

СОДЕРЖАНИЕ

Условные сокращения	5
Предисловие	7
Распространенность сосудистых когнитивных расстройств	8
История изучения проблемы сосудистых когнитивных нарушений.	
Эволюция знаний	10
Определение сосудистых когнитивных расстройств	13
Этиология и факторы риска развития сосудистых когнитивных расстройств	14
Патоморфология сосудистых когнитивных расстройств	18
<i>Макроангиопатии</i>	18
<i>Микроангиопатии</i>	21
<i>Церебральная амилоидная ангиопатия</i>	28
<i>Сосудисто-нейродегенеративная деменция</i>	30
Патогенез развития сосудистых когнитивных расстройств	36
Классификация и основные клинико-патогенетические варианты	
сосудистых когнитивных расстройств	49
<i>Мультиинфарктная деменция</i>	52
<i>Постинсультная деменция</i>	54
<i>Стратегическая деменция</i>	56
<i>Церебральная амилоидная ангиопатия</i>	59
<i>Болезнь малых (мелких) сосудов головного мозга</i>	61
<i>Наследственные ангиопатии</i>	70
<i>Васкулиты (ангииты) с поражением центральной нервной системы</i> ...	72
<i>Гипоперфузионно-постгипоксические когнитивные расстройства</i> ...	72
<i>Смешанные сосудисто-нейродегенеративные когнитивные расстройства</i>	73
Классификация сосудистых когнитивных расстройств по степени тяжести	77
Особенности клинических проявлений сосудистых когнитивных расстройств	87
<i>Общая характеристика сосудистых когнитивных расстройств</i>	87
<i>Когнитивные расстройства, связанные с поражением малых сосудов (субкортикальная ишемическая артериосклеротическая энцефалопатия)</i>	91
<i>Постинсультный вариант сосудистых когнитивных расстройств</i>	93
<i>Стратегический вариант сосудистой деменции</i>	95
<i>Смешанная сосудисто-нейродегенеративная деменция</i>	98

Методы диагностики сосудистых когнитивных расстройств	99
Критерии диагностики сосудистых когнитивных расстройств	119
Дифференциальная диагностика	123
Профилактика и лечение сосудистых когнитивных расстройств	148
<i>Профилактика сосудистых когнитивных расстройств</i>	<i>149</i>
<i>Лечение сосудистых когнитивных расстройств</i>	<i>154</i>
Приложения	171
Литература	199

Патоморфология сосудистых когнитивных расстройств

В последние несколько лет благодаря широкому внедрению методов нейровизуализации и сопоставления их результатов с посмертным морфометрическим изучением мозга произошло быстрое накопление знаний о структурных, гемодинамических и метаболических характеристиках головного мозга при СД. К настоящему времени стало очевидно, что морфологической основой СД чаще всего являются инфаркты (точнее, постинфарктные кисты) или диффузная ишемическая деструкция области подкоркового белого вещества (субкортикальная лейкоэнцефалопатия) (Van Swieten J. C. [et al.], 1996; Esiri M. M. [et al.], 1997; Roman G. C. [et al.], 2002; Wen H. [et al.], 2004; Grinberg L. T., Thal D. R., 2010; Gorelick P. [et al.], 2011; Jellinger K. A., 2013). Реже когнитивный дефицит формируется после геморрагического инсульта, при острых состояниях, приводящих к выраженной гипоперфузии мозговой ткани, при нарушениях венозного кровообращения.

В основе формирующихся структурных изменений ткани головного мозга лежат патологические изменения церебральных сосудов, которые можно классифицировать следующим образом:

- 1) атеросклероз;
- 2) болезнь малых сосудов;
- 3) церебральная амилоидная ангиопатия (McAleese K. [et al.], 2016).

Церебральная амилоидная ангиопатия по сути также входит в группу поражения малых сосудов, но в силу особых этиопатогенетических, клинических и нейровизуализационных характеристик часто рассматривается отдельно.

Макроангиопатии

При мультиинфарктной деменции причиной развития когнитивного дефекта являются множественные завершённые тромбоэмболические и атеротромботические инфаркты, что закономерно приводит к существенному снижению церебрального резерва. Различают крупные и средней величины инфаркты — макроинфаркты, возникающие в результате окклюзии крупных и средних ветвей мозговых артерий (макроангиопатии) и мелкие инфаркты (величиной до 1,5 см), как правило, множественные, появляющиеся вследствие поражения малых мозговых артерий (микроангиопатии) или гемодинамической недостаточности мозгового кровообращения.

Одной из ведущих причин, приводящих к развитию инфарктов, является атеросклеротическое поражение крупных и средних артерий. Доминирующая сегодня теория атеросклероза подразумевает преимущественно фокальные изменения внутренней оболочки кровеносных сосудов (intima) с утолщением сосудистой стенки, повышением ее жесткости и формированием области поражения в виде атеросклеротических бляшек. Вместе с интимой последовательно повреждаются эластическая и мышечная ткани сосуда, что сопровождается постепенной утратой клеточных элементов, компенсаторной гиперплазией и стенозированием просвета артерии формирующейся бляшкой (Нагорнев В. А., Восканьянц А. Н., 2004; Laurent S. [et al.], 2006). Важное значение в цереброваскулярном ремоделировании имеет нарушение регуляторных механизмов сосудистой структуры, включая интегрины (молекулы межклеточной адгезии и молекулы адгезии сосудистых клеток), протеогликаны, фибулин-1, фасцин (Laurent S. [et al.], 2005). Примерно в три раза к 90 годам увеличивается толщина комплекса интима-медиа (Najjar S. S. [et al.], 2005).

Тем не менее при попытке подтверждения атероматозной причины недостаточности кровоснабжения мозга у больных с развернутой клиникой дисциркуляторной энцефалопатии на фоне выраженных нарушений липидного обмена, с артериальной гипертензией или без нее, ангионеврологи и специалисты лучевой диагностики сталкиваются с тем, что достаточно редко (менее 35 %) удается верифицировать гемодинамически значимое стенозирующее поражение сонных артерий и их ветвей. А в тех случаях, когда фокальное поражение сосудистой стенки магистральной артерии доказано, очень часто остаточный просвет сосуда имеет значительные размеры и не сопровождается достоверным изменением градиента перфузии в дистальном сегменте.

Сотрудниками кафедры нервных болезней Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова проведено исследование, результаты которого позволяют по-новому взглянуть на патогенез поражения сосудов (Одинак М. М. [и др.], 2007). Патоморфологическое исследование показало, что в начале патологического процесса во всех магистральных сосудах происходило повреждение среднего мышечного слоя, которое проявлялось в виде дистрофических изменений, некрозе миоцитов и замещении поврежденных мышечных клеток соединительной тканью. По-видимому, в результате этого (прижизненно) снижался тонус сосудистой стенки, выпрямлялась внутренняя эластическая мембрана и увеличивался просвет артерии. В дальнейшем в зависимости от компенсаторных возможностей соединительной ткани и ее

реактивности наблюдались три возможных варианта развития сосудистой патологии:

I вариант — дилатационная артериопатия.

В этом случае происходило дальнейшее истончение мышечной оболочки, расширение просвета сосуда. В результате сосуды становились атоничными, имели неправильную форму с очень широким просветом. В некоторых участках, прилежащих к наиболее поврежденной мышечной оболочке, в адвентиции сосуда наблюдалась лимфо-макрофагальная воспалительная инфильтрация.

II вариант — дилатационная артериопатия с компенсаторной гиперплазией интимы.

Этот вариант артериопатии сопровождался относительно равномерной гиперплазией интимы, которая, вероятно, носила компенсаторный характер, так как в одних участках утолщения интимы сохранялась извитость внутренней эластической мембраны, а в других — мембрана расправлялась. На начальных этапах гиперплазия состояла из зрелой соединительной ткани, представленной коллагеновыми и эластическими волокнами, а также единичными клетками, в основном фибробластами. В большинстве случаев образование соединительной ткани сопровождалось и ангиоматозом, причем формировались как сосуды синусоидного типа, так и артериолы. Каких-либо включений жира или холестерина в участках гиперплазии не было обнаружено. Несмотря на диффузную гиперплазию интимы, увеличивающую толщину стенки, просвет сосуда, как правило, выглядел расширенным.

III вариант — дилатационная артериопатия с образованием бляшки.

В ряде сосудов гиперплазия интимы развивалась не диффузно, а значительно преобладала в участках с резко выраженной атрофией мышечной оболочки. В наиболее выраженных случаях гиперплазированная интима была в 5–7 раз толще, чем оставшаяся мышечная оболочка, то есть можно было предположить, что такое очаговое разрастание соединительной ткани укрепляло поврежденную стенку. В дальнейшем в участках гиперплазии, наиболее отдаленных от просвета сосуда и, соответственно, прилежащих к остаткам внутренней эластической мембраны, отмечались дистрофические процессы, связанные, вероятно, с недостаточностью пристеночного кровоснабжения в этих зонах. Резко выраженное утолщение интимы, представленное волокнистой соединительной тканью, значительно затрудняло гематогенную диффузию и являлось причиной дистрофических изменений. В этих областях наблюдалась дезорганизация волокнистой соединительной ткани и накопление в ней кислых мукополисахаридов.

Затем в дистрофически измененную соединительную ткань откладывались липиды, кристаллы холестерина и соли кальция, то есть формировалась атеросклеротическая бляшка. Важно отметить, что в артериях, содержащих бляшки с отложениями холестерина и солей кальция, внутренний диаметр сосуда не всегда был сужен. Часто свободный просвет артерии оставался достаточным или даже избыточным.

На основании полученных результатов авторы предположили, что атеросклероз, связанный с окклюзионно-стенозирующим поражением сонных артерий, является частным вариантом поражения ветвей дуги аорты (магистральных артерий головы), а ведущим звеном патогенеза ишемических изменений головного мозга при патологии экстракраниальных артерий мозга является дегенеративно-дилатационная артериопатия, название которой можно предложить в качестве самостоятельного термина «церебральная дегенеративно-дилатационная артериопатия». Сопоставление данных морфологического исследования сосудов с данными КТ и МРТ показало, что если при первом и втором вариантах поражения магистральных артерий головы наблюдаются множественные, преимущественно малые глубинные инфаркты различной степени давности и кривбурья, расположенные как очагами, так и диффузно в ткани мозга, то при третьем варианте чаще встречаются крупноочаговые инфаркты (Одинак М. М. [и др.], 2005).

Микроангиопатии

Несмотря на значение острых сосудистых событий в генезе когнитивных нарушений, наиболее частой причиной их развития являются изменения подкоркового белого и серого вещества, обусловленные поражением церебральных сосудов, особенно малого диаметра на фоне артериальной гипертензии.

Церебральная болезнь малых (мелких) сосудов (ЦБМС) объединяет разнообразные клинические, нейровизуализационные и патологические синдромы, развивающиеся вследствие поражения малых артерий, артериол, капилляров и венул головного мозга различными факторами (Wardlaw J. M. [et al.], 2013; Peng D., 2019). На наш взгляд, более корректно использовать термин «малые сосуды», так как он точнее отражает структурное состояние сосудов. В первых патоморфологических работах часто использовался термин «сегментарная дезорганизация артериальной стенки», а затем — «липогиалиноз», под которым понималась патология малых пенетрирующих сосудов (артерий и артериол), характеризовавшаяся гипертрофией среднего гладкомышечного слоя с последующим замещением его экстрацеллюлярным

матриксом, отложениями гиалина под интимой и пенистой макрофагальной инфильтрацией (Калашникова Л. А. [и др.], 1998; Fisher C. M., 1969; Bamford J. M., Warlow C. P., 1988; Nag S., 1996).

Вследствие неконтролируемой артериальной гипертензии, протекающей с частыми кризами, возникают изменения стенки сосудов микроциркуляторного русла по типу утолщения базальной мембраны, асимметричного фиброза/липогиалиноза, стеноза или облитерации в результате плазмо- или геморрагии в стенки сосудов, иногда с присоединившимся к ним тромбозом, повреждения перicyтов, извитости капилляров. Увеличение плотности сосудистой стенки и, соответственно, сужение просвета сосуда (артериолосклероз), микротромбоз приводят к изменению физиологической реактивности сосудов, системной артериальной дисфункции и локальной гипоперфузии (Farkas E., Luiten P. G., 2001). Таким образом, патология малых сосудов объединяет три варианта дегенеративного повреждения церебральных артерий и артериол: 1) микроатероматоз внутримозговых и лептоменингеальных артерий (200–800 мкм в диаметре), имеющий схожий патогенез с поражением крупных и средних артерий; 2) липогиалиноз артерий и артериол диаметром 40–300 мкм; 3) артериолосклероз в виде концентрического гиалинового утолщения артерий диаметром 40–150 мкм с развитием стеноза.

Изменения малых сосудов обычно манифестируют развитием липогиалиноза и артериолосклероза в сосудах базальных ганглиев и затем в лептоменингеальных артериях. Микроатероматоз, наоборот, вначале поражает лептоменингеальные артерии и только в конце артериолы ствола мозга (McAleese K. [et al.], 2016).

В группу маркеров «болезни малых сосудов» включены следующие морфологические и нейровизуализационные маркеры: лакунарные инсульты, изменения белого вещества, расширение периваскулярных пространств, церебральные микрокровоизлияния, кортикальный поверхностный сидероз, корковые микроинфаркты, локальная корковая атрофия (Pantoni L., 2010; Wardlaw J. M. [et al.], 2013).

На основании нейровизуализационных характеристик также выделяют свежий (недавний) малый субкортикальный инфаркт, который может рассматриваться как начальная стадия формирования лакун. Термин «лакунарный инфаркт» был предложен профессором Фишером еще в 1965 г. для обозначения малых глубоких ишемических повреждений, обусловленных патологическими изменениями сосудов малого калибра. Установлено, что малые глубинные инфаркты локализируются в глубоких (глубинных) отделах головного мозга — подкорковых узлах, таламусе, внутренней капсуле, белом веществе полушарий мозга, мозговом стволе, ядрах и белом веществе полушарий мозжечка.

При организации малого глубинного инфаркта формируется полость — лакуна, поэтому эти инфаркты называют также лакунарными. Лакуна представляет собой субкортикально расположенную полость круглой или овальной формы диаметром 3–15 мм, заполненную жидкостью. Гистологически лакуну представляют собой полости в церебральной ткани, содержащие рассеянные жиросодержащие макрофаги, окруженные зоной глиоза. Уменьшение церебрального кровотока или окклюзия одной малой артерии может вызывать некроз на территории кровоснабжения с повреждением всех клеточных элементов и последующей резорбцией некротических тканей вследствие воспалительного ответа. Реактивная астроцитарная пролиферация по окружности некротической ткани приводит к тому, что сформировавшаяся полость или лакуна меньше, чем первоначальный объем инфаркта. В белом веществе существуют зоны повреждения ткани, которые как бы распространяются от некроза до нормальной ткани через промежуточные уровни белого вещества. В перифокальной зоне существует большое количество астроцитов, астроцитарных фибрилл, что контрастирует с небольшим количеством олигодендроглиальных клеток и миелина. С увеличением расстояния от центра инфаркта наблюдается уменьшение повреждения глии, числа реактивных астроцитов и увеличение плотности нейрона (Birns J., Karla L., 2007). Более свежие повреждения характеризуются незначительным или выраженным разрежением нейронов с уменьшением количества олигодендроцитов и ранними признаками образования полостей (Fisher C. M., 1965; Fisher C. M., 1969; Gold G. [et al.], 2005). Часто наблюдается одновременное наличие и крупных, и мелких инфарктов.

При неблагоприятном течении артериальной гипертензии острые повторные эпизоды приводят к возникновению «лакунарного состояния», которое раньше рассматривалось как вариант мультиинфарктной СД (Nachinski V. C. [et al.], 1974). В настоящее время на аутопсийном материале показано, что наличие лакун в подкорковом сером веществе тесно связано с нарушением когнитивных функций, а выявление клинически «немых» лакун в этих областях может служить предиктором развития деменции даже при отсутствии сопутствующего дегенеративного процесса (Gold G. [et al.], 2005). Патоморфологическое исследование при этом выявляет неоднородный характер малых глубинных инфарктов, зависящий от патогенеза. При гипертонической природе инфарктов они представляют собой полости, в которых, как правило, сосуды не определяются, — своеобразная «ампутация» артерий, а при атеросклеротической природе характерно наличие одной или нескольких артерий, расположенных в пределах инфаркта (Моргунов В. А., Гулевская Т. С., 1991).

Хроническая ишемия глубоких структур головного мозга также находит свое отражение в виде разрежения перивентрикулярного или субкортикального белого вещества, получившего название «лейкоараиозис» (термин предложен канадским ангионеврологом V. Hachinski в 1987 г.). Этим термином описываются часто обнаруживаемые при нейровизуализации билатеральные, либо очаговые, либо диффузные изменения, видимые на КТ как участки пониженной плотности, а на МРТ — как участки гиперинтенсивного сигнала на T2-изображении. Обнаруживаемые при нейровизуализации участки измененного сигнала могут отражать самые разнообразные морфологические изменения, что требует отдельного обсуждения. Изменения белого вещества, которые в отечественной литературе получили определение «лейкоареоз», в англоязычных источниках представлены как гиперинтенсивный сигнал от белого вещества, отражающий различное патоморфологическое содержание.

В литературе для обозначения выраженных изменений белого вещества ранее широко использовался термин «болезнь Бинсвангера». Впервые данное состояние описано Otto Binswanger в 1894 г., который выделил его как разновидность сосудистого слабоумия с преимущественным поражением белого подкоркового вещества. Отто Бинсвангер описал клинический случай мужчины, больного сифилисом, у которого отмечались прогрессирующие нарушения когнитивных функций в виде нарушения речи, расстройств памяти, депрессия и личностные изменения, которые сочетались с прогрессирующими нарушениями движений в ногах и легким тремором в руках. При аутопсии твердая мозговая оболочка на основании черепа содержала гранулярные отложения, кроме того, выявлялись минимальные признаки атеросклероза, значительное увеличение боковых желудочков, значительная атрофия белого вещества и множественное истончение эпандимы. В 1902 г. А. Альцгеймер описал аналогичный случай и предположил, что изменения белого вещества обусловлены атеросклерозом длинных пенетрирующих сосудов. В 1962 г. J. Olszewski предложил термин «субкортикальная артериосклеротическая энцефалопатия» для описания формы церебрального атеросклероза, при котором преимущественно поражаются сосуды белого вещества и подкоркового серого вещества.

Патоморфологическая картина характеризуется уменьшением массы и размеров мозга, белое вещество становится дряблым или, наоборот, плотным, приобретает серовато-желтую окраску. В большей степени страдает белое вещество лобных долей, реже — височных и затылочных областей, причем глубокие перивентрикулярные

отделы поражаются больше, чем наружные (так как перивентрикулярная зона относится к зоне терминального кровоснабжения, находящейся на границе сосудистых бассейнов поверхностного пиального сплетения и глубоких пенетрирующих артерий). Борозды конвекситальной поверхности мозга обычно расширены, в 95 % случаев отмечается расширение желудочков мозга, почти постоянно (до 93 %) обнаруживаются небольшие инфаркты в базальных ганглиях, зрительном бугре, внутренней капсуле, семиовальном центре, мозжечке, основании варолиева моста мозга.

Патологические изменения мозга при «болезни Бинсвангера» включают обширную диффузную или пятнистую демиелинизацию семиовального центра, исключая U-волокна, астроцитарный глиоз, лакунарные инфаркты в подкорковом белом и сером веществе мозга. Возможны единичные корковые инфаркты. Гистологические изменения белого вещества, развивающиеся вследствие длительно существующего отека и хронической гипоксии этой области, варьируют от очагов коагулопатического полного и неполного некроза и образования мелких полостей до неспецифических изменений, таких как спонгиоз, частичная демиелинизация, гибель аксонов, глиоз и максимальное расширение периваскулярных пространств (криблоры) (Hachinski V. C. [et al.], 1987; Awad I. A. [et al.], 1993; Fazekas F. [et al.], 1993; Hershey L. A. [et al.], 1994; Inzitari D. [et al.], 1993) (рис. 1–5).

Патологические изменения белого вещества не ограничиваются только миелином, в процесс также вовлечены и аксональные цилиндры, что подтверждается иммуногистохимическими исследованиями, причем высказано предположение, что повреждение аксонов является



Рис. 1. Умершая Б. Макропрепарат. Подкорковые ядра (ув. $\times 8$). Множественные криблоры («статус криброзус»)



Рис. 2. Умершая Б. Подкорковые ядра. «Статус криброзус». Окраска гематоксилином и эозином $\times 120$



Рис. 3. Умершая Б. Перивентрикулярное белое вещество. В центре препарата формирующаяся лакуна, окруженная зоной разрежения нейропиля. В окружающей ткани множественные криблы (обозначены стрелками). Окраска по методу Ван Гизона $\times 120$

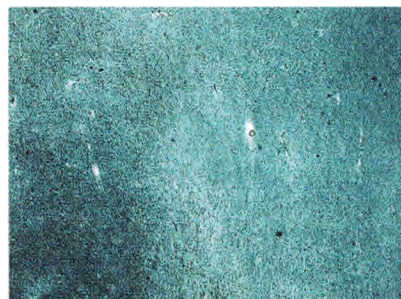


Рис. 4. Умершая Б. Перивентрикулярное белое вещество с признаками демиелинизации. Окраска по методу Шпильмайера $\times 100$

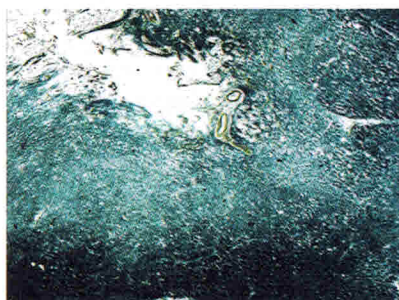


Рис. 5. Умершая Б. Перивентрикулярное белое вещество. Сформированная лакуна, окруженная широкой зоной демиелинизации. Окраска по методу Шпильмайера $\times 120$

начальным звеном в патогенезе миелоинпатии, так как похожие аксональные изменения существуют даже при легком лейкоареозе (Suenaga T. [et al.], 1994). Пока неясно, развивается ли потеря олигодендроглии вследствие первичного поражения клеток или это феномен «отсроченной гибели клеток» из-за повреждения миелина, что, по сути, является отражением феномена диашиза.

Выделяют различные формы поражения белого вещества в зависимости от характера и распространенности поражения:

- 1) перивентрикулярная;
- 2) мультиинфарктная;
- 3) сочетанная (диффузная).

Для перивентрикулярной формы характерен распространенный спонгиоз белого вещества с распадом миелина, пролиферацией и гипертрофией астроцитов, отеками изменениями олигодендроглиоцитов в сочетании с расстройствами микроциркуляции, симметрично вокруг мозговых желудочков. При мультиинфарктной форме обнаруживаются множественные лакунарные инфаркты различной величины и давности, локализующиеся преимущественно в глубоких и средних отделах белого вещества, значительно реже — в субкортикальных

отделах. Сочетанная форма поражения белого вещества полушарий мозга характеризуется сочетанием множественных лакунарных инфарктов с распространенным спонгиозом, выраженной утратой миелина и атрофией белого вещества. Именно сочетанная форма наиболее часто сопровождается развитием клинической картины СД (Гулевская Т. С., Людковская И. Г., 1991). Важное значение имеет тот факт, что при СД выраженность лейкоареоза более значительна, он может локализоваться как в перивентрикулярных, так и в субкортикальных отделах.

С учетом общности этиологии, патогенеза формирования лакун и лейкоареоза сегодня мультиинфарктная лакунарная деменция и артериолосклеротическая лейкоэнцефалопатия (болезнь Бинсвангера) объединены в единую форму — субкортикальную ишемическую сосудистую деменцию.

Впервые периваскулярные пространства описал R. Virchow в 1851 г. На поверхности коры головного мозга церебральные артерии дают начало пияльным артериям, проходящим через ликворосодержащее субарахноидальное и субпиаальное пространство (Zlokovic B. V., 2011). По мере того как пияльные артерии погружаются в паренхиму головного мозга, они переходят в проникающие артериолы и вокруг них образуется пространство Вирхова—Робина, которое заполнено цереброспинальной жидкостью и окаймлено слоем лептоменингеальных клеток. Внешнюю границу или пограничную глиальную мембрану периваскулярных пространств образуют расширяющиеся и переплетающиеся отростки астроцитов, покрытые базальной пластинкой. Таким образом, особенностью цереброваскулярного русла является то, что все артериолы, капилляры и вены внутри паренхимы головного мозга окружены астроцитами, формирующими астроцитарную муфту, напоминающую «туннель». Помимо образования путей с низкой устойчивостью к притоку ЦСЖ, периваскулярные пространства также являются важными сайтами для доставки энергетических субстратов и регуляции кровотока. Недавние исследования продемонстрировали важность глимфатической системы в удалении из головного мозга β -амилоида через периваскулярные пространства Вирхова—Робина (Лобзин В. Ю. [и др.], 2019; Zlokovic B. V., 2011). Расширение периваскулярных пространств является в большей степени нейровизуализационной характеристикой, так как после смерти эти пространства спадаются и, как правило, не верифицируются при аутопсии.

Еще одним проявлением патологии малых сосудов являются микрокровоизлияния, которые чаще всего локализуются в сером веществе больших полушарий, подкорковых ганглиев и стволе мозга в отличие от кровоизлияний, обусловленных наличием церебральной

Васкулиты (ангииты) с поражением центральной нервной системы

Поражение сосудов малого калибра может быть обусловлено аутоиммунным и воспалительным процессами, представляя собой весьма гетерогенную группу заболеваний, паттерн клинических проявлений которых зависит от типа, размера и локализации пораженных сосудов и тяжести сопутствующих системных расстройств. Васкулиты с поражением центральной нервной системы являются редким заболеванием, составляя 0,2–4 случая на 100 000 населения в год (Тотолян Н. А. [и др.], 2013; Jennette J. C., Falk R. J., 2007).

Поражение центральной нервной системы обычно развивается на фоне других клинических проявлений системного васкулита, но у некоторых пациентов именно оно может быть первым проявлением заболевания. Наиболее часто поражение малых сосудов развивается при гранулематозе Вегенера, синдроме Чарджа — Стросс, узелковом полиартериите, реже при других заболеваниях (криоглобулинемическом васкулите, микроскопическом полиангиите, болезни Бехчета, саркоидозе, системных заболеваниях соединительной ткани) (Пизова Н. В., 2014). В ряде случаев не удается выявить признаки системного поражения, и тогда правомерно проводить дифференциальную диагностику с идиопатическим изолированным ангиитом центральной нервной системы. Трудности диагностики обусловлены недостаточной чувствительностью и специфичностью лабораторных и инструментальных маркеров поражения интрацеребральных сосудов, особенно при изолированном поражении. Единых критериев и алгоритмов диагностики церебральных васкулитов, включая изолированный ангиит ЦНС, не существует. Кроме того, и при других вариантах поражения малых сосудов с нарушением структуры и функции нейроваскулярных единиц важную роль в патогенезе играют воспалительные механизмы (Fu Y., Yan Y., 2018).

Клинические проявления васкулитов с поражением ЦНС очень гетерогенны, что обусловлено многоочаговым сосудистым и воспалительным поражением головного мозга, особенностями патоморфологии и патогенеза. При поражении малых сосудов частым является развитие когнитивных расстройств подкоркового характера.

Гипоперфузионно-постгипоксические когнитивные расстройства

Глобальное снижение мозговой перфузии вследствие транзиторной ишемии на фоне стенозов или окклюзии сонных артерий может привести к развитию когнитивного дефицита даже при отсутствии значи-

мых макроскопических повреждений головного мозга (Balestrini S. [et al.], 2013). Дополнительными факторами выступают острая или выраженная хроническая сердечная недостаточность, аритмия, выраженная гипотензия. В критериях NINDS—AIREN к гипоперфузионной деменции отнесен клинический вариант когнитивных нарушений, возникающий вследствие глобальной ишемии коры головного мозга при остановке сердечной деятельности или выраженной гипотензии. Патоморфологическим проявлением в данном случае является корковый ламинарный некроз, представляющий собой специфический инфаркт коры, вызванный не столько ишемией и олигиемией, сколько генерализованной гипоксией (Takahashi S. [et al.], 1993). Ранее гипоперфузионная деменция рассматривалась в том числе и как результат хронической недостаточности полноценного кровоснабжения головного мозга при наличии различных заболеваний, включая заболевания сердца, системную гипотензию, пневмонию, которые могут вызывать незаметное начало и постепенное прогрессирование когнитивной дисфункции, что напоминает стереотипное течение БА. Примером является склероз гиппокампа как результат этих функциональных гемодинамических нарушений. Однако, по сути, мы можем в той или иной степени практически при всех вариантах сосудистых когнитивных расстройств рассматривать гипоперфузию как ключевое звено патогенеза. Как представляется нам, для того чтобы избежать терминологической путаницы и выделить более однородный клинико-патогенетический вариант, предпочтительнее использовать термин «гипоперфузионно-постгипоксические когнитивные расстройства», подразумевающий острое развитие гипоперфузии и гипоксии вследствие системных нарушений гемодинамики, что согласуется с критериями NINDS—AIREN.

Смешанные сосудисто-нейродегенеративные когнитивные расстройства

Смешанная деменция — это когнитивное снижение, достаточное для ухудшения независимого функционирования в повседневной жизни вследствие сосуществования и взаимного влияния болезни Альцгеймера (или другого нейродегенеративного заболевания с деменцией) и цереброваскулярной патологии, подтвержденных клиническими и/или нейровизуализационными критериями.

По современным представлениям существующие критерии СД рабочей группы NINDS—AIREN не включают в себя категорию смешанной деменции; а вместо этого рекомендуется термин «БА с цереброваскулярным заболеванием». В ишемической шкале Хачинского,

МКБ-10 и DSM-IV предусмотрен термин «смешанная деменция», хотя специфические диагностические признаки различаются, а сочетание БА с цереброваскулярной болезнью не всегда облигатно. В клинической практике выявляется сочетание БА и с другими заболеваниями, сопровождающимися развитием когнитивных нарушений. Так, около 20 % больных с деменцией при болезни Паркинсона и около 50 % пациентов с деменцией с тельцами Леви имеют патоморфологические признаки БА. Тем не менее термин «смешанная деменция» почти всегда применяется по отношению к БА в сочетании с СД (рис. 26).

Старение мозга характеризуется прогрессирующими изменениями как нейродегенеративного (чаще альцгеймеровского), так и сосудистого типа. Смешанная деменция характеризуется образованием амилоидных бляшек, ангиопатией, тау-патологией, клеточной гибелью и формированием воспалительного ответа, что приводит к значимым нарушениям микроциркуляции. В свою очередь каскад патологических изменений, приводящих к возникновению амилоидных бляшек и нейрофибриллярных клубков при БА, может быть обусловлен прогрессирующей ишемией головного мозга. Роль сосудистых изменений в манифестации когнитивных нарушений неоднозначна. Так, например, большие постинсультные очаги не всегда приводят к развитию когнитивных нарушений, но в то же время лакуны, корковые микроинфаркты и лейкоареоз могут потенцировать тяжесть нарушений интеллектуально-мнестических функций (Gold G. [et al.], 2007). Хроническая медленно прогрессирующая цереброваскулярная недостаточ-

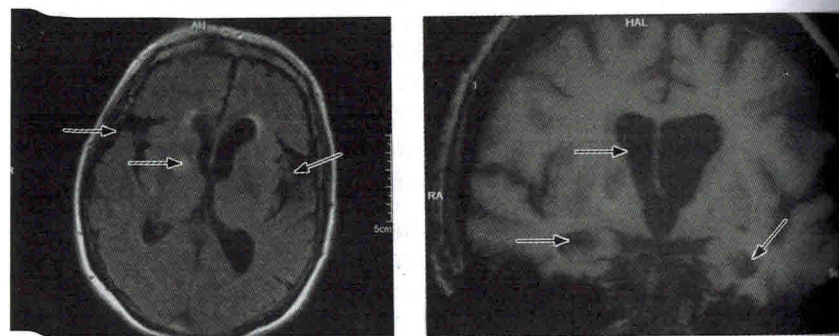


Рис. 26. Магнитно-резонансная томография, режим T1. Больная Г. Смешанная деменция (выраженный атрофический процесс: асимметричное расширение боковых желудочков и субарахноидальных пространств височной и теменной долей, атрофия гиппокампов; признаки цереброваскулярного процесса: очаги сосудистого генеза в базальных ганглиях, субкортикальный и перивентрикулярный лейкоареоз)

ность способна инициировать каскад патологических процессов, приводящих к БА. А «чистые» случаи СД без изменений, характерных для нейродегенеративной патологии, практически не встречаются, что подтверждается результатами патоморфологических исследований (Sadowski M. [et al.], 2004).

Взаимосвязь нейродегенеративного и сосудистого процессов также подтверждается результатами эпидемиологических исследований, свидетельствующих о том, что большинство факторов риска, характерных для развития цереброваскулярной патологии, имеют значение и для патологии альцгеймеровского типа (Kalaria R., 2002; Kivipelto M. [et al.], 2001). Нейродегенеративный и сосудистый процессы, особенно у лиц пожилого возраста, не просто сосуществуют, они активно взаимодействуют, потенцируя друг друга (Дамулин И. В., 2002; Korczyn A. D., 2002; Zekry D. [et al.], 2002; Langa K. [et al.], 2004). Предполагается, что наличие изменений малых сосудов утяжеляет патологические изменения при БА (Wolf H. [et al.], 2000).

Взаимодействие между сосудистым и нейродегенеративным процессом — это не просто сумма их клинического эффекта, а синергизм за счет взаимного влияния на уровне промежуточных звеньев патогенеза. Таким образом, цереброваскулярная болезнь и БА формируют «порочный круг», основными звеньями которого являются снижение реактивности сосудов микроциркуляторного русла, ишемия, нейрогенное воспаление, нарушение клиренса и накопления β -амилоида. Агрегированный амилоид в свою очередь потенцирует таупатию и одновременно повреждает церебральные сосуды. Существующие сведения о патоморфологических, биохимических особенностях БА и СД определенно свидетельствуют об общности патогенеза обоих патологических процессов (Лобзин В. Ю. [и др.], 2018).

Концепция смешанной деменции подразумевает широкий спектр комбинаций между БА, СД и другими нейродегенеративными заболеваниями, причем охватывает как случаи с преобладанием достаточно выраженных цереброваскулярных изменений над нейродегенерацией, так и случаи выраженных морфологических изменений альцгеймеровского типа с менее значимыми сосудистыми признаками (табл. 5) (Емелин А. Ю. [и др.], 2019).

При оценке возможного значения сосудистого или альцгеймеровского фактора в развитии деменции следует иметь в виду, что в иерархии их соотношений для прогноза в большинстве случаев ведущую роль играет БА как неуклонно-прогрессирующий процесс гибели нейронов. Исходя из этого следует выделять формы, когда при БА хотя и имеются признаки сосудистого поражения мозга, но влияние их на развитие деменции сомнительно (отдельные лакунарные очаги,

Клиническая классификация смешанной деменции

Клинический диагноз	Клинический вариант
БА с цереброваскулярным заболеванием	А. БА с постинсультными когнитивными расстройствами, оказывающими потенцирующее влияние на когнитивную недостаточность. Б. БА с наличием признаков дисциркуляторной энцефалопатии. В. БА с наличием признаков церебральной амилоидной ангиопатии
Сосудистая деменция с болезнью Альцгеймера	А. Развитие болезни Альцгеймера на фоне перенесенного ранее инсульта с прогрессированием нарушений преимущественно в мнестической сфере. Б. Развитие болезни Альцгеймера на фоне хронической прогрессирующей субкортикальной артериолосклеротической энцефалопатии. В. Развитие болезни Альцгеймера на фоне субкортикальных инфарктов в стратегически значимых зонах мозга
Сочетание СД с другими формами нейродегенеративных деменций	А. Деменция с тельцами Леви. Б. Фронтотемпоральные дегенерации. В. Другие нейродегенеративные деменции
Сочетание нескольких типов нейродегенеративной деменции и цереброваскулярного заболевания	Микст-деменция

незначительный лейкоареоз), и те случаи, когда такое влияние весьма вероятно (инфаркты, расположенные в стратегически значимых для мнестико-интеллектуальных функций зонах мозга: таламусе, медиобазальных отделах лобных и височных долей или множественные мелкие либо единичные крупные инфаркты). При этом и в первом, и во втором случае должен присутствовать такой признак БА, как неуклонно-прогредиентное развитие деменции, независимое или мало-зависимое от клинических признаков сосудистого заболевания (инсультов, преходящих нарушений мозгового кровообращения), если таковые имеются. К сожалению, возможности отграничения в клинической картине деменции «чистых альцгеймеровских» признаков от «чистых сосудистых» невелики.

Классификация сосудистых когнитивных расстройств по степени тяжести

Помимо выделения основных клинко-патогенетических вариантов сосудистых когнитивных расстройств, необходимо классифицировать когнитивные расстройства по степени выраженности. Длительное время когнитивные нарушения сосудистой этиологии ассоциировались преимущественно с СД, тем самым как бы отрицалась возможность существования и выявления «додементных стадий». На сегодняшний день предложено объединить различные варианты когнитивных нарушений при цереброваскулярной патологии в категорию «сосудистые когнитивные расстройства», включающую следующие варианты: 1) сосудистые когнитивные расстройства, не достигающие степени деменции; 2) сосудистая деменция; 3) смешанный тип — деменция альцгеймеровского типа в сочетании с цереброваскулярным заболеванием. В данном классификационном подходе, по сути, используются два критерия — этиологический и по степени тяжести. Более целесообразным представляется использовать один критерий, в таком случае мы можем оценивать в динамике развитие заболевания, на каждом этапе выбирая и своевременно меняя подходы к ведению пациентов.

По степени тяжести когнитивные нарушения подразделяются в основном на умеренные и тяжелые. Однако есть большая группа лиц, у которых субъективно или объективно можно наблюдать снижение когнитивных способностей, но при этом степень функциональных нарушений не позволяет применить критерии умеренных когнитивных нарушений. С целью верификации таких пациентов предложены различные термины и критерии их диагностики: «ранние умеренные когнитивные нарушения», «субъективные когнитивные нарушения», «субъективное когнитивное снижение», «легкие когнитивные нарушения» (табл. 6).

Необходимость каким-либо образом выделять лиц с высоким риском развития и прогрессирования когнитивных нарушений до- и субклинического уровня привела к тому, что в иностранной литературе также предложено большое количество терминов, призванных обозначить данную категорию.

Subjective cognitive impairment (SCI) — субъективные когнитивные нарушения — состояние, когда пациент предъявляет жалобы на снижение памяти, но при этом результаты выполнения когнитивных тестов находятся в пределах нормы. Для характеристики лиц с преклинической стадией БА предложен также термин *Subjective Cognitive Decline (SCD)* (субъективное когнитивное снижение) и создана инициативная группа для разработки критериев. Однако по результатам