

Хроническая ишемия головного мозга – от правильной диагностики к адекватной терапии

Профессор А.П. Рачин¹, к.м.н. С.Н. Выговская¹, к.м.н. М.Б. Нувахова¹, А.Ю. Дорогинина²

¹ФГБУ «Российский научный центр медицинской реабилитации и курортологии» Минздрава России, Москва

²ОГБУЗ «Городская клиническая больница №1», Смоленск

Для цитирования. А.П. Рачин, С.Н. Выговская, М.Б. Нувахова, А.Ю. Дорогинина. Хроническая ишемия головного мозга – от правильной диагностики к адекватной терапии // РМЖ. 2015. № 12. С. 694–698.

Хронические цереброваскулярные заболевания – состояния, с которыми наиболее часто приходится сталкиваться в повседневной практике врачей различных специальностей, поэтому научные исследования данной проблемы не теряют своей актуальности.

В нашей стране в настоящее время насчитывается более 3 млн больных хроническими цереброваскулярными болезнями, а за последние 10 лет распространенность данной патологии увеличилась в 2 раза. С учетом прогрессирующего старения населения эта проблема останется актуальной и в будущем, поэтому в настоящее время интенсивно изучаются актуальные вопросы патогенеза, диагностики и лечения вышеназванных заболеваний. Научные исследования последних лет более точно определили понятие хронической ишемии головного мозга (ХИМ), а изучение структурных основ позволило перейти от синдромологического термина «дисциркуляторная энцефалопатия» (ДЭП) к ряду нозологических форм, включаемых в данное понятие [1].

Хроническая цереброваскулярная недостаточность – один из наиболее распространенных синдромов в клинической неврологии, в т. ч. у лиц трудоспособного возраста. Существование ХИМ долгое время оставалось дискуссионным вопросом в зарубежной литературе. Ведущие мировые ангионеврологи, в частности В. Хачинский и др., еще в 1970–1980 гг. утверждали, что не может быть структурного повреждения головного мозга без инсульта. Однако развитие современных методов нейровизуализации доказало, что длительная некорригированная артериальная гипертензия (АГ) может приводить к диффузным изменениям глубинных отделов белого вещества головного мозга (так называемый лейкоареоз), который в настоящее время рассматривается как одна из нейровизуализационных составляющих ХИМ [2].

Разнообразные патологические состояния, лежащие в основе развития ХИМ, определяют формирование ангиоэнцефалопатии, которая проявляется различными нервно-психическими расстройствами, в зарубежной литературе нередко выделяемыми в качестве самостоятельных нозологических форм, например мультиинфарктная лейкоэнцефалопатия, болезнь Бинсвангера и др.

Длительное время в нашей стране для обозначения хронического цереброваскулярного заболевания применялся термин «дисциркуляторная энцефалопатия», под которым принято понимать хроническую прогрессирующую форму цереброваскулярной патологии, характеризующуюся развитием многоочагового или диффузного ишемического поражения головного мозга и проявляющуюся комплексом неврологических и нейропсихологических нарушений [3].

Число пациентов с явлениями ХИМ в нашей стране неуклонно растет. В основном, больные ХИМ – это пациенты амбулаторного этапа медицинской помощи, поход в поликлинику для которых несложен, и часто им выполняются комплексные диагнозы, где цереброваскулярная недостаточность не учитывается или стоит в разряде осложнений, что затрудняет получение объективных статистических данных.

Широкая распространенность концепции ДЭП среди практических неврологов в нашей стране и отсутствие четких критериев диагностики привели к явной гипердиагностике хронических цереброваскулярных заболеваний, особенно у пациентов пожилого возраста. Приходится признать, что истинная распространенность хронической прогрессирующей цереброваскулярной патологии остается неизвестной. Поскольку основным проявлением ДЭП является нарушение когнитивной функции, примерную оценку распространенности ДЭП можно сделать на основании проведенных в западных странах исследований распространенности сосудистых когнитивных расстройств. По данным различных исследователей, цереброваскулярные когнитивные нарушения выявляются у 5–22% пожилых лиц [4, 5]. При аутопсии те или иные сосудистые изменения, чаще всего микровазкулярной природы, обнаруживают примерно у трети пожилых людей. Таким образом, общая распространенность хронической цереброваскулярной патологии может составлять около трети пожилых лиц. Если представить всю палитру когнитивных нарушений (а не только деменцию), то цереброваскулярные заболевания, прежде всего ХИМ, могут быть их наиболее частой причиной, по крайней мере у пожилых.

В основе патоморфологических изменений у больных с ХИМ лежат многообразные факторы, такие как атеросклероз, АГ, их сочетание, изменение состояния позвоночника с компрессией позвоночных артерий, гормональные расстройства, ведущие к изменениям свертывающей системы крови, другие виды нарушений системы гемостаза и физико-химических свойств крови.

Наиболее частыми этиологическими факторами формирования клинических проявлений ХИМ являются атеросклеротические стенозирующие и окклюзирующие поражения магистральных артерий головы; ишемическая болезнь сердца с явлениями мерцательной аритмии и высоким риском микроэмболизации интрацеребральных сосудов, синдромами системной и церебральной гипоперфузии. Гипертоническая болезнь и симптоматическая АГ, например при почечной патологии, часто ведут к «срыву» центральной сосудистой ауторегуляции и кратковременным явлениям местного церебрального ангиоспазма, усиливающего ишемические повреждения клеток мозга при повышении АД, даже клинически бессимптомном.

Механизмы поражения мозговых структур при хронических цереброваскулярных заболеваниях всегда одинаковы, несмотря на видимое многообразие этиологических факторов, и заключаются в последовательном нарастании комплекса патобиохимических расстройств, обусловленных, с одной стороны, снижением уровня кислорода артериальной крови (гипоксемией), а с другой, воздействием интермедиаторов недоокисленного кислорода (оксидантный стресс).

В результате хронических нарушений церебральной перфузии и системного кровотока, микроциркуляции, а также гипоксемии у пациентов с ХИМ происходит формирование микролакунарных ишемических зон. Хроническая недостаточность кровоснабжения головного мозга вызывает изменения прежде всего в белом веществе с образованием очагов демиелинизации, поражением астро- и олигодендроглии, с компрессией микрокапилляров, что в дальнейшем приводит к формированию очагов апоптоза.

Характер и выраженность клинических нарушений при ХИМ зависят от локализации, объема пораженной ткани и количества очагов, при этом мнестические расстройства, как правило, не доминируют в клинической картине [Nachinski, 1994]. В подобной ситуации становится актуальным ранжирование стадий ХИМ в зависимости от выраженности патоморфологических изменений головного мозга.

В настоящее время выделяют **3 варианта темпа прогрессирования ХИМ:**

- быстрый темп – переход от 1-й до 3-й стадии ХИМ в сроки до 2 лет;
- средний темп – смена стадий ХИМ в сроки от 2 до 5 лет;
- медленный темп – смена стадий ХИМ более чем за 5 лет.

По мнению М.О. Brien (1994), быстрая динамика стадий при ХИМ определяется целым рядом факторов: объемом инфарктов, двусторонностью и симметричностью поражения головного мозга, локализацией мелких очагов в стратегических зонах, количеством очагов, степенью поражения белого вещества головного мозга и сосуществованием иной, не сосудистой патологии, в первую очередь болезни Альцгеймера. У большинства больных выявляется комбинация перечисленных выше факторов, а возникновение сосудистой деменции или сосудистого паркинсонизма обусловлено прежде всего достижением ими некоего «критического порога». В то же время М.О. Brien (1994) подчеркивает, что выраженность церебрального поражения в наибольшей степени, чем этиология сосудистого процесса, определяет возникновение сосудистой деменции. Однако возможности фармакотерапии в основном зависят от этиологии сосудистого поражения, а не от выраженности патоморфологических изменений [6].

Клиническая картина ХИМ характеризуется симптомокомплексом клинических неврологических, в т. ч. когнитивных и эмоциональных нарушений.

В зависимости от соотношения субъективных (жалоб) и объективных проявлений заболевания выделяют 3 стадии ХИМ – начальная, субкомпенсации и декомпенсации.

Начальная (1-я) стадия ХИМ характеризуется наличием жалоб на головные боли, головокружение, общую слабость, эмоциональную лабильность, нарушение сна, забывчивость и невнимательность. Для ранней диагностики когнитивных расстройств предложено выделять так называемые «легкие когнитивные нарушения», определяющиеся по следующим критериям: жалобы на

снижение памяти или умственной работоспособности, высказанные самостоятельно или при активном расспросе врача; легкие нарушения когнитивных функций преимущественно нейродинамического характера, выявленные при нейропсихологическом исследовании; отсутствие когнитивных нарушений по результатам скрининговых шкал. Пациент с 1-й стадией ХИМ способен себя обслуживать в обычных условиях, при этом у него возникают сложности только при повышенной эмоциональной или физической нагрузке. В то же время большинство исследователей считают, что выделение 1-й стадии заболевания нецелесообразно с точки зрения практической неврологии, т. к. под ее маской встречаются другие расстройства (головная боль напряжения, инсомния и др.), а выбор методов лечения носит симптоматический характер.

2-я стадия ХИМ – стадия субкомпенсации, характеризуется постепенным прогрессированием симптомов с изменениями личности – развитием апатии, депрессии со снижением круга интересов и присоединением основных неврологических синдромов (легкой пирамидной недостаточности, рефлексов орального автоматизма, координаторных и др. расстройств). При 2-й стадии больному с ХИМ требуется некоторая помощь в обычных (рутинных) условиях со стороны близкого окружения.

3-я стадия ХИМ – стадия декомпенсации, сопровождается яркими симптомами пирамидного, псевдобульбарного, дискоординаторного синдромов и проявляется в форме сосудистой деменции и паркинсонизма. 3-я стадия характеризуется тем, что из-за неврологического и/или когнитивного дефекта пациент, страдающий ХИМ, неспособен осуществлять простые рутинные функции; ему требуется постоянная помощь.

Для диагностики ХИМ целесообразно использовать соответствующие критерии [7]:

- 1) объективно выявляемые нейропсихологические и/или неврологические симптомы;
- 2) признаки цереброваскулярного заболевания, включающие факторы риска и/или инструментально подтвержденные признаки поражения мозговых сосудов (например, данные дуплексного сканирования) и/или вещества головного мозга (данные КТ/МРТ);
- 3) наличие причинно-следственной связи между сосудистым поражением мозга и клинической картиной заболевания;
- 4) отсутствие признаков других заболеваний, способных объяснить клиническую картину.

О.С. Левиным (2006) разработаны диагностические критерии различных стадий ДЭП (ХИМ) на основе данных нейровизуализации [8, 9], что позволяет более дифференцированно подойти к выделению той или иной стадии заболевания, ориентируясь не только на клиническую картину, но и патоморфологические изменения головного мозга (табл. 1).

Лечение ХИМ должно быть направлено на предупреждение дальнейшего прогрессирования заболевания и включать коррекцию АГ, гиперлипидемии, контроль уровня сахара в крови, лечение коморбидных соматических заболеваний, вазоактивную и нейропротективную терапию.

Терапия ХИМ должна основываться на определенных критериях, включающих понятия патогенетической и симптоматической терапии [10]. Для правильного определения патогенетической стратегии лечения следует учитывать: стадию заболевания; факторы риска и патогенетические аспекты развития цереброваскулярного заболевания; наличие сопутствующих заболеваний и соматических осложнений; возраст и пол пациентов;

необходимость восстановления количественных и качественных показателей мозгового кровотока и нормализации нарушенных функций [11]. В этой связи в комплексном лечении данной категории больных применяются следующие группы лекарственных препаратов: дезагреганты, антигипертензивные и гиполипидемические, нейропротекторы (**Церетон**), антиоксиданты (**Нейрокс**) и антигипоксанты и др.

К лекарственным препаратам, которые в сравнении с другими доказали свое преимущество в терапии ХИМ, особенно при наличии когнитивных нарушений, относится холина альфосцерат (**Церетон**) [11–15].

Холина альфосцерат (Церетон) – фосфолипид-составляющая субстанция клеточной мембраны в ЦНС, холинергический предшественник. Холина альфосцерат (ХАС) также обозначается как L-глицерофосфохолин (ГФХ), холин-глицерофосфат, холин-гидроксид, (R)-2,3-дигидроксипропилгидрогенфосфат, внутренняя соль. Таким образом, получаемый из соевого лецитина ХАС (ГФХ) является производной формой холина [16–21].

При поступлении в организм превращается в метаболически активную форму холина – фосфорилхолин, который обладает высокой способностью проникать через гематоэнцефалический барьер по сравнению с другими источниками холина. Фосфорилхолин обогащает холинергические синапсы, тем самым увеличивая синтез ацетилхолина – одного из основных медиаторов нервного возбуждения.

Кроме того, ХАС участвует в мембранном фосфолипидном и глицеролипидном синтезе, улучшая тем самым состояние клеточных мембран [22–25].

Предварительные результаты экспериментальных исследований ХАС продемонстрировали его способность уменьшать возрастные структурные изменения во фронтальной коре головного мозга и гиппокампе, а также нивелировать функциональные недостатки холинергической системы [26–28].

Таким образом, ХАС может быть отнесен к лекарственным препаратам как нейропротективной терапии, так и к средствам «нейропластического» ряда.

Холина альфосцерат и высшие когнитивные функции

Большинство научных исследований, выполненных с применением ХАС, опираются на способности препарата адекватно поддерживать «высшие когнитивные функции», особенно познавательные и поведенческие реакции, улучшать запоминание и воспроизведение информации, повышать концентрацию внимания, а также стимулировать выработку соматотропина [29–32].

Однако такие сложные умственные процессы, как память и внимание не могут сводиться к единственному простому химическому механизму. Бесспорно, что

функция холинергической системы мозга, а именно аспекты функционирования, связанные с нейротрансмиссией ацетилхолином, являются центральными для мыслительных процессов, особенно для способности к фокусировке внимания и запоминанию различных фактов и вербальной информации [33–36].

Старение холинергической системы происходит в нескольких узловых точках ее функционирования, страдание каждой из которых сказывается на способности к мышлению [34–39]. Это заключается в том, что:

1. Снижается способность головного мозга потреблять необходимый пластический материал.

2. Нарушается баланс ключевых холинергических ферментов.

3. Утрачиваются холинергические нейроны.

ХАС – фосфолипидная субстанция, содержащая фосфор, подобно фосфатидилсерину и фосфатидилхолину является важным строительным компонентом построения мембран нервных клеток [36, 37].

ХАС поддерживает восстановление целого спектра юных холинергических функций:

1. Снижение способности мозга потреблять необходимый холин.

ХАС – легкоусваиваемый источник холина, который быстро проникает через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). ХАС увеличивает содержание свободного холина в плазме быстрее, чем другие его предшественники. Объясняется это тем, что ХАС – фосфолипидная субстанция – является тем же самым материалом, из которого построены и мозговое вещество, и ГЭБ. ХАС не несет электрического заряда обычного холина, поэтому легко и быстро пересекает ГЭБ. Холин из ХАС включается в «мозговые» фосфолипиды уже через 24 ч после применения, что было доказано в экспериментальных исследованиях. С возрастом снижается способность мозга потреблять необходимый пластический материал.

2. Дисбаланс энзимов.

Ацетилхолин образуется в мозге с помощью фермента ацетилхолинтрансферазы (АХТ). При старении активность АХТ падает, но повышается активность ферментов, разрушающих ацетилхолин. В результате мозг вырабатывает меньше ацетилхолина, чем это необходимо, тогда как разрушение его идет быстрее. Исследования на животных показали, что ХАС может также повысить уровень АХТ.

3. Потеря холинергических нейронов (brain drain).

По всей видимости, это наиболее серьезная проблема, связанная со старением мозга. Количество холинергических нейронов прогрессивно уменьшается с возрастом. При этом оставшиеся нейроны буквально «сжимаются» и плохо взаимодействуют с остальными

Таблица 1. Нейровизуализационные изменения при хронической ишемии головного мозга в зависимости от стадии (по данным О.С. Левина, 2006)

Показатель	1-я стадия ХИМ	2-я стадия ХИМ	3-я стадия ХИМ
Тип лейкоареоза и ширина лакун	Перивентрикулярный и/или пунтирный тип лейкоареоза, несдвигающийся Субкортикальный Ширина лакун – менее 10 мм	Пятнистый тип лейкоареоза, частично сдвигающийся Субкортикальный Ширина лакун – 10–20 мм	Сдвигающийся тип лейкоареоза Субкортикальный Ширина лакун – более 20 мм
Количество лакун	2–5	3–5	Более 5
Количество зональных инфарктов, их площадь и диаметр	0–1 зональных инфаркта; площадь не более 1/8 полушарий; диаметр до 10 мм	2–3 зональных инфаркта; площадь не более 1/4 полушарий; диаметр 10–25 мм	Более 3 зональных инфарктов; площадь более 1/4 полушарий; диаметр более 25 мм
Атрофия головного мозга	+/-	+/++	++/+++

отделами мозга. Количественный дефицит нейронов усугубляется тем, что способность оставшихся холинергических нейронов освобождать и отвечать на АХТ также страдает при старении.

Считается, что существуют две основные причины снижения этой функции с возрастом.

Во-первых, изменяется структура клеточной мембраны. Она становится менее подвижной, сложнее осуществляются рецепторные взаимодействия. Клетке сложнее послать сигнал для высвобождения АХТ. Также затрудняется и распознавание сигнала принимающим нейроном. ХАС восстанавливает «текучесть» клеточной мембраны, что улучшает ее рецепторные функции. Это происходит как благодаря способности ХАС встраиваться в клеточную мембрану, что само по себе делает мембрану более жидкой, так и благодаря тому, что он тормозит лизофосфолипазу – фермент, разрушающий некоторые «мозговые» фосфолипиды.

Во-вторых, некоторые рецепторы, связывающиеся с ацетилхолином (своеобразный «почтовый ящик», которому и адресован сигнал), также изменяются при старении. Особенно это касается мускариноподобных рецепторов 1-го типа, которые вовлекаются для обеспечения высших мозговых функций, в то время как большинство других холинергических рецепторов остаются сохранными. ХАС выборочно восстанавливает число «память-специфичных» холинергических рецепторов.

Еще более впечатляющими оказались результаты исследований, которые показали действительное увеличение холинергических нейронов после приема ХАС. Кроме того, он может приостановить атрофию существующих холинергических нейронов, о чем можно судить по увеличению рецепторов для фактора роста нервов (ФРН). Как было показано в исследованиях, увеличение ФРН в «старых» клетках головного мозга приостанавливает нейрональную атрофию.

Обнаружено, что концентрация ХАС в мозге увеличивается при инсульте, а также при таких неврологических и психиатрических заболеваниях, как болезнь Альцгеймера, шизофрения и мозжечковая атаксия. Ранее эти болезни считали результатом клеточного повреждения. Недавно стало очевидным, что ХАС и его аналог глицерофосфотаноламин (ГФЭ) способны оказывать защитное действие на повреждающуюся ткань мозга, блокируя распад фосфолипидов и, очевидно, увеличивая их синтез [27].

Следует отдельно рассмотреть вопрос о комбинированной терапии ХАС с антиоксидантами. Так, синергидный эффект между компонентами комбинации был продемонстрирован при применении Церетона и этилметилгидроксипиридина сукцината (Нейрокс) в исследовании с участием 49 пациентов в возрасте от 60 до 85 лет с впервые диагностированным ишемическим инсультом и повторным нарушением мозгового кровообращения, большинство из которых страдали АГ, сердечной аритмией и нарушениями обмена глюкозы [43]. Церетон вводили внутривенно в суточной дозе 1000 мг; Нейрокс – внутривенно капельно (250 мг/5,0 мл в 250 мл физраствора). Длительность лечения составила 14 дней, период наблюдения – 30 дней.

При применении комбинации Церетона и Нейрокса отмечались восстановление сознания и регресс очаговых неврологических симптомов. Наряду с высокой эффективностью отмечена ее хорошая переносимость больными пожилого и старческого возраста. Аналогичные данные были получены при применении комбинации ХАС и этилметилгидроксипиридина сукцината в

другом исследовании у пациентов с тяжелым ишемическим инсультом [44].

ХИМ, постинсультный период в ряде случаев сопровождается нарушениями памяти вплоть до развития деменции. Учитывая патогенез развития деменции, в т. ч. и альцгеймеровского типа, наиболее эффективной представляется медикаментозная коррекция с помощью препаратов группы NMDA (N-метил-D-аспартат)-антагонистов. Одним из лекарственных средств этой группы, чья эффективность в отношении данной патологии имеет большую доказательную базу, является мемантин. Являясь умеренно аффинным неконкурентным антагонистом потенциал-зависимых NMDA-рецепторов глутамата, он препятствует избыточному выбросу глутаминовой кислоты в межсинаптическую щель, предотвращая таким образом повреждение мембран нервных клеток. Одним из широко применяемых препаратов мемантина является **Мемантал**, идентичный оригинальному препарату [45].

Таким образом, распознавание причин, выявление факторов риска и, следовательно, реальная возможность эффективного адресного лечения хронических цереброваскулярных заболеваний и их осложнений предполагает точное знание анатомо-физиологических и клинических особенностей заболевания. Во многом это определяется системным подходом к комплексному исследованию этиологии, патогенеза и клинической картины заболевания [46].

Литература

1. Вережагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. М.: Медицина, 1997.
2. Яхно Н.Н., Дамулин И.В., Захаров В.В. Дисциркуляторная энцефалопатия. М., 2000.
3. Rockwood K., Wentzel C., Hachinski V. et al. Prevalence and outcomes of vascular cognitive impairment // *Neurology*. 2000. Vol. 54. P. 447–451.
4. Bowler J.V., Hachinski V. The concept of vascular cognitive impairment. In T. Erkinjuntti, S. Gauthier (eds) // *Vascular cognitive impairment*. Martin Dunitz. 2002. P. 9–26.
5. Gauthier S., Touchon J. Subclassification of mild cognitive impairment in research and in clinical practice // *Alzheimer's Disease and Related Disorders Annual*. 2004. P. 61–70.
6. O'Brien J.T., Erkinjuntti T., Reisberg B. et al. Vascular cognitive impairment // *Lancet Neurol*. 2003. Vol. 2. P. 89–98.
7. Дамулин И.В., Брызжакина В.Г., Яхно Н.Н. Нарушения ходьбы и равновесия при дисциркуляторной энцефалопатии. Клинико-нейропсихологическое и МРТ-сопоставление // *Неврологический журнал*. 2004. Т. 4. С. 13–18.
8. Левин О.С. Дисциркуляторная энцефалопатия: современные представления о механизмах развития и лечении // *Consilium medicum*. 2007. Т. 8. С. 72–79.
9. Яхно Н.Н., Левин О.С., Дамулин И.В. Сопоставление клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Когнитивные нарушения // *Неврологический журнал*. 2001. Т. 3. С. 10–18.
10. Буцнев Е.М. Дисциркуляторная (сосудистая) энцефалопатия // *Журн. невропатол. и псих.* 1998. №1. С. 45–48.
11. Шмырев В.И., Гулевская Т.С., Попова С.А. Гипертоническая дисциркуляторная энцефалопатия. Нейровизуализация и патоморфология. М.: Глав. научно-исследовательский вычислительный центр Управления делами президента РФ, 2001. 136 с.
12. Менделевич Е.Г., Сурженко И.Л., Дунин Д.Н., Богданов Э.И. Церетон в лечении когнитивных нарушений у больных дисциркуляторной и посттравматической энцефалопатией // *PMJ*. 2009. Т. 17. № 5. С. 382–387.
13. Соловьева А.В., Чичановская Л.В., Бахарева О.Н., Брянцева М.В. Изучение эффективности препарата Церетон в лечении больных пожилого возраста, страдающих хронической ишемией головного мозга // *PMJ*. 2009. Т. 17. № 23. С. 1522–1525.
14. Буйлова Т.В., Глотова М.Е., Халак М.Е., Вашкевич В.В. Опыт применения Церетона в процессе реабилитации больных с геморрагическим инсультом // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2009. № 5. Вып. 2. С. 58–62.
15. Батышева Т.Т., Нестерова О.С., Отческая О.В. и др. Применение Церетона у больных с умеренными когнитивными расстройствами сосудистого генеза // *Трудный пациент*. 2009. № 4–5. Т. 7. С. 10–12.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>