

Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция

А.Г.Назинян, Н.М.Сантросян

*Лечебно-оздоровительное объединение «Наири» МЗ РА,
ЕрГМУ им. М.Герац, кафедра неврологии*

Ключевые слова: сосудистая деменция, болезнь Альцгеймера, патогенез, дифференциальная диагностика

Болезнь Альцгеймера (БА) и сосудистая деменция (СД) представляют серьезную широко распространенную медико-социальную проблему. Так, в США почти 3 млн. человек в возрасте старше 65 лет страдают различными формами деменции, при этом в половине случаев причиной слабоумия является БА, в 20% – СД. В связи с этим в последние годы проблема дифференциальной диагностики, создавая возможность раннего выявления и коррекции основной патологии, этих заболеваний приобрела первостепенное значение. Подходы к лечению БА мало разработаны, т.к. патогенез и этиология этого заболевания неизвестны. В лечении же СД уже достигнуты положительные результаты, среди которых важное значение имеет устранение факторов риска, в первую очередь артериальной гипертензии. Так, флуктуирующий характер нарушений когнитивных функций при СД связывают с колебаниями мозгового кровотока. Поэтому эффективный контроль артериальной гипертензии в сочетании с приемом аспирина и прекращением курения приводит к достоверному улучшению у больных СД показателей мозгового кровотока. Это дало основание для включения СД, в отличие от БА, в группу курбельных форм деменции. Разработка эффективных способов предупреждения и замедления темпов прогрессирования СД и БА, несомненно, внесет немаловажный вклад в осуществление таких важных задач здравоохранения, как продление активной жизни и творческого долголетия значительной части общества, а также приведет к снижению больших экономических затрат, связанных с необходимостью постоянного ухода и медицинского наблюдения за больными. Однако в настоящее время дифференциальная диагностика СД и БА нередко вызывает определенные затруднения [5,6,8,25].

Патогенез и этиология БА изучены недостаточно. Заболевание связывают с инфекционными процессами, в том числе с медленной вирусной инфекцией, иммунологической дисфункцией, участвующей в нарушении функции гематоэнцефалического барьера мозга, с дегенерацией центральной холинергической

системы, воздействием алюминия или других металлов, изменением обмена и функции трофических факторов нейрональной системы, ускоренным старением, а также молекулярно-генетическими нарушениями. При БА нарушен обмен многих нейротрансмиттеров: ацетилхолина, дофамина, норадреналина, нейропептидов, изменены и свойства рецепторов – мускариновых, серотониновых, соматостатиновых и ГАМК-рецепторов. Плотность ацетилхолиновых рецепторов резко уменьшена в гиппокампе, миндалевидном теле и неокортексе, в связи с чем гиппокамп и миндалевидное тело считаются своего рода критическими областями при этом заболевании. Клинико-биохимические исследования позволили выявить корреляцию между выраженностью симптомов заболевания и степенью снижения активности медиаторов холинергической системы. Установлено, что сокращение числа нейронов в базальном ядре мозга сопряжено с образованием сенильных бляшек в проекционных зонах коры (соответствующие восходящие пути из базального ядра являются холинергическими и их нейротрансмиттер – ацетилхолин). Более того, снижение активности ацетилхолинэстеразы и холинацетилтрансферазы в зонах неокортекса отражает существенную потерю холинергических нейронов в базальном ядре Мейнерта. С другой стороны, образование бляшек вряд ли полностью определяется дегенерацией холинергических нейронов, т.к. бляшки имеются и в других областях мозга. Изменение концентрации метокси-4-гидроксифенил-этиленгликоля и норэпинефрина в ликворе отражает вовлечение в процесс норадренергической системы. Этим можно объяснить такие клинические проявления БА, как гиперактивность, возбуждение, нарушение сна, булемию при одновременной потере массы тела или даже кахексии. Как показали нейроморфологические исследования, в пользу генетической предпосылки развития БА свидетельствуют наличие в нейронах головного мозга нейрофибриллярных клубков и разрастание нейроглии, а также большое количество сенильных бляшек. Аналогичные изменения мозговой ткани выявлены и при синдроме

Дауна, генетическая природа которого не вызывает сомнений, более того, трисомия 21-й пары хромосом чаще встречается в семьях больных БА, чем в популяции, в связи с чем предполагается наличие гена (-ов) БА на уровне 21-й пары хромосом [11,24,26].

Основным патоморфологическим субстратом СД являются множественные инфаркты головного мозга. Различают большие и средней величины инфаркты, как правило, немногочисленные и даже единичные, возникающие в результате атеросклеротического поражения, тромбоза или тромбозомболии крупных экстра- и/или интрацеребральных артерий, что характерно для так называемой корковой СД. Принято выделять и подкорковую СД, обусловленную мелкими лакунарными инфарктами (лакуна – участок размягчения мозговой ткани вследствие инфаркта размером от 2 до 15 мм), возникающими в результате закупорки мельчайших внутримозговых перфорирующих артерий в подкорковых узлах, таких как хвостатое и чечевичное ядра, таламус, перивент-рикулярное белое вещество и внутренняя капсула. Данное состояние ткани мозга определяется как *status lacunaris*. Большие множественные инфаркты мозга вызывают слабоумие в 48–84%, а множественные лакунарные – в 23–46% случаев. Имеются указания на роль генетических факторов в развитии той или иной разновидности инфарктов, приводящих к слабоумию. Действие отдельных инфарктов, обуславливающее манифестацию деменции, связывают, в первую очередь, с нарушением функций пораженных мозговых структур, тогда как соответствующее действие лакунарного статуса связывают преимущественно с разрывом межполушарных связей. Особенно велика вероятность развития СД при сочетании отдельных инфарктов с лакунарным статусом. По данным аутопсии и прижизненного обследования больных методом КТ, такое сочетание значительно чаще наблюдается при выраженной деменции и особенно характерно для СД тяжелой степени [2,4,7].

В качестве основных факторов, определяющих деструктивное влияние инфарктов на мозг, с которыми связывают развитие слабоумия независимо от их разновидности, обсуждается следующее: размеры инфарктов, их локализация и количество. В исследованиях, касающихся значения величины и количества инфарктов, наиболее существенным является не просто констатация четкой зависимости степени вероятности наступления деменции от количества и величины очагов поражения (что само собой разумеется), а попытка установить соответствующие количественные параметры инфарктов, при которых возникает риск слабоумия. Средние объемы инфарктов у умерших больных позднего возраста без деменции составили 13,2, а у больных с деменцией – 48,2 мл. Были проведены расчеты среднего объема сосудистого поражения при патологоанатомическом исследовании у

перенесших инсульт больных без деменции и с деменцией. При этом объем сосудистого поражения у больных с СД был достоверно большим и по отдельным областям мозга (лобная, теменная, затылочная доли, базальные ганглии) как при одно-, так и при двустороннем поражении. Было обнаружено, что при легкой и тяжелой степени деменции средние размеры инфарктов составляли 6,29 и 63 мм соответственно. По данным КТ, полученным при обследовании двух групп больных – пациентов с СД и перенесших инсульт без деменции средние объемы инфарктов составляли соответственно 6,7–8,7 случаев и 1,7–5,3 мл. При анатомическом исследовании умерших больных с СД оказалось, что в 70,8% случаев объем инфарктов составил более 10 мл. По другим данным, объем лейкоареозиса, определявшийся методом КТ, у больных с легкой степенью СД составил 47,4 мл и с тяжелой – 70,2 мл. Значение объемов инфарктов для развития деменции связывают с тем, что по достижении ими определенной (критической) величины наступает срыв компенсаторных возможностей мозга, обеспечивающих нормальное функционирование мнестико-интеллектуальной сферы. Это положение находит теоретическое обоснование в некоторых исследованиях, показавших значение такого фактора, как объем поражения мозга, в нарушении нормального протекания интеллектуальных процессов. Согласно полученным данным, инфаркты объемом более 100 мл, как правило, приводят к деменции [12,21].

Данные о значении числа мозговых инфарктов в формировании деменции также разноречивы. В результате исследования 218 лиц, перенесших инсульт, было установлено, что слабоумие чаще всего выявлялось в тех случаях, когда имелось более 13 инфарктов средней и малой величины. Показано, что число макроscopicких сосудистых очагов было большим у больных с деменцией, хотя статистической достоверности эти отличия от больных без деменции достигали лишь при наличии инфарктов в бассейне сонных артерий. Установлено, что как при одно-, так и при двусторонних инфарктах их средняя частота оказалась достоверно более высокой у больных с деменцией по сравнению с таковой у пациентов без слабоумия. Не выявлено различий между средним числом инфарктов у умерших больных с деменцией различной степени выраженности (легкой, средней и тяжелой). Вопросы локализации инсульта применительно к проблеме СД в работах последних лет рассматриваются главным образом не в аспекте клинко-психопатологических или нейропсихологических особенностей, а с точки зрения возможности развития слабоумия вообще. Наиболее изучены структуры мозга, «ответственные» за когнитивно-мнестические функции, а также наиболее часто поражаемые инфарктами лобные и верхнетеменные области, нижнемедиальные отделы височ-

ной доли, включающие гиппокамп и таламус. Установлено, что особенно велика вероятность развития деменции при сочетании таламических инфарктов с корковыми, а также инфарктов, локализующихся в подкорковых структурах и лобной коре. Отмечено значение для развития слабоумия левосторонних инфарктов. Заслуживают внимание данные о том, что для развития СД имеет значение билатеральность поражения мозга. Сложилось мнение, что фактор локализации инфаркта более значимо коррелирует с когнитивными нарушениями, чем его объем: так, парамедиальные билатеральные таламические инфаркты могут быть довольно малы [9,16,28].

Особый практический и теоретический интерес представляют данные, касающиеся величины ликворных пространств (желудочков и субарахноидальных пространств больших полушарий) мозга у больных СД, расширение которых косвенно указывает на потерю мозговой ткани. По данным некоторых авторов, при СД (по сравнению с нормой) увеличивается объем третьего желудочка и величина отношения плотности мозговой паренхимы к плотности спинномозговой жидкости, а по сравнению с перенесшими инсульт больными без деменции изменяется лишь это отношение. Обнаружено, что степень выраженности СД коррелирует как с корковой, так и с центральной атрофией, однако такая корреляция отмечается лишь в тех случаях, когда объем сосудистого поражения составляет менее 20–30 мм. Представляет интерес точка зрения исследователей, считающих, что потеря массы мозговой ткани при СД коррелирует со снижением когнитивных функций в большей степени, чем при БА. Природу расширения ликворных пространств у больных СД вряд ли можно целиком рассматривать как результат уменьшения массы мозговой триады в результате инфарктов. При тщательном аутопсийном исследовании не было обнаружено различий между перенесшими инсульт больными с деменцией и без нее по таким показателям, как масса мозга и размеры боковых желудочков, хотя масса мозга отрицательно коррелировала с объемом сосудистого поражения, а расширение желудочков – с наличием лакунарного статуса и деменцией. Приведенные данные свидетельствуют, что значение расширения ликворных пространств при СД остается не вполне ясным и уточнение этого вопроса является предметом будущих исследований [18,27].

Весьма информативным при СД оказалось изучение мозгового кровотока и обмена. Согласно современным исследованиям, для СД характерно значительное и, как правило, двустороннее снижение мозгового кровотока и обмена. Особый интерес представляют указания на то, что при СД снижение кровотока может манифестировать за несколько лет до ее начала, в отличие от сенильной деменции, при которой аналогичное снижение кровотока происходит лишь

после ее развития. Показано, что у больных мягкой СД снижение мозгового кровотока – более важный критерий, нежели величина очагового поражения при инсульте. Некоторые исследователи указывают на возможность периодического ухудшения и улучшения мозгового кровотока у больных с постинсультной деменцией. Так, в течение нескольких месяцев у больных СД проводилась регистрация регионарного мозгового кровотока и оценка когнитивных функций, выявившая в 76% случаев сопряжение друг с другом колебаний этих показателей. Авторы объясняют их нарушением гемодинамики вне зон собственно инфарктов, вызывающих интермиттирующую ишемию серого и белого вещества мозга. С этими данными согласуются и результаты другого исследования: снижение локального кровотока может сопровождаться развитием неврологических нарушений при отсутствии клинически определяемых признаков повреждения нервной ткани. Значение этих работ заключается в том, что они дают возможность понять механизмы, обеспечивающие обратимость некоторых компонентов СД, и характерное для нее «мерцание» симптомов. Таким образом, инсульт, будучи основной причиной развития СД, оказывает соответствующее воздействие только при определенных условиях, важнейшими из которых являются не только локализация, величина и число инфарктов, но и степень генерализации изменений мозгового кровотока. Такие изменения не могут обуславливать развитие общемозговой недостаточности, что согласуется с концепцией о значении сочетания локального и общемозгового патогенных факторов для развития психической патологии [17,20,29].

С точки зрения дифференциальной диагностики СД и БА наиболее распространенным инструментальным методом количественной оценки деменции является ишемическая шкала Хачинского; если сумма баллов не превышает 4, то это деменция альцгеймеровского типа, если же сумма баллов больше 7 – то это СД. Отсюда следует, что для СД в отличие от БА более характерно внезапное начало, флюктуирующее течение, анамнестические данные об артериальной гипертензии и перенесенных инсультах, а также относительная сохранность личности, преимущественно соматические жалобы и наличие проявлений общего и церебрального артериосклероза. Определенное значение имеет и детальное неврологическое обследование, которое помогает выявить ряд признаков, часто сопутствующих СД: симптомы поражения двигательных функций, нарушение походки, недержание мочи, дефекты поля зрения, наблюдающиеся при этом заболевании чаще, чем при БА. Более того, нарушения походки и мочеиспускания, вероятно, обусловленные двусторонним поражением лобных нисходящих проводящих путей, считаются клиническими маркерами СД. Кроме того, при СД чаще встречаются насильст-

венный смех, плач, слезливость, характерные для псевдобульбарного синдрома. Колебания выраженности когнитивных нарушений, периоды их относительного улучшения, перемежающиеся состояния ночной "спутанности" и дневного "просветления" также более характерны для СД. При ней, в отличие от БА, практически отсутствуют семейные случаи, чаще встречаются различные виды кардиальной патологии, чем обусловлена более короткая продолжительность жизни этих больных по сравнению с таковой при БА [1,13,15].

Из параклинических методов обследования, способствующих дальнейшему уточнению диагноза, следует отметить следующие:

- Компьютерная томография, важной переменной которой является определение плотности мозговой ткани, размеров желудочковой системы и рельефности борозд головного мозга. Предполагается, что определение ширины третьего желудочка может служить маркером БА, а оценка темпов дилатации желудочков мозга позволяет подтвердить клинический диагноз БА и выявить ее прогрессирующие формы [22,27].
- Магнитно-резонансная томография, при которой нейрорадиологическим феноменом, свойственным СД, является лейкоареозис – область пятнистого или диффузного понижения плотности перивентрикулярного белого вещества при усилении сигнала в этой области на T-2 взвешенных изображениях. С помощью магнитно-резонансной томографии благодаря более высокому контрасту можно определить границы атрофии участков коры головного мозга, что облегчает дифференциальную диагностику БА. В целом, данная методика более чувствительна с точки зрения выявления патологии белого вещества как при БА, так и при СД [3,10,14,23].
- Позитронно-эмиссионная томография, позволяющая определить состояние церебрального метаболизма и мозгового кровотока, а также функциональную активность головного мозга (особенности изменения этих параметров при различных формах деменции рассматривались выше).
- Транскраниальная доплерография, дополненная определением цереброваскулярного резерва мозговых сосудов и транскраниальным мониторингом церебральной эмболии. Целесообраз-

ность применения данной методики в ракурсе дифференциальной диагностики СД и БА обусловлена тем, что в патогенезе СД в отличие от БА определенную роль играет патология экстра- и интракраниальных отделов магистральных артерий головы. Проведенное нами обследование больных с СД и БА выявило определенные изменения характеристик церебрального кровотока у пациентов с СД, заключающиеся в снижении его скоростных показателей (конечной диастолической и средней линейных скоростей кровотока) и отрицательном значении показателя эффективной пульсации. Кроме того, у больных с СД регистрировались достоверно меньшие величины цереброваскулярного резерва, нежели при БА. Наконец, как известно, важным средством предупреждения и замедления темпов прогрессирования СД является стабилизация общей гемодинамики и профилактика повторных нарушений мозгового кровообращения эмболического генеза [19]. В связи с этим необходимо своевременное выявление церебральной эмболии, что возможно лишь при транскраниальном эмболодетектирующем мониторинге кровотока по мозговым сосудам – единственной методике, обеспечивающей непосредственную детекцию мозговой эмболии. Применение же предложенных в результате обследования дифференциально-диагностических доплерографических критериев позволяет решить вопрос об источнике эмболии. Таким образом, становится возможным раннее выявление и коррекция кардиальной патологии, связанной с высоким риском кардиоцеребральной эмболии, или патологии магистральных артерий головы (вплоть до ангиохирургических вмешательств).

В завершение необходимо отметить, что разграничение СД и БА возможно лишь при тщательном клинико-инструментальном обследовании, а полученные данные позволяют констатировать целесообразность включения комплекса современного доплеровского исследования в обиход параклинических методик, способствующих дифференциальной диагностике этих ведущих типов дементного синдрома.

Поступила 14.05.02

Литература

1. Вознюк И.А. Острые и хронические нарушения мозгового кровообращения: гемодинамика и нейроморфология: Автореф. дис. докт. мед. наук. СПб., 2000.
2. Дамулин И.В., Захаров В.В. Дисциркуляторная энцефалопатия. Методические рекомендации /Под ред. Н.Н.Яхно. М., 2000.
3. Дамулин И.В., Левин О.С., Яхно Н.Н. Невролог.журн., 1999, 4, 2, с. 20.
4. Дамулин И.В. Невролог. журн., 1999, 4, 3, с.4.
5. Кадыков А.С., Калашникова Л.А., Шведков В.В. В кн.: Дисциркуляторная энцефалопатия. М., 2000, 3, с.10.
6. По материалам 52-го ежегодного собрания Американской Академии Неврологии (NEURO-LOGY. 2000, 54, N 7, Suppl.3) Невролог.журн., 2000, 5(6), с.40.
7. Яхно Н.Н., Дамулин И.В. Росс.мед.журн., 1999, 5, с.3.
8. Bennett D. Int. J. Clin. Pract., 2001, (120):41.
9. Bowler J. J. Neurol. Neurosurg.Psychiatry., 2001, 71 (1):136E.
10. Bozzao A., Floris R., Baviera M. et al. Am. J. Neuroradiol., 2001, 22(6):1030-6.
11. Brayne C. Commentary: Int. J. Epidemiol., 2001, 30 (3): 598-9.
12. Clarke N., Joachim C., Esiri M., Morris J. et al. Ann.N.Y.Acad.Sci., 2000, 903: 497-500.
13. Erkinjuntti T. Int. J. Clin. Pract., 2001, (120):14-23.
14. George A., Cha S. Am. J. Neuroradiol., 2001, 22(6):1017-8.
15. Izmirlian G., Brock D., White L. Stat.Med., 2000, 19(11-12): 1577-1591.
16. Jellinger K. J. Neuropathol. Exp. Neurol., 2001, 60(6): 658-9.
17. Kobari M., Meyer J., Ichijo M., Kawamura J. Keio.J.Med., 2000, 49Suppl: A101-4.
18. Kurz A.F. Int.J.Clin. Pract., 2001, (120):5-8.
19. Meyer M., Rauch G., Rauch R. et al. Ann.N.Y.Acad.Sci., 2000, 903:411-23.
20. Meyer M., Rauch G., Rauch R., Haque A., Crawford K. Keio.J.Med., 2000, 49Suppl 1: A95-7.
21. Moser D. et al. Neuropsychiatry Neuropsychol. Behav. Neurol., 2001, 14(2):89-92.
22. O'Brien J., Metcalfe S., Swann A., Hobson J. et al. Dement.Geriatr.Cogn.Disord., 2000, 11(2): 114-8.
23. O'Brien J., Paling S., Barber R. et al. Neurology, 2001, 56(10):1386-1388.
24. Rocca W. JNS, 2001, Vol.187, Suppl.1, p. 116.
25. Roman G. Int.J.Clin.Pract., 2001, 120:9-13.
26. Sanchez J., Sayago A. Rev. Neurol., 2000, 30(2): 121-7.
27. Scheltens P., Kittner B. Ann.N.Y.Acad.Sci., 2000, 903: 542-6.
28. Small G. Int.J.Clin.Pract., Suppl., 2001, (120):1-4.
29. Tsolaki M., Sakka V., Gerasimou G. et al. Am. J. Alzheimer's Dis., 2001, 16(1):21-31.