

Патология белого вещества при дисциркуляторной энцефалопатии: диагностические и терапевтические аспекты

О.С.Левин

Российская медицинская академия
последипломного образования, Москва

Дисциркуляторная энцефалопатия – одна из основных причин развития когнитивной дисфункции у пожилых. Раннее распознавание этого заболевания, включающее адекватную оценку нейровизуализационных изменений, комплексная терапия, основанная на современном понимании механизмов ее развития, могут создавать условия для сдерживания прогрессирования патологического процесса и долгосрочного улучшения качества жизни больных.

Ключевые слова: дисциркуляторная энцефалопатия, диагностика, терапия.

Pathology of white substance in dyscirculatory encephalopathy: diagnostic and treatment aspects

O.S. Levin

Russian Medical Academy for Postgraduate
Training, Moscow

Dyscirculatory encephalopathy is a one of main reasons for development of cognitive dysfunction in elderly. Its early recognition with taking into account neurovisualization disturbances, complex treatment based on modern understanding of mechanisms of development may create possibilities for control pathologic process and obtain long-term improvement of quality of life.

Key words: dyscirculatory encephalopathy, diagnosis, treatment.

Под дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭП) понимают медленно прогрессирующее диффузное или мультифокальное поражение вещества головного мозга, обусловленное недостаточностью его кровоснабжения [1, 4, 8]. Впервые представления о хроническом сосудистом поражении мозга были сформулированы в конце XIX века знаменитыми немецкими психиатрами и нейроморфологами О.Бинсвангером и А.Альцгеймером, которые описа-

ли так называемую «прогрессирующую артериосклеротическую энцефалопатию», подчеркнув роль патологии белого вещества полушарий головного мозга как основного субстрата данного процесса. Тем не менее, вплоть до 70-х годов XX века данный тип патологии считался редким, а его диагностика была возможна лишь при аутопсии (в литературе число описанных случаев до 1978 года не превышало 50). Чаще диагностировалась так называемая «артериосклеротическая дегенерация головного мозга», которая считалась связанной с распространенным сужением просвета крупных мозговых артерий и рассматривалась как основная причина деменции в сенильном возрасте [2–4].

Однако к началу 70-х годов XX века представления о прогрессивном цереброваскулярном процессе были пересмотрены в связи с появлением концепции «мультиинфарктного состояния», согласно которой прогрессирование заболевания связано с последовательным развитием больших или малых, клинически проявляющихся или немых инфарктов мозга. При этом развитие основного проявления поздней стадии прогрессирующего сосудистого поражения мозга – деменции – связывали с превышением критического объема пораженной мозговой ткани. Согласно данным классического клинико-морфологического исследования В.Томлисона и соавт. (1967), сосудистая деменция развивалась, если объем пораженной инфарктами ткани превышал 50–100 см³ [3, 6, 18].

Последующие исследования, проводимые уже с применением современных методов нейровизуализации, с одной стороны, продемонстрировали важность не только объема пораженной мозговой ткани, но и локализации очагов поражения (в особых, «стратегических» зонах мозга). С другой стороны, была показана важная роль не только инфарктов мозга, но и иных форм сосудистой церебральной патологии и в первую очередь диффузного поражения белого вещества головного мозга (лейкоэнцефалопатии). Таким образом, появилась возможность прижизненной диагностики болезни Бинсвангера, которую стали выявлять все чаще и чаще. При этом нередко высказывалось мнение, что обнаружение диффузных изменений белого вещества может позволить диагностировать болезнь Бинсвангера на додементной и даже на доклинической стадии. Были предложены несколько вариантов критериев диагностики болезни Бинсвангера, однако ни один из них не стал широко применяться в клинической практике. В последние годы термин «болезнь Бинсвангера» упоминается все реже и реже. Это может быть вызвано тем, что, с одной стороны, «болезнь» оказалась частным случаем цереброваскулярной патологии, связанной с поражением малых мозговых артерий. С другой стороны, это объясняется сложностью клинической интерпретации проблемы поражения белого вещества при цереброваскулярной патологии. Некоторые клинически важные аспекты этой проблемы рассмотрены в данной статье.

Нейровизуализационная феноменология диффузных изменений белого вещества

Диффузные изменения белого вещества как нейровизуализационный феномен были описаны в середине 70-х годов в связи с появлением компьютерной томографии (КТ). На КТ диффузное поражение белого вещества выявлялось в виде обширной, отно-

Сведения об авторе:

Левин Олег Семенович – д.м.н., проф., Кафедра неврологии РМАПО

сительно симметричной, однородной или пятнистой зоны пониженной плотности, располагающейся перивентрикулярно, не захватывающей корковые отделы полушарий и не имеющей, в отличие от церебральных инфарктов, четких границ [26]. По предложению V.Nachinski (1978), данный феномен был назван лейкоареозом (ЛА) (от греч. «leuko» – белый и «areosis» – разрежение). По определению ЛА не должен был примыкать к зонам фокального поражения коры, чтобы отличать его от изменений белого вещества по периферии крупных корковых инфарктов. На МРТ, более чувствительной к изменениям белого вещества, ЛА представляет собой зону измененной интенсивности сигнала (сниженной в T1 режиме и повышенной в T2 и FLAIR режимах), локализирующуюся в перивентрикулярной области и глубинных отделах полушарий, а также в стволе мозга (как правило, в области моста). Следует отметить, что говорить об «лейкоареозе» в приложении к МРТ изображениям можно лишь с известной долей условности, поскольку МРТ, в отличие от КТ, выявляет не снижение плотности («ареоз»), а изменение интенсивности сигнала, разнонаправленное в различных режимах [30].

По локализации ЛА традиционно подразделяют на перивентрикулярный и субкортикальный. Перивентрикулярный ЛА обычно имеет вид «шапочек», расположенных в области полюсов боковых желудочков (чаще в зоне передних или задних рогов) либо полосы той или иной ширины, по периметру окружающей боковые желудочки и напоминающей ободок («rims») или ореол («halo»), с ровными, реже неровными контурами. Субкортикальный ЛА обычно представляет собой множественные рассеянные, «пунктирные» («punctate») очажки либо частично сливающиеся или сливающиеся более крупные, «пятнистые» очаги. Разделение ЛА на перивентрикулярный и субкортикальный представляется условным: иногда ЛА выглядит как единая зона поражения, распространяющаяся не только на перивентрикулярную область, но и в виде «язычков пламени» охватывающая прилегающие глубинные отделы белого вещества больших полушарий.

Следует специально оговорить, что ЛА – термин, применяемый для обозначения нейровизуализационного феномена, но не его морфологического субстрата, который может быть весьма гетерогенным. Новые методы нейровизуализации (например, diffusion tensor imaging – ДТИ или magnetization transfer imaging – МТИ) позволили выявлять более тонкие микроструктурные изменения белого вещества – на той стадии, когда на обычной МРТ оно представляется интактным. Подобные изменения иногда рассматривают как предстadium развития ЛА, выявляемого в традиционных режимах МРТ (как своего рода «пенумбру» белого вещества). Оказалось, что распространенность микроструктурных изменений белого вещества лучше коррелирует с выраженностью клинических проявлений цереброваскулярного поражения, чем обширность ЛА, выявляемого в стандартных режимах МРТ.

Патоморфологическая гетерогенность лейкоареоза

ЛА выявляется при КТ у 10–20%, а при МРТ – у 30–50% пожилых лиц, однако далеко не все из них страдают цереброваскулярной патологией. Значительная часть этих лиц относится к категории «возрастной нормы» и перспективы развития у них прогрессирующего цереброваскулярного процесса остаются неясными, а другая часть страдает нейро-

дегенеративными заболеваниями. Например, те или иные формы ЛА выявляются с помощью КТ примерно в четверти случаев, а при МРТ – почти в 80% случаев болезни Альцгеймера и чаще объясняется дегенеративными изменениями головного мозга, а не сопутствующей сосудистой патологией. Кроме того, ЛА обнаруживается при ряде других весьма разнородных заболеваний: лейкодистрофиях, postanоксической энцефалопатии, полицитемии, пострадиационной энцефалопатии, энцефалитах, прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии, ВИЧ-инфекции, нейросаркоидозе, рассеянном склерозе, болезни Крейтцфельда – Якоба, метаболических энцефалопатиях.

Проведенные к настоящему времени исследования показали, что при наличии ЛА на КТ или МРТ в перивентрикулярном белом веществе обнаруживается определенный спектр патоморфологических изменений. Они включают в себя демиелинизацию, глиоз, отек и дегенерацию аксонов, расширение периваскулярных пространств (с формированием криблур) и образование кист (спонгиоз), внеклеточный и внутриклеточный отек, инфаркты, ангиоэктазии, валлеровскую дегенерацию. Указанные изменения весьма различны по своей природе. Часть этих изменений имеет ишемическое происхождение. Это относится к лакунарным инфарктам и так называемым «неполным» («незавершенным») инфарктам, не имеющим четко отграниченной центральной зоны некроза или полости и характеризующимся частичной или полной утратой миелина, относительной сохранностью аксонов или умеренной аксональной дегенерацией, глиозом и макрофагальной инфильтрацией.

С другой стороны, в значительной части случаев ЛА может быть обусловлен расширением периваскулярных пространств Вирхова–Робина с формированием заполненной жидкостью перивентрикулярной сети туннелей с периваскулярной демиелинизацией и глиозом (*état criblé*) [31]. Полагают, что расширение периваскулярных пространств возникает при артериальной гипертензии в результате пульсирующей травматизации мелких сосудов, что сопровождается их удлинением, извитостью и атрофией прилегающей паренхимы. Расширение периваскулярных пространств и перивентрикулярный глиоз в меньшей степени коррелируют с тяжестью клинических проявлений, чем полные или неполные инфаркты, а методы нейровизуализации в этой зоне обычно выявляют лишь незначительное снижение перфузии [11, 31].

Таким образом, ЛА является своего рода эпифеноменом, который может иметь различную морфологическую основу и возникать под действием различных факторов. Внешний вид ЛА в определенной степени позволяет судить о его морфологической основе. «Шапочки», расположенные в области передних рогов боковых желудочков, обычно бывают связаны с нарушением целостности эпендимы, проникновением цереброспинальной жидкости из желудочков и формированием спонгиозоформных зон, демиелинизацией и глиозом. ЛА в виде перивентрикулярного «ободка» с ровными контурами имеет ту же патоморфологическую основу, что и «шапочки», и чаще всего обусловлен трансэпендимальным проникновением цереброспинальной жидкости в прилегающую ткань мозга с развитием демиелинизации и глиоза. «Шапочки» в области передних рогов, а также перивентрикулярный «ободок» с ровными контурами нередко наблюдаются у здоровых пожилых лиц, а также при нормотензивной гидроцефалии и болезни Альцгеймера.

В случае перивентрикулярного ЛА с неровными контурами, распространяющегося в глубинные отделы белого вещества, чаще обнаруживаются лакунарные инфаркты, спонгиоз, «незавершенные» инфаркты, обширные области демиелинизации и утраты аксонов. Множественные рассеянные мелкие зоны изменения интенсивности сигнала от глубинных отделов белого вещества («пунктирный» субкортикальный ЛА) обычно бывают обусловлены лакунарными инфарктами, мелкими очажками глии, ангиоэктазиями, расширением периваскулярных пространств. Только частично сливающийся или сливающийся субкортикальный ЛА четко ассоциирован с зонами неполной ишемии и в динамике обычно имеет тенденцию к экспансии по мере прогрессирования заболевания. Для дифференциации различных типов ЛА могут служить изображения в режимах FLAIR или протонной плотности. Кривбюры, обусловленные неишемическим микроваскулярным поражением, как правило, имеют низкую интенсивность сигнала в этих режимах, примерно соответствующую интенсивности сигнала цереброспинальной жидкости.

В соответствие с критериями NINDS-AIREN, MPT признаком сосудистой деменции может быть обширный ЛА, распространяющийся на глубинные области белого вещества, имеющий неровные контуры, выявляющийся как в T1, так и в T2 режимах, захватывающий по меньшей мере 1/4 часть всего белого вещества и оставляющий интактными относительно хорошо васкуляризируемые области (субкортикальные U-образные волокна, мозолистое тело, наружную капсулу). Именно при наличии множественных обширных или сливающихся изменений белого вещества у пациентов с деменцией либо при сочетании ЛА с множественными лакунарными очагами отмечалось существенное снижение кровотока в глубинных отделах мозга; при наличии менее распространенных изменений кровотока менялся незначительно.

Диффузное поражение белого вещества и церебральная микроангиопатия

Ключевое патогенетическое звено, приводящее к диффузному поражению белого вещества, – патология малых мозговых артерий (церебральная микроангиопатия), вовлекающая в первую очередь наиболее длинные пенетрирующие медуллярные артерии. Оклюзия одиночной пенетрирующей артерии

рассматривается как классическая причина лакунарного инфаркта, тогда как патология малых сосудов может иметь решающее значение в развитии лейкоэнцефалопатии.

Чаще всего причиной лейкоэнцефалопатии является артериолосклероз, тесно связанный с артериальной гипертензией и сахарным диабетом. Артериальная гипертензия изменяет структуру церебральных сосудов, вызывая гипертрофию и ремоделирование сосудистой стенки, повреждает эндотелий, способствует проникновению элементов плазмы в сосудистую стенку, пролиферации коллагеновых волокон с развитием фиброглияноза. Этот вид микроангиопатии приводит не только к диффузному поражению белого вещества, но и к множественным лакунарным инфарктам в глубинных отделах мозга и моста.

Ключевую роль может играть эндотелиальная дисфункция и нарушение реактивности малых мозговых сосудов, с которыми сопряжено нарушение ауторегуляции мозгового кровообращения на уровне малых мозговых сосудов, что приводит также к сужению «коридора» допустимых изменений перфузии, что в сочетании со стенозом или облитерацией их просвета делает эпизоды системной гипотензии особенно опасными для белого вещества головного мозга. Нарушение процессов ауторегуляции доказывается выявлением с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии или транскраниальной сонографии ареактивности мозговых сосудов при внутривенном введении ацетазоламида [21].

Нарушение функции эндотелия и фиброглияноз малых артерий у больных с ЛА может не ограничиваться головным мозгом, а носить системный характер, вовлекая также сосуды почек и сетчатки. Это объясняет обнаруженную в некоторых исследованиях связь между когнитивными нарушениями и альбуминурией. В пользу системности процесса свидетельствует также повышение в крови уровня воспалительных биомаркеров [33].

Уязвимость белого вещества при церебральной гипоперфузии

Белое вещество глубинных отделов полушарий является одной из наиболее чувствительных к гипоперфузии зон мозга. Это связано с несколькими обстоятельствами. Во-первых, белое вещество кровоснабжается длинными тонкими пенетрирующими

Информация о препарате

СОСТАВ

В 1 мл водного раствора препарата содержится 215,2 мг концентрата церебролизина (комплекс пептидов, аминокислот). Активная фракция Церебролизина представлена пептидами, молекулярный вес которых не превышает 10 тыс. Да.

ПОКАЗАНИЯ

Болезнь Альцгеймера, синдром деменции различного генеза, ишемический инсульт, травматические повреждения головного и спинного мозга, хроническая цереброваскулярная патология, задержка умственного развития у детей, расстройства, связанные с дефицитом внимания у детей; в комплексной терапии эндогенной депрессии, резистентной к антидепрессантам.

ДОЗИРОВКА И СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ

Применяется только парентерально в виде в/мышечных инъекций и в/венных инфузий. Дозы и продолжительность лечения зависят от характера и тяжести заболевания, а также от возраста больного. Стандартная продолжительность курса лечения – 4 нед (5 инъекций/инфузий в неделю, жела-

ЦЕРЕБРОЛИЗИН (Эвер Нейро Фарма Гмбх, Австрия) Раствор для инъекций

тельно – ежедневно). При острых состояниях (ишемический инсульт, черепно-мозговая травма, осложнения нейрохирургических операций) Церебролизин рекомендуется вводить в виде капельных инфузий в ежедневной дозе 10–60 мл в 100–250 мл физиологического раствора в течение 60–90 минут. Продолжительность курса – 10–25 дней. В резидуальном периоде мозгового инсульта и травматического повреждения головного и спинного мозга препарат назначается внутривенно по 5–10 мл в течение 20–30 дней. При психоорганическом синдроме и депрессии – внутривенные инфузии по 5–10 мл в течение 20–25 и 10–15 дней соответственно. При болезни Альцгеймера, деменции сосудистого и сочетанного альцгеймеровско-сосудистого генеза рекомендуемые дозировки составляют 20–30 мл в 100–200 мл физиологического раствора, на курс лечения – 20 инфузий.

В нейрорепабилитационной практике – по 1–2 мл (до 1 мл на 10 кг массы тела) в/м ежедневно.

Разделы: Фармакологическое действие, Фармакокинетика, Противопоказания, Беременность и лактация, Особые указания, Побочные действия – см. в инструкции по применению препарата.

артериями, которые непосредственно отходят под прямым углом от поверхностных крупных сосудов и почти не имеют коллатералей. В силу недостаточного развития коллатеральных сосудов перивентрикулярная зона представляет собой зону терминального кровоснабжения; более поверхностные слои белого вещества (в частности, семиовальный центр) являются внутренней водораздельной зоной, располагающейся на границе бассейнов артерий, отходящих от поверхностного пиального сплетения, и глубоких пенетрирующих артерий, отходящих от артерий основания мозга [21]. Поэтому перивентрикулярная область и прилегающая к ней зона особо чувствительны к гипоперфузии, в то время как области белого вещества, примыкающие к коре, U-образные волокна и мозолистое тело, кровоснабжаемые более короткими ветвями кортикальных артерий, находятся в более благоприятных условиях кровоснабжения [31].

Кроме того, регионарный кровоток в белом веществе составляет примерно 1/4 от величины кровотока в сером веществе, и при умеренной, но пролонгированной гипотензии, когда кровоток в обеих зонах снижается на одну и ту же абсолютную величину, в белом веществе он оказывается ниже критического уровня, а в сером – выше, что обеспечивает в дальнейшем возможность его полного восстановления. Более того, механизмы ауторегуляции кровотока в белом веществе, по-видимому, менее совершенны. Глубинные отделы белого вещества больших полушарий и базальные ганглии относятся к так называемому «сосудистому центрэнцефалону» (по V.Nachinski и J.Norris) – филогенетически более примитивной части мозга, наиболее уязвимой при нарушениях мозгового кровообращения.

Важное значение в развитии лейкоэнцефалопатии может иметь фактор variability артериального давления. При 24-часовой регистрации артериального давления показано, что у пациентов с ЛА отмечаются более выраженные колебания систолического давления по сравнению с контрольной группой пациентов, страдающих артериальной гипертензией, но не имеющих ЛА [23, 31]. Следует оговорить, что причинно-следственные отношения в подобном случае остаются не до конца ясными. Показано, что в составе белого вещества наиболее чувствительны к ишемии олигодендроциты, массовая гибель которых является предпосылкой для развития обширной демиелинизации.

Одним из универсальных факторов, способствующих развитию патологии белого вещества при различных формах церебральной микроангиопатии, является нарушение целостности гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Повышение проницаемости ГЭБ сопровождается экстравазацией компонентов плазмы как непосредственно в артериальную стенку (что способствует ее утолщению и дезинтеграции), так и в прилегающие области мозга с развитием периваскулярного отека (что может быть одним из механизмов поражения белого вещества), а также активацией микроглии и процессов асептического воспаления.

Причиной поражения мелких сосудов могут быть также воспалительные ангиопатии (ангииты), негипертензионный липоглианоз, сенильная ангиопатия (с извитостью и удлинением медуллярных артерий), наследственные ангиопатии (например, церебральная аутосомно-доминантная ангиопатия с лакунарными инфарктами и лейкоэнцефалопатией – ЦАДАСИЛ), амилоидная ангиопатия и другие.

Поражение малых мозговых сосудов, чаще всего лежащее в основе ДЭП, может приводить не только к ишемическому, но и к геморрагическому поражению вещества мозга (микро- или макрокровоточениям), которое нередко сопутствует лейкоэнцефалопатии и вносит свой вклад в развитие клинических проявлений. Преимущественная локализация микрокровоточений, выявляемых в эхо-градиентном (T2*) режиме МРТ, может иметь диагностическое значение: при гипертонической микроангиопатии они главным образом выявляются в глубинных отделах мозга, при амилоидной ангиопатии, поражающей более проксимальный сегмент артерий – в более поверхностных (корковых) отделах.

Другие механизмы поражения белого вещества

Одной из причин ЛА может быть нарушение венозного оттока, наблюдающееся у больных с поражением мозговых вен, а также при правожелудочковой недостаточности. При сонных апноэ поражение белого вещества может развиваться вследствие возникающих в ночное время эпизодов гипоксемии, сердечной аритмии, артериальной гипотензии.

Лейкоэнцефалопатия, как правило, сопровождается расширением желудочковой системы, степень которого у больных ДЭП частично коррелирует с обширностью ЛА, а также нейропсихологическими и неврологическими нарушениями. Расширение желудочковой системы может отражать убыль мозгового вещества, однако в части случаев может быть задействован и ликвородинамический механизм. Ишемическое размягчение стенки желудочков может вызывать снижение ее резистентности к «ликвородинамическим толчкам», возникающим вследствие кратковременного повышения внутричерепного давления с каждым сердечным выбросом и/или с каждым вдохом. Вместе с тем, нередко наблюдается и другой сценарий развития событий: у пациентов с нормотензивной гидроцефалией (НТГ) происходит трансэпендимальное проникновение цереброспинальной жидкости и появление тонкой полоски ЛА вокруг боковых желудочков, которая может быть ошибочно принята за проявление цереброваскулярной патологии. Вероятность диагностической ошибки еще больше возрастает в силу сходства основных клинических проявлений ДЭП и НТГ (субкортикальная деменция, нарушения ходьбы по типу лобной дисбазии, тазовые расстройства), которое объясняется поражением (в том числе за счет разных первичных механизмов) одних и тех же проводящих путей. Ситуация усложняется еще и тем, что увеличение интерстициального давления в перивентрикулярной области может нарушать обычный градиент давления, поддерживающий кровотоки по длинным пенетрирующим сосудам, и приводить к вторичной ишемии белого вещества, что служит предиктором неблагоприятного исхода шунтирующей операции. Таким образом, возможна патогенетическая взаимосвязь (в сути «взаимопроникновения») двух заболеваний, из-за которой их точная дифференциальная диагностика не всегда возможна. В любом случае обширный ЛА (прежде всего сливающийся или частично сливающийся), независимо от того, является ли он первичным или вторичным, может предсказывать неблагоприятный исход шунтирующей операции [9, 11].

Лейкоэнцефалопатия и поражение крупных мозговых артерий

Помимо патологии малых артерий в происхождении феномена ЛА важное значение может иметь поражение экстракраниальных церебральных арте-

Спектр клинических проявлений ДЭП	
Группа синдромов	Синдромы
Когнитивные нарушения	Умеренное когнитивное расстройство (лобный (дизрегуляторный) или комбинированный типы)
	Деменция (подкорково-лобный или подкорково-корковый типы)
Аффективные и поведенческие нарушения	Депрессия, апатия, тревога и др.
Двигательные нарушения	Лобная (подкорковая) дисбазия («апраксия» ходьбы)
	Постуральная неустойчивость
	Псевдобульбарный синдром
	Паркинсонизм
	Мозжечковый синдром
Вегетативные нарушения	Нейрогенные нарушения мочеиспускания
	Нестабильность/нарушение суточного ритма артериального давления

рий. При стенозирующем поражении крупных артерий повторные эпизоды артериальной гипотензии, связанные с передозировкой гипотензивных препаратов, заболеваниями сердца, вегетативной недостаточностью, хирургическими вмешательствами и т.д., особенно в условиях нарушения ауторегуляции кровотока, приводят к ишемии корковых (наружных) и подкорковых (внутренних) «водораздельных» зон (зон «смежного кровоснабжения»). К первым относятся серое и белое вещество лобной и теменно-затылочной области. Подкорковая (внутренняя) водораздельная зона образуется между поверхностными пенетрирующими артериями, отходящими от передней и средней мозговых артерий, и глубокими пенетрирующими, отходящими от артерий основания мозга. Она включает глубинные отделы белого вещества и вытянута вдоль края боковых желудочков. Полный инфаркт внутренней водораздельной зоны выглядит как единый сливной очаг сигарообразной формы или цепочка небольших очагов, тянущаяся вдоль всей зоны. Эти очаги следует отличать от ЛА, однако они могут «накладываться» на ЛА, связанный с поражением малых артерий, приводя к асимметрии пораженных зон. С другой стороны, в целом ряде исследований не выявлено связи между стенозирующим поражением сонных артерий и распространенностью ЛА. Возможно, что только при сопутствующем диффузном поражении малых артерий стеноз магистральных артерий головы может способствовать развитию ЛА [2, 3].

Клинические корреляты поражения белого вещества при ДЭП

ДЭП проявляется комплексом неврологических и нейропсихологических нарушений (таблица). Ядром клинических проявлений ДЭП являются когнитивные нарушения: они лучше других расстройств коррелируют с объемом пораженной мозговой ткани и зачастую определяют тяжесть состояния пациента. Тем не менее, у части больных основной причиной инвалидизации могут становиться и другие клинические проявления, прежде все нарушения ходьбы и равновесия, депрессия или нарушения мочеиспускания.

Данные о соотношении выраженности ЛА и нейропсихологических изменений при ДЭП противоречивы. Хотя практически всеми исследователями отмечается тенденция обнаружения более распространенного ЛА у больных с более грубыми когнитивными расстройствами, а также более быстрое когнитивное снижение у лиц с исходно более обширным ЛА, четкая корреляция между распространенностью ЛА, выявляемого при нейровизуализации и выраженностью когнитивных расстройств, отсутствует.

Между тем, этот вопрос представляется особенно важным, поскольку диагностика как сосудистой деменции, так и ДЭП, может быть основана, в том числе, на доказательстве связи между когнитивными расстройствами и выявленными при нейровизуализации сосудистыми изменениями в мозге. Тем не менее, связь между ЛА и когнитивными нарушениями становится более четкой, если учесть локализацию ЛА и профиль когнитивных нарушений. Показано, что с когнитивными нарушениями более четко коррелирует распространенность ЛА в передних отделах мозга, где проходят волокна фронто-стриато-таламических кругов, контролирующих нейропсихологические функции, а также восходящие холинергические и иные нейромедиаторные пути. С другой стороны, с ЛА ассоциируются, прежде всего, признаки подкорково-лобного типа когнитивного дефекта, характеризующегося замедлением когнитивных процессов, вторичными мнестическими расстройствами с относительно сохранными узнаванием и эффективными опосредующими приемами, изменением личности, аффективными нарушениями включая депрессию и апатию.

У пациентов отмечаются трудности вхождения в задание, замедление психических процессов, инативность и флуктуации мнестической и интеллектуальной деятельности, снижение умственной работоспособности, нарушения пространственной организации движений, трудность усвоения двигательных программ, патологическая инертность при их переключении. Особые проблемы у пациентов с распространенным ЛА выявляются в заданиях, проводимых на время, при этом затруднения значительно нарастают даже при незначительном увеличении сложности и новизны заданий. В то же время рутинные методы нейропсихологического исследования, тестирующие состояние памяти, речи, праксиса, гнозиса и не учитывающие ключевой роли нейродинамических и регуляторных функций, обладают относительно низкой чувствительностью.

Уже упоминалась взаимосвязь ЛА с наличием аффективных нарушений. Более чем у 80% пожилых больных с депрессией, начавшейся в позднем возрасте, при отсутствии клинических признаков цереброваскулярного заболевания выявляется ЛА. Это предопределяет более частую встречаемость депрессии при ДЭП по сравнению с болезнью Альцгеймера, имеющими аналогичную степень когнитивных расстройств.

Показана связь обширности ЛА, особенно в передних отделах мозга, с нарушением равновесия и ходьбы и склонностью к падениям. Клиническим коррелятом стволового ЛА может быть головокружение. В целом, обширный ЛА – неблагоприятный прогностический признак, свидетельствующий о быстром развитии инвалидизации, повышенном риске инсульта и летального исхода.

Патогенез клинических проявлений при лейкоэнцефалопатии

В виду более неблагоприятных условий кровоснабжения подкорковое и перивентрикулярное белое вещество полушарий головного мозга при ДЭП может страдать в большей степени, чем серое вещество мозга. Соответственно, наиболее универсальный механизм развития симптомов ДЭП – разобщение корковых (прежде всего лобных) и подкорковых структур за счет повреждения проводящих путей в белом веществе мозга. Возникающая при этом дисфункция параллельных лобно-подкорковых кругов, которые обеспечивают как двигательные, так и психические функции, может быть непосредственной причиной основных клинических проявлений ДЭП. При этом в наибольшей степени страдает функция лобных долей, прежде всего, префронтальных отделов, состоящая в программировании и планировании деятельности – в выстраивании ее временного контекста и функционировании внутренней операционной системы, отслеживающей и отбирающей среди нескольких возможных программ наиболее подходящую в данных условиях, тормозя все конкурирующие программы.

Хотя имеется определенный параллелизм в изменении как когнитивных, так и двигательных функций, четкой корреляции между степенью двигательных и когнитивных расстройств не выявляется. Это соответствует результатам нейрофизиологических исследований, показавших, что для обслуживания когнитивных и двигательных функций существуют отдельные, хотя и параллельные, нейронные круги, объединяющие кору и базальные ганглии [28]. Это же подтверждается и особенностью локализации лакун в различных группах больных с ДЭП: нарушение двигательных функций в большей степени сопряжено с поражением скорлупы и бледного шара, тогда как поражение хвостатого ядра, передних отделов таламуса, глубинных отделов лобных долей ассоциировалось с нарушением когнитивных функций [3, 11].

Следует подчеркнуть частое сочетание ЛА и множественных лакунарных инфарктов, имеющих единые патогенетические механизмы, близкие патоморфологические изменения, сходные клинические проявления. При этом в литературе имеются разногласия относительно того, какой из этих двух типов поражения в большей степени «ответственен» за развитие деменции. Если в целом общая распространенность ЛА относительно слабо коррелирует с выраженностью когнитивных расстройств, то в группе больных с наличием лакунарных инфарктов такая корреляция была более значительной. В группе больных с ЛА выраженность когнитивных расстройств также была выше среди тех из них, кто имел 2 и более лакунарных инфарктов [7, 25].

Терапевтические аспекты

Основными направлениями патогенетического лечения лейкоэнцефалопатии могут быть:

- коррекция основных сосудистых факторов риска;
- коррекция эндотелиальной дисфункции;
- предупреждение повторных ишемических эпизодов;
- стимуляция репаративных процессов;
- коррекция нейромедиаторной недостаточности [10, 19, 31].

Ключевое значение имеет адекватная гипотензивная терапия. В исследовании PROGRESS показано, что у больных, перенесших инсульт, снижение артериального давления с помощью ингибитора АПФ периндоприла в качестве монотерапии или в комби-

нации с диуретиком индапамидом сдерживает распространение ЛА. Вместе с тем, следует учитывать, что чрезмерное снижение АД и его колебания могут способствовать увеличению распространенности ЛА. Поэтому при проведении гипотензивной терапии предпочтение следует отдавать гипотензивным препаратам, обеспечивающим наиболее низкую вариабельность АД (антагонисты кальция длительно действия, ингибиторы АПФ или блокаторы ангиотензиновых рецепторов) [20, 24, 31].

Применение статинов способствует нормализации уровня липидов в крови, замедляет развитие атеросклеротического стеноза крупных мозговых артерий, предупреждает прогрессирование ишемической болезни сердца и, возможно, улучшает функцию эндотелия, препятствует воспалительным изменениям и отложению амилоида в веществе мозга. В плацебо-контролируемых исследованиях показано, что на фоне применения статинов замедляется дальнейшее увеличение выраженности поражения белого вещества у пациентов с исходно более тяжелым (но не легким) ЛА (более четкий эффект был отмечен при сопутствующем стенозе средней мозговой артерии). Вместе с тем, чрезмерное снижение уровня холестерина чревато повышением риска внутримозговых кровоизлияний и общей смертности. Важное значение имеют также адекватная коррекция сахарного диабета, метаболического синдрома, поддержание физической активности [31].

У пациентов, перенесших инсульт или ТИА, а также имеющих выраженный атеросклеротический стеноз магистральных артерий головы или сосудистые очаги при КТ или МРТ, целесообразен длительный прием антиагрегантов (например, аспирина в дозе 50–75 мг один раз в день). Применение антиагрегантов и статинов у пациентов с поражением малых мозговых артерий в той же мере снижает риск повторных ишемических эпизодов, что и при атеросклеротическом повреждении крупных артерий. Вместе с тем, у больных с ЛА, учитывая склонность к внутримозговому кровоизлиянию, необходима осторожность при назначении антиагрегантов и антикоагулянтов. Следует отметить отсутствие доказательств влияния антиагрегантов на распространенность ЛА или темп когнитивного снижения [28].

При проведении внутривенного тромболитического лечения ишемического инсульта риск геморрагической трансформации инфаркта у пациентов с умеренно выраженным ЛА повышен на 10%. При проведении каротидной эндартерэктомии риск неблагоприятного исхода (смерть, инсульт) у пациентов с распространенным ЛА был в 3 раза выше, чем у пациентов без ЛА. Таким образом, наличие ЛА следует принимать во внимание при планировании ангиохирургического вмешательства [31].

Как одну из наиболее перспективных мишеней для терапевтического воздействия при ДЭП можно рассматривать эндотелиальную дисфункцию и реактивность мозговых сосудов. На настоящий момент показано, что статины, ингибиторы АПФ, некоторые холиномиметики способны повышать реактивность малых сосудов и улучшать перфузию мозга, однако имеет ли этот эффект клиническое значение, остается неясным. Антиоксиданты, потенциально также могут увеличивать функциональную гиперемию, способствуя сопряжению нейронов и сосудов, однако этот эффект не доказан ни в эксперименте, ни в клинике. Повышенный уровень гомоцистеина в крови также сопряжен с повышенным риском цереброваскулярной патологии, что может быть опосредовано нарушением функ-

ции эндотелия. Однако снижение уровня гомоцистеина с помощью фолиевой кислоты (2–3 мг/сут), витаминов B₆ (20–30 мг/сут) и B₁₂ (200–500 мкг/сут) не привело, по данным контролируемых исследований, к уменьшению риска инсульта, исключение составляет исследование VITATOPS, в котором позитивный эффект коррекции гипергомоцистеинемии удалось показать именно в подгруппе пациентов с поражением мелких мозговых сосудов. Тем не менее, влияние коррекции гипергомоцистеинемии на распространенность ЛА и прогрессирование когнитивного дефицита остается не доказанным [16, 31]. Улучшение кровообращения в системе мелких мозговых сосудов может быть обеспечено также мерами, направленными на уменьшение вязкости крови и улучшение венозного оттока. Необходима адекватная коррекция сопутствующей соматической патологии, в частности сердечной и дыхательной недостаточности, гипотиреоза и т.д. [18].

Учитывая роль поражения холинергических путей в развитии когнитивного дефицита при поражении белого вещества, целесообразно применение холиномиметиков, прежде всего ингибиторов холинэстеразы [17]. В одном из исследований галантамина было показано, что применение этого препарата у пациентов с обширным ЛА приводит к уменьшению когнитивного дефицита [15]. Холиномиметики могут также положительно влиять и на состояние прогениторных клеток и процессы неонейрогенеза. Важное значение имеет коррекция аффективных нарушений, в первую очередь депрессии, оказывающей негативное влияние на субъективное состояние пациентов и качество жизни. Препаратами выбора при лечении сосудистой депрессии являются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) [19]. В некоторых случаях лобной дисбазии возможен умеренный положительный эффект дофаминомиметиков (например, малых доз леводопы), норадренергических средств, препаратов амантадина [9]. Тем не менее, ограниченная эффективность средств с преимущественно симптоматическим действием заставляет искать иные подходы к терапии.

Церебролизин: возможные точки приложения при ДЭП

Церебролизин относится к средствам с нейротрофическим действием, эффект которых аналогичен действию эндогенных нейротрофических факторов. Первые публикации о клиническом применении гидролизатов из мозговой ткани при нарколепсии и гипергликемической коме относятся к 1954–1956 гг. В 1975 году проведены фармакологические исследования биодоступности и первые клинические испытания препарата, позволившие предположить у него нейропротекторные свойства [29].

В серии экспериментальных работ с 1990 по 2006 годы подтверждены нейротрофические эффекты препарата, его способность проникать через гематоэнцефалический барьер, раскрыты некоторые молекулярные механизмы его действия. В исследованиях *in vitro* показано, что препарат повышает выживаемость и поддерживает структурную целостность нейронов [27, 29]. Улучшению состояния больных ДЭП могут способствовать отмеченные в эксперименте активирующее влияние церебролизина на клетки-предшественники нейронов и процессы нейрогенеза, дифференцировку олигодендробластов в олигодендроциты, а также способность предотвращать дегенерацию холинергических нейронов.

Учитывая, что, по крайней мере, у части больных с ДЭП, развитие когнитивных нарушений связано с нарушением метаболизма β -амилоида, в механизме действия церебролизина представляется особенно важным его способность влиять на амилоидогенез, которая показана в эксперименте на трансгенных мышах с гиперэкспрессией белка-предшественника амилоида. На этой экспериментальной модели было показано, что церебролизин уменьшает отложение амилоида и, что особенно существенно, снижает размер амилоидных бляшек в лобной коре и гиппокампе, что коррелировало с уменьшением поведенческих нарушений у экспериментальных животных [13]. Молекулярный механизм действия церебролизина может быть связан с модуляцией киназ GSK3 β и CDK5 и тем самым с уменьшением фосфорилирования белка-предшественника амилоида и продукции бета-амилоидного пептида. В эксперименте показано, что церебролизин может также ослаблять спровоцированные ишемией воспалительные процессы в мозге, тормозя активацию микроглии и высвобождение интерлейкина [14]. В клиническом исследовании на фоне применения церебролизина отмечено снижение уровня в крови воспалительных биомаркеров.

В серии контролируемых испытаний показан клинический эффект препарата при БА и сосудистой патологии мозга. Так, M. Panisset и соавт. (2002) в двойном слепом плацебо-контролируемом 28-недельном исследовании было показали, что церебролизин в дозе 30 мл, вводимой в/в капельно в течение 20 дней, достоверно (по сравнению с плацебо) улучшает как когнитивный, так и функциональный статус пациентов с умеренной и легкой болезнью Альцгеймера, причем после курса лечения данный эффект стабильно сохраняется, по крайней мере, в течение 3 мес [27]. В некоторых исследованиях была показана способность церебролизина уменьшать выраженность поведенческих нарушений у больных дегенеративной деменцией. Н.Н. Яхно и соавт. (1996) в рамках открытого исследования показали, что проведение аналогичного курса лечения церебролизином у пациентов с различными вариантами сосудистого повреждения мозга приводит к достоверному улучшению когнитивных, поведенческих и двигательных функций, а также нормализации биоэлектрической активности головного мозга [12]. Анализ нейропсихологических и двигательных изменений, произошедших на фоне лечения церебролизином, показал, что положительное действие препарата может быть связано с влиянием фронто-стриарных и/или таламо-кортикальных связей. Эффективность церебролизина при сосудистой деменции была недавно подтверждена в крупном плацебо-контролируемом 24-недельном исследовании, показавшем достоверное улучшение как когнитивных, так и функциональных показателей, а также благоприятное общее клиническое впечатление [29].

У больных ДЭП перспективна комбинация церебролизина с другими средствами, улучшающими когнитивные функции: в крупном рандомизированном 28-недельном исследовании церебролизина, донепезила и их комбинации показано, что эффективность комбинации может быть выше, чем эффективность каждого из этих препаратов в отдельности [13]. Условиями эффективности церебролизина могут быть: возможно более раннее начало лечения, адекватная разовая доза (в большинстве исследований эффективность церебролизина показана в разовой дозе не ниже 10 мл), введение путем

внутривенной инфузии, адекватная длительность курса (не менее 20 инфузий на курс), повторение курса лечения (с интервалами в 3–6 мес), комбинация с препаратами с иным механизмом действия, активные реабилитирующие мероприятия, коррекция сопутствующих аффективных нарушений, прежде всего депрессии. Во всех исследованиях отмечена хорошая переносимость церебролизина. К относительно частым нежелательным явлениям относятся головокружение, головная боль, потоотделение, тошнота, инсомния, анорексия, возбуждение, психотические нарушения, однако они крайне редко достигают выраженности, требующей отмены препарата.

Литература

1. Верещагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. М.: Медицина, 1997; 287.
2. Дамулин И.В. Сосудистая деменция. Неврол. журн. 1999; 4: 4–11.
3. Левин О.С. Клинико-магнитнорезонансно-томографическое исследование дисциркуляторной энцефалопатии с когнитивными нарушениями. Дисс. канд. мед наук. М.: 1996.
4. Левин О.С. Дисциркуляторная энцефалопатия: современные представления о механизмах развития и лечении. Consilium medicum. 2007; 8: 72–79.
5. Левин О.С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике. М.: Медпресс-информ, 2009; 255.
6. Левин О.С., Дамулин И.В. Диффузные изменения белого вещества и проблема сосудистой деменции. Достижения в нейрогерии. Под ред. Н.Н.Яхно, И.В.Дамулина. М.: ММА, 1995; 189–228.
7. Левин О.С., Юнищенко Н.А. Диагностика и лечение когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии. Consilium medicum. 2007; 8: 47–53.
8. Сосудистые заболевания нервной системы. Е.В.Шмидт (ред.). М.: Медицина, 1975; 663.
9. Штульман Д.Р., Левин О.С. Неврология. Справочник практического врача. М.: Медпресс-информ, 2008; 6-е изд: 1080.
10. Яхно Н.Н., Дамулин И.В., Захаров В.В. Дисциркуляторная энцефалопатия. М.: 2000; 32.
11. Яхно Н.Н., Левин О.С., Дамулин И.В. Сопоставление клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Когнитивные нарушения. Неврологический журнал. 2001; 3: 10–18.
12. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Дамулин И.В., Левин О.С., Елкин М.Н. Опыт применения высоких доз церебролизина при сосудистой деменции. Терапевтический архив. 1996; 10: 65–69.
13. Alvarez X. A., Cacabelos R., Sampedro C. et al. Efficacy and safety of Cerebrolysin in moderate to moderately severe Alzheimer disease. European Journal of Neurology. 2011; 18: 59–68.
14. Alvarez X. A., Cacabelos R., Sampedro C. et al. Combination treatment in Alzheimer disease. Current Alzheimer research. 2011; 8: 583–591.
15. Baor K.J., Boettger M.K., Seidler N. et al. Influence of Galantamine on Vasomotor Reactivity in Alzheimer's Disease and Vascular Dementia Due to Cerebral Microangiopathy. Stroke. 2007; 38: 3186–3192.
16. Benarroch E. Neurovascular unit dysfunction. Neurology. 2007; 68: 1730–1732.
17. Bohnen N.I., Mueller M.L., Kuwabara H. et al. Age-associated leukoaraiosis and cortical cholinergic deafferentation. Neurology. 2009; 72: 1411–1416.
18. Bowler J.V., Hachinski V. The concept of vascular cognitive impairment / In T.Erkinjuntti, S.Gauthier (eds). Vascular cognitive impairment. Martin Dunitz, 2002; 9–26.
19. Court J.A., Perry E.K., Kalaria R.N. Neurotransmitter changes in vascular dementia. J.O'Brien et al (eds). Cerebrovascular disease, cognitive impairment and dementia. London. Martin Dunitz, 2004; 133–152.
20. Dufouil C., Chalmers C., Coskun O. et al. Effects of blood pressure lowering on cerebral white matter hyperintensities in patients with stroke. The PROGRESS (Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study) magnetic resonance imaging substudy. Circulation. 2005; 112: 1644–1650.
21. Farrall A.J., Wardlaw J.M. Blood-brain barrier: Ageing and microvascular disease – systematic review and meta-analysis. Neurobiology of Aging. 2009; 30: 337–352.
22. Girouard H., Iadecola C. Neurovascular coupling in the normal brain and in hypertension. Stroke and Alzheimer disease. J.Appl.Physiol. 2006; 100: 328–335.
23. Kalaria R.N. Diabetes, microvascular pathology and Alzheimer disease. Nature Rev. Neurology. 2009; 5: 305–306.
24. McGuinness B., Todd S., Passmore A., Bullock R. Systematic review: blood pressure lowering in patients without prior cerebrovascular disease for prevention of cognitive impairment and dementia. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2008; 79: 4–5.
25. Mok V.C., Lam W.W., Fan Y.H. et al. Effects of statins on the progression of cerebral white matter lesion. J. Neurol. 2009; 256: 750–757.
26. O'Brien J.T., Erkinjuntti T., Reisberg B. et al. Vascular cognitive impairment. Lancet Neurology. 2003; 2: 89–98.
27. Panisset M., Gauthier S., Moessler H. et al. Cerebrolysin in Alzheimer's disease: a randomized double-blind placebo-controlled trial with a neurotrophic agent. J. Neural. Trans. 2002; 109: 1089–1104.
28. Pantoni L., Poggesi A., Inzitari D. The relation between white matter lesions and cognition. Curr. opin. Neurol. 2007; 20: 390–397.
29. Plosker G.L., Gauthier S. Cerebrolysin. A review of its use in dementia. Drug Aging. 2009; 26: 803–915.
30. Roman G.C., Erkinjuntti T., Wallin A. et al. Subcortical ischemic vascular dementia. Lancet. Neurology. 2002; 1: 426–436.
31. Pantoni L. Cerebral small vessel disease. Lancet. Neurology. 2010; 9: 689–701.
32. Steffens D.C., Taylor W.D., Krishnan K.R.R. Progression of subcortical ischemic disease from vascular depression to vascular dementia. Am. J. Psychiatry. 2003; 160: 1751–1756.
33. Thompson C.S., Hakim A.M. Living beyond our physiological means. Stroke. 2009; 40: 322–330.
34. Wardlaw J.M. Blood-brain barrier and cerebral small disease. J. Neurol. Sci. 2010; 299: 66–71.