

## СОСУДИСТЫЕ КОГНИТИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА: ОТ ПАТОГЕНЕЗА К ЛЕЧЕНИЮ

**О. Ткачёва**, доктор медицинских наук, профессор,  
**Н. Рунихина**, доктор медицинских наук, профессор,  
**М. Чердак**, кандидат медицинских наук  
ОСП Российский геронтологический научно-клинический  
центр РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва  
**E-mail:** maria.cherdak@yandex.ru

*Термином «сосудистые когнитивные расстройства» (СКР) обозначают деменцию и недементные когнитивные расстройства, патогенетически связанные с поражением сосудов головного мозга. Рассмотрены этиология, патогенез, критерии инструментальной и клинической диагностики, а также лечение СКР. Отдельно обсуждается взаимосвязь СКР с нейродегенеративными заболеваниями.*

**Ключевые слова:** геронтология, цереброваскулярные заболевания, сосудистые когнитивные расстройства, болезнь Альцгеймера.

Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) занимают во всем мире важное место в структуре смертности и инвалидизации. В последние 20 лет для точного и корректного описания клинической выраженности поражения головного мозга при ЦВЗ была предложена концепция сосудистых когнитивных расстройств (СКР), акцентирующая внимание клиницистов на объективных проявлениях когнитивных расстройств (КР), ассоциированных с сосудистыми факторами. Понятие СКР объединяет деменцию и недементные КР (деменция диагностируется менее чем у половины пациентов с СКР) [1].

Ввиду того, что сосудистая деменция считается потенциально предотвратимой, своевременная диагностика КР на додементной стадии позволяет как можно раньше начать адекватную превентивную терапию. Патоморфологическими исследованиями установлено, что характерные изменения вещества головного мозга, связанные с поражением микроциркуляторного русла, выявляются как минимум у 1/3 лиц пожилого возраста, что косвенно свидетельствует о распространенности среди них хронических форм ЦВЗ.

Впрочем постановка диагноза представляет собой определенную проблему, связанную с тем, что наличие у пациента жалоб или клинических признаков КР и сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний не свидетельствует о причинно-следственной связи между ними. Поэтому требуется взвешенный, комплексный, индивидуальный подход к каждому больному.

### ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Термином «СКР» обозначают группу патоморфологически и патогенетически гетерогенных синдромов, которые объединяет связь КР с цереброваскулярной патологией [2]. Среди основных факторов риска (ФР) развития СКР главные — артериальная гипертензия (АГ), атеросклероз сосудов головного мозга, мерцательная аритмия и предшествующий

инфаркт миокарда или инсульт, курение и тяжелое злоупотребление алкоголем, сахарный диабет, определенные демографические показатели (пожилой возраст, мужской пол). Реже СКР вызывают церебральная ангиопатия, ассоциированная с системными васкулитами, амилоидозом, наследственным поражением малых сосудов головного мозга, гипергомоцистеинемией, дефицитом витамина В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты [3].

Морфологическим субстратом сосудистой деменции могут быть очаговые, многоочаговые или диффузные поражения серого и белого вещества головного мозга. Ранее предполагалось, что одной из наиболее важных причин развития СКР является острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК). Показано, что те или иные КР имеются у 35–96% пациентов, перенесших инсульт, и у 6–32% из них КР достигают степени деменции [4, 5].

В последнее время все большее значение придают безынсультному варианту СКР, ассоциированному с поражением сосудов, кровоснабжающих подкорковые отделы вещества головного мозга (так называемая субкортикальная артериосклеротическая энцефалопатия — САЭ). В патогенезе САЭ выделяют несколько ключевых механизмов, главным из которых считают нарушение феномена функциональной гиперемии с опосредованным этим расстройством ауторегуляции соответствующих зон головного мозга, в основе которого лежат как дисфункция эндотелия малых церебральных сосудов, так и нарастающая ригидность артериальной стенки [6, 7]. Показано что артериальная ригидность служит независимым фактором патологических микроциркуляторных изменений, таких как церебральные микрокровоизлияния, асимптомные лакунарные инфаркты и диффузное изменение белого вещества головного мозга (лейкоэнцефалопатия), составляющих морфологическую основу САЭ.

Показатели жесткости артерий и толщины комплекса интима—медиа сонных артерий предложено использовать в качестве маркеров артериального старения и риска развития сосудистой деменции [8]. Важнейший ФР артериальной ригидности — АГ, которая способствует гипертрофии и ремоделированию сосудистой стенки, а также провоцирует развитие атеросклероза крупных сосудов и липогиалиноза мелких. Хроническая гипоперфузия мозга, возникающая вследствие перечисленных факторов, приводит к истощению механизмов компенсации и недостаточности энергетического обеспечения мозга. При этом вначале развиваются функциональные расстройства, которые в последующем сменяются необратимыми морфологическими изменениями в виде обширных зон неполных инфарктов в белом веществе мозга с демиелинизацией, утратой олигодендроцитов и аксонов [9]. Кроме того, как уже было сказано, патологические изменения малых сосудов могут способствовать множественным микрокровоизлияниям [10]. Еще одним фактором патогенеза СКР, связанным с патологией крупных сосудов, может считаться артерио-артериальная микроэмболизация с развитием корковых микроинфарктов (КМИ). КМИ предложено рассматривать в качестве одного из биомаркеров развития КР и деменции [10].

Гипоперфузия в тканях головного мозга способствует развитию реакций асептического воспаления, процессов окислительного стресса. Это, в свою очередь, приводит к повреждению фосфолипидных мембран, нарушению продукции факторов роста, повреждению ДНК, отложению бета-амилоида в нейронах и сосудистой стенке с повреждением

митохондрий, синапсов и запускает процессы, сходные с таковыми при болезни Альцгеймера (БА) [11].

Взаимосвязи сосудистых и нейродегенеративных заболеваний центральной нервной системы уделяется все больше внимания [5, 8, 12, 13]. Известно, что ФР развития СКР и БА во многом схожи (АГ, гиперлипидемия, сахарный диабет, генотип АПОЕ, повышенный уровень гомоцистеина и сердечная недостаточность). В их основе лежат общие патогенетические звенья, а у значительной части больных с хроническими ЦВЗ прогрессирующее ухудшение когнитивных функций ассоциировано с присоединением нейродегенеративного процесса, характерного для БА, с развитием смешанной деменции. Известно, что сосудистый процесс может приводить к экзакцербации или демаскированию нейродегенеративного процесса [5]. Присоединение к БА сосудистых нарушений более чем в 2 раза ускоряет ее прогрессирование [14]. Т. Matsui и соавт. показали, что «немые» инфаркты головного мозга отмечены почти у  $\frac{1}{3}$  пациентов с БА; ФР их развития являлись АГ и гипергомоцистеинемия [15]. Микрогеморрагии, ассоциированные с микроангиопатией, способствуют не только клинической манифестации БА, но и выраженным отклонениям от нормы нейрохимических биомаркеров нейродегенеративного процесса, что позволяет сделать вывод об их участии в патогенезе БА. В исследовании, посвященном пациентам, перенесшим ОНМК, в котором комплексно оценивали когнитивный статус, а также биохимические, генетические и нейровизуализационные биомаркеры БА и маркеры эндотелиальной дисфункции, показано, что изменения, характерные для сопутствующей БА, присутствовали у  $\geq \frac{1}{3}$  больных [5]. Для всех пациентов с КР в остром периоде инсульта были характерны разной степени выраженности признаки диффузного поражения глубоких отделов белого вещества головного мозга, что указывает на значимую роль в развитии КР хронических изменений вещества мозга, предшествовавших инсульту [5].

#### КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ

Профиль КР при САЭ отражает разобщение коры лобных долей и подкорковых образований, что согласуется с патоморфологическими изменениями, затрагивающими глубокие отделы белого вещества головного мозга. Для больных с подобным типом СКР типичны нарушения нейродинамики и исполнительных функций, которые сопровождаются неврологическими и нервно-психическими синдромами. Наибольшее значение сопутствующие некортикативные синдромы имеют при тяжелой энцефалопатии с развитием сосудистой деменции. У пациентов, перенесших ОНМК, дополнительная симптоматика определяется локализацией инфарктов головного мозга и их числом.

При диагностике СКР крайне важна оценка причинно-следственной связи между КР и сосудистыми нарушениями, для чего предложены следующие критерии [3, 16]:

А. Наличие одного из следующих клинических вариантов:

- временная связь между дебютом КР и эпизодами нарушения кровообращения; острое начало со ступенчатой или флюктуирующим течением заболевания, отражающим повторные эпизоды дисциркуляции; КР сохраняются >3 мес после очередного эпизода;
- для САЭ типичны выраженное снижение темпа психических процессов, нарушение внимания и (или) лобных (исполнительных) функций (при отсутствии ОНМК в анамнезе); дополнительно требуется наличие хотя бы одного из следующих признаков:

- раннее присоединение нарушений ходьбы (микробазия, семенящая, «намагниченная» походка, апраксия ходьбы), сопровождающихся нарушением равновесия и приводящих к частым неспровоцированным падениям;
- раннее присоединение тазовых нарушений в виде учащения мочеиспускания, императивных позывов, недержания мочи, которые не могут быть объяснены урологическими проблемами;
- личностные или эмоциональные нарушения: абулия, депрессия или выраженная эмоциональная лабильность.

В. Типичные выраженные нейровизуализационные изменения головного мозга (подтверждаемые данными магнитно-резонансной томографии – МРТ или компьютерной томографии – КТ; хотя бы один из следующих признаков или их сочетание):

- инфаркт головного мозга, связанный с поражением крупных сосудов (для умеренных КР может быть достаточно единичного очага, для тяжелых КР, соответствующих сосудистой мультиинфарктной деменции, требуется  $\geq 2$  очагов);
- единичный инфаркт стратегической зоны, как правило, в таламусе или подкорковых ганглиях (достаточно для тяжелых КР);
- множественные лакунарные инфаркты (>2), за исключением области ствола мозга; 1–2 лакунарных очага могут иметь клиническое значение при их «стратегическом» расположении или сочетании с распространенной диффузной лейкоэнцефалопатией;
- обширные сливные очаги поражения белого вещества;
- «стратегические» геморрагические очаги, а также очаги, соответствующие  $\geq 2$  внутримозговым кровоизлияниям.

Клиническая оценка СКР заключается в исследовании состояния когнитивных функций, для чего требуется нейропсихологическое тестирование. В целом подобное обследование должно выполняться всем пациентам пожилого возраста с наличием сосудистых ФР (гипертоническая болезнь, атеросклероз церебральных артерий, мерцательная аритмия, сахарный диабет и т.д.), особенно при наличии жалоб когнитивного характера (снижение памяти, повышенная утомляемость при умственных нагрузках). В то же время следует помнить, что по мере снижения критики к своему состоянию жалобы могут отсутствовать (при постинсультных КР жалобы когнитивного характера отсутствовали примерно у  $\frac{1}{3}$  пациентов, причем в большей степени это было характерно для лиц с большей выраженностью КР [5]). В рутинной практике врача-невролога целесообразно использование скрининговых шкал, позволяющих быстро оценить выраженность нарушений когнитивной сферы в условиях ограниченного времени. Учитывая клинические особенности СКР, при их диагностике предпочтительно использовать шкалы, предусматривающие оценку регуляторных функций и нейродинамики: МоСа-тест (Монреальская шкала оценки когнитивных функций), тест рисования часов, тест на речевую активность, батарея тестов для оценки лобной дисфункции.

Ввиду гетерогенности состояний, которые могут быть причиной СКР, даже при наличии типичных жалоб и клинической картины требуется тщательное обследование пациентов с исключением возможных сопутствующих заболеваний, часто встречающихся у лиц пожилого возраста и значимо

влияющих на состояние когнитивной сферы (нарушение функции щитовидной железы, анемия, дефицит витамина В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты, хроническая интоксикация, в том числе медикаментозная).

В соответствии с критериями диагностики СКР, нейро-визуализация играет важную роль в постановке диагноза. Отсутствие характерных признаков при проведении МРТ или минимальная выраженность изменений вещества мозга, не соответствующая клинической картине, позволяют исключить сосудистый генез КР. Сопутствующую БА у пациентов с СКР можно заподозрить уже в ходе нейропсихологического тестирования по наличию характерных нарушений речевой функции в виде снижения семантической беглости речи, элементов амнестической афазии в сочетании со зрительно-пространственными нарушениями, типичным мнестическим дефектом первичного «гиппокампального» типа, которые не могут быть объяснены локализацией зоны инфаркта головного мозга [3, 5].

### ЛЕЧЕНИЕ

Учитывая потенциально предотвратимый характер СКР, лечение пациентов с ЦВЗ должно быть многокомпонентным и направленным на коррекцию ФР развития СКР, способствующих поражению малых и крупных сосудов [1]. Следует предусмотреть контроль гиперхолестеринемии, гипергомоцистеинемии, свертываемости крови, уровня сахара крови и других дисметаболических нарушений, изменений сердечного ритма. Поскольку в формировании СКР ведущую роль играет АГ, ее коррекция имеет первостепенное значение. В то же время необходимо помнить, что антигипертензивные препараты не должны увеличивать суточную вариабельность АД, а его чрезмерное снижение у больных с обширным поражением белого вещества или двусторонними стенозами магистральных артерий головы может сопровождаться существенным ухудшением их состояния. При назначении терапии, влияющей на свертывающую систему крови, следует учитывать возможное наличие микрокровоизлияний, что ограничивает использование подобных препаратов. Чрезвычайно важно внедрение нелекарственных мер модификации образа жизни (отказ от курения и злоупотребления алкоголем, дозированная физическая нагрузка, поддержание социальной – физической и психической – активности, рациональное соотношение труда и отдыха, соблюдение здоровой диеты, коррекция нарушений ночного сна).

Для коррекции КР на стадии легких и умеренных СКР традиционно используют препараты, улучшающие трофику тканей мозга, способствующие оптимизации нейрометаболических процессов и работы микроциркуляторного русла. При легких или умеренных СКР эффективны препараты гинкго двулопастного и агонистов дофаминовых рецепторов [17]. Кроме того, в ограниченных по числу пациентов исследованиях нимодипина, ницерголина, цитиколина и фолиевой кислоты при САЭ выявлены их положительные эффекты даже у пациентов с сосудистой деменцией (эти данные нуждаются в проверке в широкомасштабных исследованиях) [18]. Однозначные международные клинические рекомендации по использованию метаболических и нейротрофических препаратов в комплексной терапии больных с СКР отсутствуют. Следует помнить о нежелательности полипрагмазии у лиц пожилого и старческого возраста ввиду опасности побочных эффектов и риска межлекарственных взаимодействий.

У пациентов с тяжелыми КР, достигающими степени деменции, целесообразно использование средств базовой специфической противодементной терапии, эффективных в отношении КР разной этиологии (сосудистой, нейродегенеративной) – ингибиторов антихолинэстеразы (ИАХЭ) и глутаматергических препаратов [19]. Действие ИАХЭ сводится к коррекции дефицита ацетилхолина, ассоциированного с поражением центральных холинергических структур. В экспериментальных работах с хронической гипоперфузией мозга установлена корреляция поражения холинергических структур мозга с выраженностью мнестических нарушений [20].

Глутаматергическая терапия предусматривает использование антагонистов NMDA-рецепторов – акатинол мемантина. Особенно важно то, что терапия акатинолом способствует уменьшению выраженности типичных для СКР клинических проявлений, включая нарушение концентрации внимания и нейродинамические расстройства [18, 19]. В то же время эффективность акатинол мемантина зависит от типа СКР и наиболее выражена у пациентов с САЭ. При выборе терапии следует также иметь в виду, что терапия акатинол мемантином, как правило, характеризуется меньшим числом побочных эффектов и лучше переносится пожилыми пациентами, чем лечение ИАХЭ. В ряде случаев оптимально использование комбинации препаратов обеих указанных групп. Свойства антагониста 5-НТЗ-серотониновых рецепторов, характерные для акатинола, при комбинированном лечении с использованием ИАХЭ могут способствовать уменьшению выраженности побочных желудочно-кишечных проявлений [21]. Кроме этого, как ИАХЭ, так и акатинол мемантин оказывают положительное влияние на выраженность эмоционально-поведенческих нарушений, включая депрессию и апатию [22].

### Литература

1. Hachinski V. Stroke: a global agenda (Victor and Clara Soriano Award Lecture) // J. Neurol. Sci. – 2009; 285: 1–4.
2. Jellinger K. Morphologic diagnosis of «vascular dementia» – a critical update. // J. Neurol. Sci. – 2008; 270: 1–12.
3. Sachdev P., Kalaria R., O'Brien J. et al. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement // Alz. Dis. Ass. Dis. – 2014; 28: 206–18.
4. Lim J., Kwon H. Risk of «silent stroke» in patients older than 60 years: risk assessment and clinical perspectives // Clin. Interv. Aging. – 2010; 5: 239–51.
5. Чердак М.А., Яхно Н.Н. Нейродегенеративные и сосудистые факторы развития постинсультных когнитивных расстройств // Неврол. журн. – 2012; 17 (5): 10–5.
6. Фоякин А.В., Гераскина Л.А. Артериальная ригидность, эндотелиальная функция и цереброваскулярные заболевания // Справочник поликлинического врача. – 2014; 4: 22–5.
7. van Sloten T., Stehouwer C. Carotid stiffness: a novel cerebrovascular disease risk factor // Pulse (Basel). – 2016; 4: 24–7.
8. Gorelick P., Scuteri A., Black S. et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association // Stroke. – 2011; 42 (9): 2672–713.
9. Farrall A., Wardlaw J. Blood-brain barrier: Ageing and microvascular disease – systematic review and meta-analysis // Neurobiol. Aging. – 2009; 30: 337–52.
10. Hilal S., Sicking E., Shaik M. Cortical cerebral microinfarcts on 3T MRI: A novel marker of cerebrovascular disease // Neurology. – 2016; 87 (15): 1583–90.
11. Daulatzai M. Cerebral hypoperfusion and glucose hypometabolism: Key pathophysiological modulators promote neurodegeneration, cognitive impairment, and Alzheimer's disease // J. Neurosci. Res. – 2016; 95 (4): 943–72.

12. Мхитарян Э.А., Преображенская И.С. Болезнь Альцгеймера и цереброваскулярные расстройства // Неврол. журн. – 2006; 11 (1): 31–6.

13. Чердак М.А., Успенская О.В. Сосудистая деменция // Неврол., нейропсихиат., психосомат. – 2010; 1: 30–6.

14. Мхитарян Э.А. Значение сосудистых церебральных нарушений при болезни Альцгеймера. Дис. ... канд. мед. наук / М., 2004.

15. Matsui T., Nemoto M., Maruyama M. Plasma homocysteine and risk of coexisting silent brain infarction in Alzheimer's disease // Neurodegener. Dis. – 2005; 2 (6): 299–304.

16. Harrison S., Tang E., Keage H. et al. A systematic review of the definitions of vascular cognitive impairment, no dementia in cohort studies // Dement. Geriatr. Cogn. Disord. – 2016; 42 (1–2): 69–79.

17. DeKosky S., Williamson J., Fitzpatrick A. et al. Ginkgo biloba for prevention of dementia. A randomized controlled trial // JAMA. – 2008; 300: 2253–62.

18. Baskys A., Hou A. Vascular dementia: pharmacological treatment approaches and perspectives // Clin. Interv. Aging. – 2007; 2 (3): 327–35.

19. Kavirajan H., Schneider L. Efficacy and adverse effects of cholinesterase inhibitors and memantine in vascular dementia: a meta-analysis of randomised controlled trials // Lancet Neurol. – 2007; 6 (9): 782–92.

20. Xi Y., Wang M., Zhang W. et al. Neuronal damage, central cholinergic dysfunction and oxidative damage correlate with cognitive deficits in rats with chronic cerebral hypoperfusion // Neurobiol. Learn. Mem. – 2014; 109: 7–19.

21. Rammes G., Rupprecht R., Ferrari U. The N-methyl-D-aspartate receptor channel blockers memantine, MRZ 2/579 and other amino-alkyl-cyclohexanes antagonise 5-HT(3) receptor currents in cultured HEK-293 and N1E-115 cell systems in a non-competitive manner // Neurosci. Lett. – 2001; 306: 81–4.

22. Вознесенская Т.Г. Эмоционально-аффективные и поведенческие нарушения при легких и умеренных когнитивных расстройствах. Опыт применения мемантина // Неврол. журн. – 2009; 14 (3): 49–55.

---

## **VASCULAR COGNITIVE IMPAIRMENT: FROM PATHOGENESIS TO TREATMENT**

*Professor O. Tkacheva, MD; Professor N. Runikhina, MD; M. Cherdak, Candidate of Medical Sciences*

*Russian Gerontology Research and Clinical Center, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow*

*The term vascular cognitive impairments (VCI) defines dementia and cognitive impairment no dementia, which are pathogenetically associated with cerebral vessel damage. The paper considers the etiology, pathogenesis, criteria for instrumental and clinical diagnosis, as well as VCI. The relationship between VCI and neurodegenerative diseases is discussed separately.*

**Key words:** gerontology, cerebrovascular diseases, vascular cognitive impairment, Alzheimer's disease.