ten Dam VH, de Craen AJM et al. Increase in periventricular white matter hyperintensities parallels decline in mental processing speed in a non-demented elderly population. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006; 77: 149–53.
29. Bonoczk P, Panczel G, Nagy Z. Vasoreactivity in patients with periventricular white matter lucency. Acta Neurologica Scand 2004; 110 (4): 254–6.
30. Gunstad J, Brickman AM, Paul RH et al. Progressive morphometric and cognitive changes in vascular dementia. Arch Clin Neuropsychol 2005; 20: 229–41.
31. Righart R, Duering M, Gonik M et al. Impact of regional cortical and subcortical changes on processing speed in cerebral small vessel disease. NeuroImage: Clinical 2013; 2: 854–61.
32. Capizzano AA, Schuff N, Amend DL et al. Subcortical ischemic vascular dementia: assessment with quantitative MR imaging and 1H MR spectroscopy. Am J Neuroradiol 2000; 21 (4): 621–30.
33. Vanneste JAL. Three decades of normal pressure hydrocephalus: are we wiser now? J Neurol Neurosurg Psychiatry 1994; 57: 1021–5.
34. Kleinschmidt A, Vuilleumier P. Disconnecting cognition. Curr Opin Neurol 2013; 26 (4): 333–8.
35. Papma JM, den Heijer T, de Koning I et al. The influence of cerebral small vessel disease on default mode network deactivation in mild cognitive impairment. NeuroImage: Clinical 2013; 2: 33–42.
36. Wentzel C, Rockwood K, MacKnight C et al. Progression of impairment in patients with vascular cognitive impairment without dementia. Neurology 2001; 57: 714–6.
37. Ikeda M. Prevention and early intervention for vascular dementia in community dwelling elderly: Findings from the Nakayama study. Psychogeriatrics 2003; 3: 17–20.
38. Kril JJ, Patel S, Harding AJ, Halliday GM. Patients with vascular dementia due to microvascular pathology have significant hippocampal neuronal loss. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002; 72: 747–51.
39. Gainotti G, Acciarri A, Bizzarro A et al. The role of brain infarcts and hippocampal atrophy in subcortical ischaemic vascular dementia. Neurol Sci 2004; 25: 192–7.
40. Benarroch EE. Microglia: Multiple roles in surveillance, circuit shaping, and response to injury. Neurology 2013; 81: 1079–88.
41. Poels MMF, Steyerberg EW, Wieberdink RG et al. Assessment of cerebral small vessel disease predicts individual stroke risk. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2012; 83: 1174–9.
42. Elkins JS, O'Meara ES, Longstreth WT et al. Stroke risk factors and loss of high cognitive function. Neurology 2004; 63: 793–9.
43. Imfeld P, Bodmer M, Schuerch M et al. Risk of incident stroke in patients with Alzheimer disease or vascular dementia. Neurology 2013; 81: 910–9.
44. Alagiakrishnan K, McCracken P, Feldman H. Treating vascular risk factors and maintaining vascular health: Is this the way towards successful cognitive ageing and preventing cognitive decline? Postgrad Med J 2006; 82: 101–5.
45. Фонякин А.В., Гераскина Л.А. Роль антитромботической терапии во вторичной профилактике ишемического инсульта у пациентов с сочетанным поражением сосудистых бассейнов. Атмосфера. Нервные болезни. 2010; 1: 2–5.
46. Танашян М.М., Домашенко М.А. Применение курантила при хронических цереброваскулярных заболеваниях. Атмосфера. Нервные болезни. 2005; 3: 8–11.
47. Барышникова Г.А. Применение дипиридамола в общетерапевтической практике. Справ. поликлин. врача. 2007; 14: 11–6.
48. Шмырев В., Васильев А. Современные возможности консервативной первичной и вторичной профилактики ишемического инсульта с применением дезагрегантов. Врач. 2012; 12: 14–7.
49. Muller TH. Inhibition of thrombus formation by low-dose acetylsalicylic acid, dipyridamole, and their combination in a model of platelet-vessel wall interaction. Neurology 2001; 57: S8–11.
50. Gould DB, Phalan FC, van Mil SE et al. Role of COL4A1 in small-vessel disease and hemorrhagic stroke. New Engl J Med 2006; 354 (14): 1489–96.
51. Vahedi K, Boukobza M, Massin P et al. Clinical and brain MRI follow-up study of a family with COL4A1 mutation. Neurology 2007; 69: 1564–8.