

Актуальные вопросы патофизиологии субкортикальной ишемической сосудистой деменции

Сосудистая деменция (СД) развивается на фоне цереброваскулярных заболеваний и является результатом повреждения структур головного мозга, отвечающих за когнитивные функции. Впервые концепция СД была предложена в XIX веке – когда главной причиной сенильной деменции считалась атрофия головного мозга, обусловленная артериосклерозом. В XX столетии после открытия болезни Альцгеймера (БА) – наиболее распространенной причины деменции – актуальность СД несколько снизилась. Однако в последние годы интерес к СД значительно возрос в связи с появлением все большего количества новых данных о том, что сосудистые нарушения существенно влияют на развитие деменции как самостоятельно, так и совместно с патогенетическими механизмами БА.

С появлением новых доказательств о роли сосудистой патологии в когнитивной дисфункции концепция СД эволюционировала в концепцию сосудистого когнитивного расстройства (СКР), включающего не только СД, но и БА с цереброваскулярной патологией (ЦВП), – смешанную деменцию (СмД) и СКР без деменции. Таким образом, СКР является более широким понятием, охватывающим все состояния с когнитивными нарушениями, связанными с ЦВП.

Примерно у трети пациентов с БА наблюдаются признаки сосудистой патологии, а у двух третей больных с ЦВП в головном мозге уже имеются начальные проявления БА. Субкортикальная ишемическая сосудистая деменция (СИСД) – одна из разновидностей СД, в основе которой может лежать как сосудистая, так и БА-ассоциированная патология головного мозга. СИСД развивается вследствие стеноза и окклюзии малых сосудов. Особый интерес к СИСД обусловлен относительно медленным прогрессированием симптомов и клинических проявлений заболевания, часто затрудняющим дифференциальную диагностику БА.

Выделяют 6 типов СД:

- 1) мультиинфарктная деменция;
- 2) деменция в результате инфаркта в стратегической зоне;
- 3) геморрагическая деменция;
- 4) смешанная деменция;
- 5) СИСД;
- 6) другие формы сосудистой деменции.

Первые три типа СД развиваются относительно быстро, поскольку они являются следствием острых цереброваскулярных заболеваний. При таких СД наблюдаются специфические кортикальные и субкортикальные симптомы в зависимости от локализации поражения. Когнитивные нарушения при СИСД вначале малозаметны и развиваются медленно, демонстрируя сходство с БА.

Патофизиология СИСД

СИСД обусловлена обширными ишемическими изменениями в белом веществе или множественными лакунарными инфарктами в субкортикальных структурах. Преимущественная артериосклеротическая лейкоэнцефалопатия в белом веществе описывается как болезнь Бинсвангера. Этот тип ишемических изменений в головном мозге формируется вследствие обширных незавершенных инфарктов или гипоперфузии белого вещества как результат критического стеноза кортикотомедулярных артерий. Наличие очагов в белом веществе свидетельствует о дегенерации миелиновой оболочки аксонов и дегенерации

олигодендроцитов при отсутствии глобального инфаркта или кистозного фиброза. Лакунарные инфаркты являются окклюзиями перфорирующих артерий в субкортикальных структурах, включая таламус, базальные ганглии, внутреннюю и наружную капсулы. Потенциальными механизмами, лежащими в основе стеноокклюзии малых сосудов, являются повышенное сопротивление кровотоку, сниженная ауторегуляция, нарушение целостности гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), эндотелиальная дисфункция и дилатация периваскулярных пространств. Нарушение целостности префронтально-субкортикальных путей вследствие накопления очагов в белом веществе и лакунарных инфарктов в итоге приводит к снижению когнитивной функции при СИСД. Считается, что при СмД, имеющей сосудистые и БА-ассоциированные механизмы патогенеза, вышеописанные изменения мозгового кровообращения влияют на развитие деменции как непосредственно, так и путем синергического взаимодействия с альцгеймеровской патологией в головном мозге. В то же время у пациентов с СИСД часто обнаруживаются изменения, свойственные БА, такие как холинергический дефицит и накопление β -амилоидных бляшек, которые могут усугублять церебральную ишемию.

Клинические проявления СИСД

Помимо когнитивных нарушений, у пациентов с СИСД нередко наблюдается постепенное развитие неврологического дефицита, проявляющегося гемипарезом, дисфагией, дизартрией, псевдобульбарным параличом, эмоциональной лабильностью, недержанием мочи и паркинсоническими симптомами (семенящей походкой). Кроме того, в случае прямого или опосредованного поражения префронтально-субкортикальных путей могут появляться отклонения в поведении, включая импульсивность и акинетический мутизм. Поскольку поведенческие изменения обычно развиваются на поздних стадиях БА, раннее проявление этих симптомов может свидетельствовать в пользу диагноза СИСД, особенно при их постепенном появлении. Нейропсихологические тесты уже на ранних стадиях СИСД определяют нарушения внимания, исполнительной функции, выполнение сменных заданий и плавность речи. В то же время больные БА начиная со стадии клинических проявлений заболевания демонстрируют более выраженные затруднения с называнием предметов, памятью и визуально-пространственным восприятием.

При визуализации головного мозга у пациентов с СИСД выявляются

двусторонние дефекты перфузии в ядрах подушки таламуса, хвостом ядра и различных зонах коры, включая поясную, верхнюю височную и подмозолистую извилины, а также лобные доли. Эти наблюдения свидетельствуют о нарушении целостности фронтосубкортикальных путей у таких больных.

Биомаркеры СИСД

В исследовании Vjerke и соавт. (2009) сравнивали исходные уровни биомаркеров в спинномозговой жидкости (СМЖ) в четырех группах пациентов: с легким когнитивным расстройством (ЛКР), в дальнейшем трансформировавшимся в БА (ЛКР-БА), смешанную деменцию (ЛКР-СмД) или СИСД (ЛКР-СИСД), и стабильным ЛКР (ЛКР-ЛКР). Оказалось, что уровни β -амилоида в СМЖ были выше, а общий уровень тау-протеина и концентрация его фосфорилированной формы – ниже в группе ЛКР-СИСД по сравнению с группой ЛКР-БА. При этом уровни данных биомаркеров у пациентов группы ЛКР-СД занимали промежуточное положение между соответствующими показателями в группах ЛКР-СИСД и ЛКР-БА. Интересно, что концентрации биомаркеров в СМЖ в группе ЛКР-СИСД были ближе к показателям в группе ЛКР-ЛКР и в контрольной группе здоровых пациентов. Промежуточные значения β -амилоида и тау-протеина в СМЖ в группе ЛКР-СИСД по сравнению с группой СмД-БА и контрольной группой, вероятно, указывают на общность патогенетических механизмов СИСД и БА.

Поврежденный ГЭБ является источником утечки альбумина, что может повышать концентрацию белка в СМЖ. У пациентов с СИСД целостность ГЭБ нарушается, поэтому повышенные уровни альбумина в СМЖ могут служить дополнительным критерием в пользу СИСД.

Металлопротеиназы являются маркерами нейровоспаления, так как они повреждают базальную мембрану и плотные межклеточные соединения в кровеносных сосудах, а также разрушают миелин. По сравнению с БА у пациентов с СКР наблюдаются более высокие уровни металлопротеиназы-9 в СМЖ.

Еще одним маркером поражения белого вещества является нейрофиламент, функционирующий как цитоскелет в крупных миелинизированных аксонах. Установлено, что у пациентов с СИСД концентрация легкой субъединицы нейрофиламента повышена.

Лечение СИСД

Стратегии терапии СИСД включают замедление прогрессирования патологии

малых сосудов и улучшение клинических симптомов.

Микроинфаркты являются значимым и независимым предиктором атрофии головного мозга и когнитивных нарушений. Следовательно, в качестве вторичной профилактики могут быть назначены антиагрегантные препараты. В то же время эффективность антиагрегантной терапии в первичной профилактике СКР не доказана.

У пациентов с СИСД имеет место холинергический дефицит. Поэтому для коррекции когнитивных нарушений у таких пациентов целесообразно применять ингибиторы холинэстеразы. Антидепрессанты, в частности селективные ингибиторы обратного захвата, также могут использоваться для ведения больных с депрессией, атипические нейрелептики – для селективной коррекции поведенческих изменений, включая агитацию и агрессию.

Рациональным подходом к профилактике БА и СКР, включая СИСД, является модификация факторов сердечно-сосудистого риска. К основным модифицируемым факторам относятся артериальная гипертензия, сахарный диабет и гиперхолестеринемия. Кроме того, пациентам с СИСД следует рекомендовать изменение образа жизни, включая обучение, рациональное питание, повышение физической активности, умеренное употребление алкоголя, отказ от курения, нормализацию массы тела, а также предоставить социальную поддержку.

Выводы

СД является гетерогенным заболеванием, включающим различные патологические состояния. СИСД – относительно гомогенная СД, похожая на БА вследствие медленно развивающегося снижения когнитивной функции. Детальный сбор анамнеза и использование нейрокогнитивного тестирования помогут выявить ранние симптомы фронтальных исполнительных дисфункций, изменения в поведении и настроении. Нейровизуализирующие исследования и определение биомаркеров в СМЖ также помогают в дифференциальной диагностике СИСД и других форм деменции. Правильный и ранний диагноз, установленный с учетом анамнеза, неврологических симптомов, структурных и/или функциональных изменений и биомаркеров, позволит клиницистам выбрать оптимальную стратегию ведения в отношении вторичной профилактики инсульта и симптоматической терапии СИСД. В свою очередь, лучшее понимание патофизиологии СИСД, а также разработка и валидация новых биомаркеров сделают диагностику и лечение этого заболевания более надежными и эффективными.

Список литературы находится в редакции. Статья печатается в сокращении.

Roh J.H., Lee J.H. Recent updates on subcortical ischemic vascular dementia. J Stroke. 2014 Jan; 16 (1): 18-26.

Перевод с англ. **Алексея Терещенко**

