

КОГНИТИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА ПРИ ДИСМЕТАБОЛИЧЕСКИХ И СОСУДИСТЫХ ПОРАЖЕНИЯХ ГОЛОВНОГО МОЗГА

И.В.Дамулин, Л.М.Антоненко

Кафедра нервных болезней Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова

Причиной когнитивных расстройств нередко являются заболевания, не связанные с первичным поражением структур центральной нервной системы (ЦНС). В ряде случаев при этой патологии можно добиться существенного улучшения в когнитивной сфере больных при своевременной диагностике и адекватной терапии основного заболевания. Нередко эти расстройства рассматриваются как потенциально обратимые причины деменций. Следует подчеркнуть, что наличие потенциально курабельного состояния, лежащего в основе деменции, не обязательно означает потенциальной обратимости самой деменции.

Среди потенциально обратимых причин деменции наиболее часто встречается алкоголизм, нормотензивная гидроцефалия, дисметаболические расстройства, эндокринопатии (сахарный диабет, заболевания щитовидной железы), объемные образования головного мозга, ятрогении, а также депрессия [7; 11; 22]. Истинная частота обратимых деменций невелика и не превышает по некоторым данным - 0,6-1% [18], а по другим - 4% [28]. Однако в литературе приводятся и более значительные цифры – до 10% [22], 12-15% [47] и даже 20% [36]. R.Zimmer и H.Lauter [50] считают, что примерно в 20% случаев деменция обратима, при этом около 10% обусловлены интоксикациями, доброкачественными опухолями или гидроцефалией, а 9% связаны с психиатрической патологией. По данным специализированных клиник, в которых наблюдаются пациенты с деменцией, частота потенциально обратимых состояний составляет от 3 до 8% [20; 27]. Расхождения в приводимых цифрах могут быть обусловлены различиями в выборке больных (возраст, амбулаторные или стационарные больные), использовавшимися критериями деменции, объемом параклинического обследования. Восстановление тем более значительно, чем менее выражен когнитивный дефект и чем раньше начата оптимальная терапия.

Обратимые деменции чаще встречаются у пациентов более молодого возраста (до 65 лет), чем у пожилых больных. В литературе описано несколько десятков заболеваний, которые могут приводить к вторичной («обратимой») деменции.

ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ ВТОРИЧНОЙ («ОБРАТИМОЙ») ДЕМЕНЦИИ

- алкоголизм
- дефицитарные состояния (дефицит витамина В12, фолиевой кислоты, никотиновой кислоты, тиамин)

- эндокринопатии (сахарный диабет, патология поджелудочной железы с развитием панкреатической энцефалопатии, заболевания щитовидной железы, гипопаратиреоз, заболевания надпочечников)
- ятрогении
- наркомании (амфетамины, кокаин, опиаты и др.)
- интоксикации (включая отравления металлами – алюминий, кадмий, свинец)
- нормотензивная гидроцефалия
- посттравматическая энцефалопатия
- объемные образования головного мозга (опухоли – первичные и метастатические, субдуральная гематома)
- паранеопластические процессы при опухолях соматической локализации
- гипоксия различного генеза (легочно-сердечная недостаточность, после кратковременной остановки сердца, после отравления угарным газом, синдром апноэ во сне, при заболеваниях крови), осложнения после общей анестезии
- печеночная недостаточность
- почечная недостаточность (включая диализную деменцию)
- инфекционные заболевания (энцефалиты, болезнь Крейтцфельдта-Якоба, СПИД-деменция комплекс, прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия, нейросифилис, нейроборрелиоз, болезнь Уиппля, болезнь кошачьих царапин)
- рассеянный склероз
- васкулиты (первичный ангиит центральной нервной системы, грануломатоз Вегенера, височный артериит, узелковый периартериит, системная красная волчанка, саркоидоз, болезнь Бехчета, криоглобулинемия, интраваскулярная лимфома, при инфекционных заболеваниях – нейросифилис, нейроборрелиоз, herpes zoster)
- «стероид-чувствительные энцефалопатии»

Среди этой группы разных по этиологии и патогенезу состояний наиболее важное значение придается дисметаболическим энцефалопатиям.

ПАТОГЕНЕЗ ДИСМЕТАБОЛИЧЕСКИХ ЭНЦЕФАЛОПАТИЙ

- нарушение гематоэнцефалического барьера
- действие токсических веществ
- ишемия
- гипоксия
- образование эндотоксинов
- нейротрансмиттерные расстройства

Факторами, определяющими клинические особенности дисметаболических энцефалопатий, является характер ведущего этиопатогенетического процесса, компенсаторные возможности организма, наличие и характер сосуществующей неврологической патологии, а также возраст больных. Трудности диагностики этой группы состояний в немалой степени обусловлены их незаметным началом и нередко медленным прогрессированием. Головной мозг весьма чувствителен к изменениям

гомеостаза, поэтому церебральная симптоматика и, в первую очередь, когнитивные расстройства могут быть одним из первых проявлений системных заболеваний. Начальные проявления при нарушениях питания различного генеза могут быть весьма неспецифичны и нередко ограничиваются такими мало помогающими в диагностике симптомами, как повышенная утомляемость или минимальные изменения слизистой полости рта и языка. Когнитивные нарушения при этих состояниях часто принимаются за проявления нормального старения. Следует заметить, что в их основе лежит мультифокальный корковый дефект, а не одинаковое по степени выраженности диффузное поражение коры. При этом сама по себе деменция редко является ведущим начальным синдромом дисметаболических энцефалопатий. Кроме того, наличие у пациента легкой деменции или недементных когнитивных нарушений, в том числе связанных с возрастом, является предрасполагающим фактором возникновения дисметаболической или токсической энцефалопатии.

Для дисметаболических энцефалопатий довольно характерно подострое начало когнитивных нарушений и их флюктуирующее течение [30]. Состояние больных может осложниться возникновением острых нервно-психических расстройств, для данной категории больных также характерны колебания в выраженности когнитивных нарушений. При этом дифференциальная диагностика дисметаболических энцефалопатий от деменций первично-дегенеративного генеза (в первую очередь, болезни Альцгеймера) на основании только результатов нейропсихологического тестирования может представлять значительные трудности. Поэтому на первом этапе обследования пациентов с когнитивным дефектом ведущая роль принадлежит тщательной оценке анамнеза заболевания, включая анализ лекарственных препаратов, которые получал и продолжает получать больной. Следует заметить, что диагностика дисметаболической энцефалопатии требует исключения иных причин неврологических расстройств у больного (воспалительных, опухолевых и др.).

Тщательный анализ анамнеза заболевания, клиническое исследование (включающее оценку неврологического и психического статуса, нейропсихологическое исследование), параклиническое исследование (общий анализ крови, определение уровня глюкозы и электролитов крови, оценка функции почек и печени, гормоны щитовидной железы), а также нейровизуализационное исследование (КТ или МРТ головного мозга) позволяют выявлять наиболее частые причины обратимых деменций [47]. Так, в частности, указание на перенесенную в прошлом черепно-мозговую травму может быть при деменции вследствие субдуральной гематомы и при нормотензивной гидроцефалии, а на операцию на щитовидной железе по поводу тиреотоксикоза – при имеющемся в

настоящее время гипотиреозе. Генерализованные эпилептические припадки могут возникать у пациентов с гипоксией различного генеза, уремией и гипогликемией, однако при печеночной энцефалопатии они встречаются редко. Фокальные эпилептические припадки более характерны для гипергликемии, а мультифокальные миоклонические припадки – для уремии и постгипоксической энцефалопатии.

НЕКОТОРЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ДИСМЕТАБОЛИЧЕСКИХ ЭНЦЕФАЛОПАТИЙ

Очаговая неврологическая симптоматика:

- опухоли и другие объемные образования головного мозга
- субдуральная гематома
- сосудистая деменция, связанная с перенесенным инсультом

Многоочаговая неврологическая симптоматика:

- сосудистые поражения головного мозга - мультиинфарктная деменция
- рассеянный склероз
- карциноматозный менингит
- прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия
- посттравматическая энцефалопатия

Важным моментом в диагностике дисметаболических расстройств является правильная трактовка имеющихся когнитивных нарушений. Само по себе наличие жалоб больных на снижение памяти не является достоверным индикатором наличия деменции, большее значение имеет нарушение активности в повседневной жизни, связанное с когнитивными расстройствами [19]. В сложных случаях желательно проведение нейропсихологического исследования, помогающего объективизировать имеющиеся расстройства. На результаты нейропсихологического тестирования могут влиять такие факторы, как очень высокий или очень низкий уровень образования обследуемого, наличие зрительных, слуховых или чувствительных расстройств, слабая мотивация испытуемого, его усталость, а также наличие эмоционально-личностных нарушений и психотических расстройств.

В диагностике причин обратимых деменций ведущую роль играют результаты параклинического исследования. Однако ретроспективный анализ показывает, что неожиданную в рамках клинической картины и крайне важную для постановки правильного диагноза информацию у данной категории больных можно получить лишь по данным общего анализа крови, хотя в большинстве случаев эти показатели находятся в пределах нормы. Все остальные методы исследования, включая КТ головного мозга и ЭЭГ, в подавляющем большинстве случаев диагностическое мнение о больном принципиально не меняют. Однако в литературе высказывается мнение о большей значимости нейровизуализационного исследования, которое почти в 6% случаев выявляет не ожидаемые по клиническим данным очаговые изменения головного мозга [47]. При

дисметаболических энцефалопатиях при рутинном МРТ-исследовании могут отсутствовать какие-либо изменения, в этих случаях изменения могут быть выявлены при МР-спектроскопии (это исследование в большинстве случаев используется в исследовательских целях).

Еще один важный аспект этой проблемы связан с коморбидностью, когда у пациента с деменцией первично-дегенеративного генеза (в частности, болезнью Альцгеймера) имеется сопутствующее заболевание (например, гипотиреоз), приводящее к еще более значительному ухудшению в когнитивной сфере. Эти сопутствующие заболевания встречаются более чем у 20-25% больных с деменцией первично-дегенеративного генеза. Выявление коморбидных состояний и их лечение может привести к улучшению в состоянии больного.

ДЕМЕНЦИЯ ПРИ АЛКОГОЛИЗМЕ И ДЕФИЦИТЕ ВИТАМИНА В1

Осложнения со стороны нервной системы, связанные с алкоголизмом, известны давно. К особенностям действия этанола следует отнести поражение практически всех отделов нервной системы и мышц, а также значительное многообразие патогенетических механизмов, обуславливающих его токсическое действие [8]. Алкоголь является наиболее часто встречаемым экзогенным токсином, вызывающим энцефалопатию [30]. Однако, несмотря на интенсивные исследования, многие аспекты этих расстройств остаются недостаточно изученными.

Прогрессирующее нарушение интеллектуальных функций является характерной особенностью алкоголизма. Когнитивные нарушения у лиц, страдающих хроническим алкоголизмом, выявляются в 50-70% случаев, в 10% случаев они носят выраженный характер, достигающий степени деменции [25; 26]. Алкогольная деменция составляет от 5 до 10% всех деменций у лиц молодого возраста [12; 43]. Среди ее клинических особенностей следует упомянуть лобные нарушения, зрительно-пространственные расстройства, нарушение эпизодической памяти, а также личностные изменения [26; 43]. У пациентов с алкогольной деменцией также могут выявляться нарушения речи и праксиса, конфабуляции.

Следует подчеркнуть, что сама по себе концепция алкогольной деменции с нозологической точки зрения является предметом дискуссий [22; 33]. Высказывается довольно спорное мнение, что это один из вариантов энцефалопатии Вернике-Корсакова [33]. Однако клинические проявления алкогольной деменции не ограничиваются лишь мнестическим дефектом и, таким образом, отличны от проявлений корсаковского синдрома. В частности, для корсаковского синдрома не характерны такие ведущие для

алкогольной деменции синдромы, как нарушения мышления и расстройства зрительно-пространственных функций.

При алкоголизме лобные доли подвержены в большей степени повреждению, что проявляется нарушением исполнительных функций (способность к абстрагированию и планированию, ингибирование персеверативных процессов, переключение между различными когнитивными процессами, скорость когнитивных процессов и т.д.). По данным патоморфологических исследований более значительные изменения отмечаются в подлежащем белом веществе, однако атрофические изменения затрагивают и кору лобных долей (потеря корковых нейронов, ламинарный склероз) [25]. Количественный микроскопический анализ показал, что наибольшая степень потери корковых нейронов отмечается в передних фронтальных отделах – в поле 8 по Бродману (снижение плотности нейронов на 22%), менее значительные изменения выявляются в первичной моторной коре, лобной цингулярной и височной коре [25]. Считается, что наиболее подвержены поражению при алкоголизме крупные пирамидные нейроны, которые также избирательно страдают при болезни Альцгеймера и нормальном старении [25]. При этом в симптомообразовании важную роль играет нарушение связей передних отделов головного мозга с другими отделами коры и субкортикальными структурами, что проявляется синдромом разобщения. Нарушения исполнительных функций, обусловленные синдромом разобщения, довольно характерны и для пациентов алкоголизмом, не имеющих выраженных мнестических расстройств. Нередко выявляемый при алкогольной деменции лобный дефект может предшествовать клиническим проявлениям алкогольной полиневропатии и мозжечковой дегенерации, а также синдрому Вернике-Корсакова [25].

Имеется несколько патогенетических механизмов, могущих вызывать когнитивные нарушения у больных алкоголизмом. Причиной возникновения когнитивных нарушений у лиц, злоупотребляющих алкоголем, помимо токсического действия алкоголя и энцефалопатии Вернике-Корсакова (в основе которой лежит дефицит тиамина), могут быть другие дефицитарные расстройства (в частности, пеллагра, обусловленная дефицитом никотиновой кислоты), болезнь Маркиафава-Биньями, а также печеночная энцефалопатия, повторные черепно-мозговые травмы, хронический менингит, синдром апноэ во сне, сопутствующие алкоголизму болезнь Альцгеймера или сосудистая деменция [9; 22].

Болезнь Маркиафава-Биньями (первичная дегенерация мозолистого тела) встречается исключительно у алкоголиков при интенсивном и длительном (более 20 лет) злоупотреблении алкоголем [8]. В основе лежит некроз мозолистого тела, комиссур. Клиническая симптоматика весьма вариабельна. В тяжелых случаях остро развивается

коматозное состояние, при подостром варианте течения отмечается прогрессирующее развитие лобной симптоматики, тазовых расстройств, апраксии ходьбы. У некоторых больных возможно наличие дизартрии, гемипареза или афатических нарушений. При нейровизуализационном исследовании (КТ/МРТ) выявляются изменения мозолистого тела и комиссур, иногда также отмечаются изменения в области полуовального центра. Симптомы могут уменьшаться при прекращении приема алкоголя и правильном питании, однако деменция носит необратимый характер.

Снижение концентрации тиамин в сыворотке крови выявляется у 30-80% больных, страдающих алкоголизмом [32]. В результате дефицита тиамин нарушается метаболизм нейронов, страдает трансинаптическая передача возбуждения в центральной нервной системе, снижается синтез ДНК. Кроме тиамин, при алкоголизме отмечается дефицит и других витаминов – фолиевой кислоты (у 60-80% больных), рибофлавин (у 17%), пиридоксин (у 50%), а также цианкобаламин, никотиновой и аскорбиновой кислоты, витамина Д и др. [32]. В частности, возникновение эпизодов спутанности у лиц, страдающих алкоголизмом, может быть обусловлено дефицитом никотиновой кислоты.

Дефицит витамина В12 может быть обусловлен несколькими возможными причинами - наличием хронического гастрита, дефицитом фолатов из-за нарушений всасывания, неполноценным питанием, патологией поджелудочной железы и непосредственным неблагоприятным действием алкоголя на всасывание витамина В12 в кишечнике.

У больных алкоголизмом с деменцией при нейровизуализационном исследовании выявляется диффузная церебральная атрофия, несколько более выраженная в передних отделах головного мозга, однако эта особенность не является специфической для данного состояния. Диффузная церебральная атрофия выявляется у 50-70% больных хроническим алкоголизмом, а у трети больных эта атрофия преимущественно затрагивает лобные доли [26]. Прямой зависимости между степенью церебральной атрофии и когнитивным дефектом нет, а примерно у трети лиц, злоупотребляющих алкоголем, результаты КТ головного мозга соответствуют норме. Прекращение злоупотребления алкоголем и проведение адекватной терапии нередко приводит к восстановлению когнитивного дефекта.

Минимально необходимая суточная доза витамина В1 составляет 2 мг. Среди причин, приводящих к дефициту этого витамина, ведущую роль играет алкоголизм и хронический гастрит, а также длительный гемодиализ. Среди клинических синдромов, обусловленных дефицитом тиамин, следует упомянуть полиневропатию, ретробульбарную невропатию и поражение других черепных нервов, энцефалопатию

Вернике-Корсакова, мозжечковую дегенерацию и дегенерацию мозолистого тела (болезнь Маркиафава-Биньями).

Патоморфологические изменения у больных алкогольной деменцией весьма многообразны и гетерогенны, что подтверждает мультифакториальный характер когнитивных нарушений у лиц, злоупотребляющих алкоголем [43]. Однако сам по себе алкоголь приводит не только к повреждению клеток Пуркинье, также страдают и нейроны гиппокампа, таламуса, коры головного мозга (особенно лобных долей) [25]. При микроскопическом исследовании выявляется потеря нейронов преимущественно в лобных отделах, что, возможно, может быть обусловлено их большей подверженностью к токсическому действию алкоголя.

Лечение деменции при алкоголизме представляет сложную задачу. Даже после 5 лет воздержания от алкоголя у больных выявляются нарушения способности к усвоению нового материала и трудности при выполнении сложных в интеллектуальном плане операций [42]. Основные направления терапии – прекращение приема алкоголя, назначение тиамин комплекса с другими витаминами, нормализация питания, использование препаратов, действующих на нейротрансмиттерные системы. До настоящего времени развернутых исследований в этом направлении не проводилось, попытки применения препаратов, действующих на норадренергическую, серотонинергическую или холинергическую системы были фрагментарны и с противоречивыми результатами [42]. Обычно тиамин назначают перорально в дозе 50-100 мг/сут. Однако при алкоголизме всасывание тиамин нередко нарушено, поэтому возникает необходимость в парентеральном введении препарата [32]. Больным также рекомендуют прием других витаминов группы В, никотиновой кислоты, витаминов С и Е. При этом надо учитывать и возможность ятрогений: назначение пиридоксина в высоких дозах (200 мг/сут.) само по себе может привести к развитию атаксии, а одновременный прием витамина А (кстати, его дефицит при алкоголизме возникает редко) и алкоголя может вызвать поражение печени [32]. Следует заметить, что причиной прогрессирующей энцефалопатии у больных алкоголизмом при отсутствии положительного эффекта от тиамин может быть дефицит никотиновой кислоты (никотинамида). Кроме того, лечение больных алкоголизмом лишь витамином В1 может приводить к усилению симптоматики, обусловленной дефицитом никотинамида [25]. Поэтому лечение больных алкогольной энцефалопатией проводят одновременным назначением тиамин (50-100 мг/сут.) и никотиновой кислоты (10-50 мг/сут.), к которым добавляют витамин В6 (1-3 мг/сут.) [32].

ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ ВЕРНИКЕ-КОРСАКОВА

Диагностика энцефалопатии Вернике-Корсакова, которая встречается при алкоголизме в 0,75-2,8% случаев, носит клинический характер и целиком основывается на выявлении характерной для этого состояния триады синдромов – спутанности, офтальмоплегии и атаксии [8; 9; 35]. Помимо алкоголизма энцефалопатия Вернике-Корсакова может возникать при неукротимой рвоте беременных, злокачественных новообразованиях желудка, длительном парентеральном питании, после операций на желудке и кишечнике, а также у пациентов, которым проводится гемодиализ. Любопытно заметить, что одна из трех больных, описанных К.Вернике, не страдала алкоголизмом. Причиной заболевания у нее была хроническая рвота, вызванная стенозом привратника после попытки отравления серной кислотой.

Патоморфологические изменения при энцефалопатии Вернике-Корсакова захватывают мамиллярные тела, серое вещество около III и IV желудочков, а также базальное ядро Мейнерта, голубое пятно и ядро шва. С поражением этих последних структур (особенно ядра шва, имеющего обширные связи с лимбической системой, гиппокампом и корой) связывают развитие нарушений памяти и других когнитивных функций [25]. Помимо глиоза довольно характерны изменения стенок сосудов и геморрагические осложнения, часто петехиальные и нередко выявляемые лишь при микроскопическом исследовании. Эритроциты могут выявляться и в стенке сосудов, и в периваскулярном пространстве. Считается, что возникновение геморрагических осложнений (в том числе, летальных по своему исходу острых кровоизлияний) обусловлено сопутствующими алкоголизму изменениями внутренних органов (цирроз, уремия) [25]. Нейроны при остром течении энцефалопатии Вернике-Корсакова могут быть относительно сохранными, однако в подострых и хронических случаях могут также выявляться некротизирующие изменения в области таламуса (особенно подвержены поражению его медиальные отделы) и оливы, изменения белого вещества (поражение аксонов и миелиновой оболочки).

При алкоголизме возникновение развернутой триады синдромов, характерной для энцефалопатии Вернике-Корсакова, является скорее исключением, чем правилом – у большинства больных отмечается лишь один или два синдрома из этой триады [25; 35]. Спутанность развивается на протяжении нескольких дней или недель. В этот период у больных отмечаются нарушения внимания и памяти, апатия и дезориентировка. У значительной части больных выявляется горизонтальный или вертикальный нистагм. Атаксия, также как при алкогольной дегенерации мозжечка, носит туловищный характер,

дискоординаторные расстройства в конечностях развиваются редко. Нередко у больных могут отмечаться вегетативные нарушения и полиневропатические расстройства.

Результаты параклинических методов исследования для диагностики энцефалопатии Вернике-Корсакова большого значения не имеют. Однако при МРТ может отмечаться уменьшение в объеме мамиллярных тел (при выраженных клинических нарушениях или после повторных острых эпизодов), а в цереброспинальной жидкости – легкое повышение уровня белка. Отмечается зависимость между степенью атрофии мамиллярных тел, которая оценивается по данным МРТ, и выраженностью когнитивного дефекта. Однако наличие атрофии мамиллярных тел не является патогномоничным для синдрома Вернике-Корсакова, поскольку подобные МРТ-изменения могут быть выявлены и у пациентов без существенных когнитивных расстройств [33].

Течение энцефалопатии Вернике-Корсакова носит прогрессирующий характер, летальность достигает 10-20% [25]. Причиной летального исхода нередко являются церебральные кровоизлияния, связанные с нарушением свертывающих свойств крови.

Исходом энцефалопатии Вернике может быть деменция, однако при своевременной терапии можно добиться улучшения состояния. При терапии тиамином в дозе 50-100 мг/сут. обычно довольно быстро восстанавливаются глазодвигательные функции (примерно у 60% остается легкий горизонтальный нистагм), в течение нескольких дней или недель регрессируют апатия и сонливость. Нарушения ходьбы и памяти восстанавливаются существенно медленнее, в меньшей степени и не у всех больных. Помимо тиамин используются витамин В12, фолиевая кислота, ниацин, антиоксиданты (витамины С и Е), проводится коррекция водно-электролитного баланса. Важное значение имеет обеспечение полноценного питания больных.

ПЕЧЕНОЧНАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ

Среди причин дисметаболических деменций важное место занимает печеночная энцефалопатия. Это состояние является одной из причин деменции при алкоголизме. Течение печеночной энцефалопатии, также как других энцефалопатий дисметаболического генеза, носит флуктуирующий характер. На ранних стадиях у пациентов могут отмечаться негрубые нарушения поведения. Довольно характерны для этой стадии нарушения внимания и зрительно-пространственных функций. По мере прогрессирования печеночной недостаточности нарастают и когнитивные нарушения, однако до определенной поры они не носят клинически явного характера и на фоне сохраненных вербальных функций не привлекают внимания окружающих. Уже на ранних стадиях может отмечаться порхающий тремор (астериксис). Этот симптом является

характерным, но не патогномичным для печеночной энцефалопатии, поскольку он может отмечаться при других дисметаболических энцефалопатиях, церебральной гипоксии, гиперкапнии, уремии и передозировке седативных препаратов [29].

Для развернутых стадий печеночной энцефалопатии характерно возникновение выраженных нарушений внимания и памяти, динамического праксиса, конструктивной апраксии, дисфазии, акалькулии, дизартрии, дезориентировки, спутанности, нарушений поведения, апатии, эпилептических припадков, в неблагоприятных случаях возможно развитие коматозного состояния [22; 29; 42]. Ухудшение состояния больных может быть обусловлено назначением лекарственных препаратов, утяжеляющих печеночную энцефалопатию (транквилизаторы, тиазидные диуретики, барбитураты и др.).

При внешнем осмотре выявляется характерная для этого состояния желтушность кожных покровов, при портальном стенозе выявляется усиленный венозный рисунок на брюшной стенке, задержка жидкости приводит к асцитам и отеку суставов [29]. Кроме того, у больных имеется склонность к кровотечениям.

В неврологическом статусе отмечается оживление глубоких рефлексов, патологические пирамидные рефлексы, мышечная ригидность, однако по мере прогрессирования патологического процесса с развитием коматозного состояния глубокие рефлексы становятся торпидными, а мышечный тонус снижается. У больных могут отмечаться экстрапирамидные расстройства – гипомимия, олигобрадикинезия, диспросодия, тремор, хореоатетоз, а также мозжечковая атаксия. Возможность возникновения экстрапирамидных нарушений отличает печеночную энцефалопатию от большинства других вариантов дисметаболических энцефалопатий [29]. Важно заметить, что довольно характерные для печеночной энцефалопатии двигательные феномены (астериксис, миоклонии) непостоянны и на момент осмотра могут у пациента отсутствовать.

Результаты КТ головного мозга существенного значения для диагностики печеночной энцефалопатии не имеют. Они позволяют в ряде случаев лишь исключить иную патологию, например, субдуральную гематому, вероятность возникновения которой обусловлена нарушением свертывающих свойств крови. На магнитно-резонансных томограммах могут выявляться очаги гиперинтенсивного сигнала в T1-режиме в области бледного шара, иногда в сочетании с аналогичными изменениями в области черного вещества и зубчатого ядра мозжечка [25; 29]. Эти изменения выявляются у 50-89% больных с хронической печеночной недостаточностью и печеночной энцефалопатией [44]. В основе подобных изменений лежит накопление магния (в 2-10 раз по сравнению с показателями у здоровых лиц без подобных изменений) [25], а также, возможно, процессы

астроцитарной пролиферации с изменением мембран внутриклеточных структур [29]. Кроме того, в этих структурах отмечается селективное снижение дофаминергических D2-рецепторов, что указывает на их роль в генезе экстрапирамидных расстройств у данной категории больных. Кроме того, у пациентов с циррозом печени при МРТ-исследовании могут визуализироваться гиперинтенсивные в T2-режиме диффузные изменения белого вещества полушарий головного мозга, в основе которых лежит локальный отек. Любопытно, что после успешной пересадки печени эти изменения могут регрессировать.

По данным ЭЭГ при остро развивающейся печеночной энцефалопатии может выявляться билатеральная медленноволновая активность, которая может быть выявлена и при других причинах дисметаболической энцефалопатии.

Неврологические нарушения у пациентов с печеночной энцефалопатией могут быть обусловлены и другими причинами – присоединением почечной недостаточности (гепаторенальный синдром), развитием сепсиса, возникновением желудочного кровотечения и связанного с ним падения артериального давления с гипоперфузией головного мозга, субарахноидальным кровоизлиянием или субдуральной гематомой.

Ведение данной категории больных, также как и при многих других вариантах дисметаболической энцефалопатии, проводится совместно со специалистом соответствующего профиля (в данном случае – с гастроэнтерологом, гепатологом). Лечение печеночной энцефалопатии основывается на следующих принципах: удаление или ограничение любых факторов, которые могут спровоцировать ее проявления; снижение абсорбции азотсодержащих веществ из желудочно-кишечного тракта; снижение выраженности портосистемного шунтирования; уменьшение патологических изменений головного мозга, обусловленных печеночной недостаточностью [3; 10; 29]. Пероральное назначение лактулозы и антибиотиков широкого спектра действия (например, неомицина), а также очищение кишечника направлены на уменьшение всасывания аммиака в кишечнике. Эффективность метронидазола аналогична эффективности неомицина, ограничивают применение этого препарата побочные эффекты – со стороны желудочно-кишечного тракта и системные. В последнее время предпочтение отдается ципрофлоксацину, рифаксимину. Недостатком всех этих мер является то, что они приводят к нарушению метаболизма других веществ и не действуют избирательно на обмен аммиака. Поэтому более предпочтительно использование препаратов, селективно снижающих концентрацию аммиака в сыворотке крови – орнитина, аспартата, аргинина и бензоата натрия [29]. В последнее время в практической деятельности широко используется L-орнитин-L-аспартат, активизирующий орнитиновый цикл детоксикации аммиака [3]. Использование антагониста бензодиазепиновых рецепторов флумазенила,

действующего также на ГАМК-рецепторы, основывается на ГАМК-ергической гипотезе патогенеза печеночной энцефалопатии и на предположении о роли увеличенного содержания в головном мозге бензодиазепиновых агонистов [29]. Попытки воздействия на допаминергическую систему с помощью бромкриптина или леводопы при печеночной энцефалопатии существенного клинического эффекта не показали, однако отмечается, что эти препараты могут использоваться с целью коррекции двигательных (экстрапирамидных) расстройств [15].

Лечение пациентов с печеночной энцефалопатией, обусловленной алкогольным поражением печени, целесообразно проводить с использованием тиамина. В тяжелых труднокурабельных случаях печеночной недостаточности решается вопрос о пересадке печени. Прогноз определяется течением основного заболевания.

ПАНКРЕАТИЧЕСКАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ

К редким причинам деменции относится панкреатическая энцефалопатия. Это состояние является осложнением острого панкреатита и характеризуется весьма разнообразной очаговой неврологической симптоматикой и острым возникновением деменции. Развитие неврологических нарушений происходит остро в течение первых двух недель от начала обострения острого панкреатита вне зависимости от его этиологии (в том числе и при алкоголизме). В дебюте панкреатической энцефалопатии возможно развитие судорожных приступов, амавроза (вследствие поражения зрительных нервов или кровоизлияния в сетчатку), нистагма, парезов, дизартрии и атаксии [34; 40]. Течение панкреатической энцефалопатии носит флюктуирующий характер с циклическим прогрессированием, когда периоды ремиссий сменяются эпизодами обострений [40]. Состояние больных может осложниться возникновением поведенческих расстройств, возбуждения, дезориентировкой в месте, времени и собственной личности, зрительными и слуховыми галлюцинациями и даже развитием коматозного состояния. В случае стабилизации основного заболевания и его благоприятного исхода в неврологическом статусе отмечается положительная динамика – в течение нескольких дней регрессируют очаговые неврологические симптомы (нистагм, дизартрия), однако могут сохраняться когнитивные расстройства, в том числе обусловленные лобной дисфункцией (апатия, потеря интереса к окружающему, нарушение беглости речи).

По данным МРТ выявляется церебральная атрофия и диффузные изменения белого вещества полушарий головного мозга, а также моста и ножек мозжечка. Патогенез этого состояния связывают с нарушением гематоэнцефалического барьера и воздействием находящихся в крови ферментов поджелудочной железы и цитокинов на белое вещество с

развитием его демиелинизации, а также с возможным развитием жировой эмболии, что характерно для некроза поджелудочной железы [40]. По мере улучшения состояния больных выраженность диффузных изменений белого вещества также уменьшается. Прогноз определяется течением основного заболевания.

ПОЧЕЧНАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ

При энцефалопатии, обусловленной почечной недостаточностью, у больных может выявляться замедленность психических процессов, нарушения внимания и другие, весьма неспецифические признаки (тремор, миоклонии, эпилептические припадки и др.) [22; 42]. Для этого состояния характерно флюктуирующее течение, когда состояние больных меняется не только в течение дней, но даже часов [14]. На ранних стадиях у больных выявляются общая слабость, нарушения внимания, апатия. По мере прогрессирования почечной недостаточности все более выраженными становятся нарушения поведения, нарастают нарушения памяти, инвертируется сон. У пациентов может выявляться выраженная лобная симптоматика в виде нарушений абстрактного мышления, паратоний, аксиальных рефлексов. Дальнейшее прогрессирование патологического процесса может сопровождаться возникновением судорожных припадков (чаще генерализованных клонико-тонических), мультифокальных миоклоний, астериксиса, менингизма (примерно в трети случаев), возбуждения, делирия, зрительных галлюцинаций, которые сменяются коматозным состоянием и летальным исходом [14]. Для уремической комы характерно повышение мышечного тонуса, гиперрефлексия, клонуса и положительные патологические пирамидные рефлексы. Пирамидная симптоматика может носить асимметричный характер, при этом почти у 45% больных развивается гемипарез. Любопытно заметить, что прогрессирование заболевания может сопровождаться изменением сторонности пирамидных нарушений.

Когнитивные расстройства при почечной энцефалопатии проявляются нарушениями памяти, внимания, довольно чувствительным методом для диагностики даже легких нарушений является исследование времени реакции выбора. Проведение гемодиализа на результаты выполнения нейропсихологических тестов существенного влияния, как правило, не оказывает.

Уровень азотемии с выраженностью неврологических нарушений коррелирует в небольшой степени. Поэтому результаты лабораторного обследования имеют значение для диагностики почечной недостаточности, но не позволяют исключить иные причины энцефалопатии и имеют небольшое значение для оценки прогноза неврологических нарушений. При исследовании цереброспинальной жидкости пациентов с уремией и

менингеальным синдромом могут выявляться признаки асептического менингита (до 250 лимфоцитов или полиморфонуклеарных лейкоцитов в 1 мм³, повышение белка до 1 г/л) [14].

Нейровизуализационное обследование (КТ или МРТ) большого диагностического значения не имеет, однако позволяет исключить иную патологию (субдуральную гематому, гидроцефалию). При хронической почечной недостаточности может визуализироваться церебральная атрофия, а также участки повышенной интенсивности сигнала в T2-режиме и сниженной интенсивности – в T1-режиме МРТ в области базальных ганглиев, в перивентрикулярном белом веществе и внутренней капсуле. Эти изменения носят непостоянный характер и могут регрессировать после гемодиализа. Патогенетическое значение подобных изменений требует изучения. Изменения на ЭЭГ заключаются в усилении медленноволновой активности.

Особо выделяют подросто развивающуюся т.н. диализную деменцию (другие названия - диализная энцефалопатия, прогрессирующая миоклоническая диализная энцефалопатия, гемодиализная энцефалопатия), проявляющуюся в дебюте нарушениями памяти, внимания, зрительно-пространственными расстройствами, дизартрией, а также легкой дезориентировкой, и связанную, как считается, с нейротоксическим эффектом алюминия [14; 42]. Нарушения речи смешанного характера (дизартрия в сочетании с дисфазией) считаются весьма характерным симптомом ранних стадий этого состояния – они отмечаются у 95% больных [14]. Предполагаемыми (но менее значимыми, чем накопление алюминия) патогенетическими факторами этого состояния также могут быть нормотензивная гидроцефалия, гиперфункция паращитовидных желез, накопление в головном мозге других металлов (в частности, олова) или присоединение медленновиральной инфекции. Диализная деменция может развиваться у больных, которым длительное время (более 1 года) проводится гемодиализ, причем в 92% случаев возникновение этого состояния было связано с использованием не деионизированной воды [14]. С уменьшением концентрации ионов алюминия в диализате частота возникновения диализной деменции снижается (от 25-60% до 0,6-1% случаев в настоящее время). В некоторых случаях, при использовании алюминий-содержащих антацидов, улучшение может отмечаться после прекращения их применения.

Прогрессирование патологического процесса при диализной деменции сопровождается возникновением развернутой клинической картины деменции (у 95% больных), апатией, депрессией, выраженными речевыми расстройствами, в тяжелых случаях достигающих степени мутизма, миоклониями (у 80% больных), судорогами (у 60% больных), галлюцинациями и нередко приводит летальному исходу [14]. У больных

на развернутой стадии заболевания может выявляться и иная неврологическая симптоматика (например, центральный парез лицевого нерва, гемипарез), однако выраженность ее, как правило, минимальна. Ошибочная гипердиагностика диализной деменции может быть в случае возникновения у больного, которому проводится гемодиализ, транзиторной ишемической атаки (имитация характерного для диализной деменции флуктуирующего течения) или парциального эпилептического припадка с нарушениями речи и спутанностью.

При анализе цереброспинальной жидкости, как правило, существенных отклонений от нормы не выявляется, а при нейровизуализационном исследовании (КТ или МРТ головного мозга) выявляются неспецифические изменения в виде расширения борозд полушарий головного мозга и увеличения желудочковой системы. На ЭЭГ выявляется медленноволновая активность, мультифокальные спайки и острые волны. Нередко ЭЭГ-изменения предшествуют клиническим проявлениям диализной деменции.

На ранних этапах имеющиеся нервно-психические расстройства носят преходящий характер – они появляются только при проведении сеанса гемодиализа и регрессируют после его окончания, однако по мере прогрессирования патологического процесса эти нарушения приобретают постоянный характер. Нередко диализная деменция сопровождается гипохромной анемией, проксимальной миопатией и витамин Д-резистентной остеомалацией. Возможно возникновение клинических нарушений, сходных с диализной деменцией, после пересадки почки, описаны также спорадические случаи.

У пациентов, которым проводится гемодиализ, возможно возникновение энцефалопатии Вернике-Корсакова, обусловленной дефицитом витамина В1 [14; 30]. Считается, что для клинической реализации имеющегося у больных дефицита тиамина необходимы дополнительные предрасполагающие факторы – генетическая предрасположенность, хронические нарушения питания у больных с анорексией, ограничения в диете или использование содержащих глюкозу жидкостей для внутривенного введения [14]. Как правило, энцефалопатия Вернике-Корсакова у больных с хронической почечной недостаточностью протекает атипично (в частности, лишь в 20% случаев отмечается офтальмоплегия), поэтому, возможно, у значительной части больных клинически она не диагностируется [14].

Еще одной причиной развития когнитивных нарушений у пациентов, которым проводится гемодиализ, может быть субдуральная гематома – это осложнение встречается в 1-3,3% случаев [14]. Предрасполагают к ее возникновению имеющиеся при хронической почечной недостаточности нарушения свертывающих свойств крови и использование антикоагулянтов при гемодиализе. Указаний на черепно-мозговую травму у большинства

этих больных нет. В 20% случаев отмечаются билатеральные гематомы. Помимо когнитивных расстройств для этой категории больных характерны атаксия, очаговая неврологическая симптоматика (в частности, гемипарез), а также выраженные флюктуации в состоянии больных, которые сложно объяснить соматическими причинами.

Редким осложнением при проведении гемодиализа может быть прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия.

Для лечения диализной деменции используется хелатный агент дефероксамин, связывающий ионы алюминия (длительность терапии – до года), улучшение отмечается почти в 70% случаев [14]. Однако, назначая этот препарат, следует учитывать его нейротоксичность (зрительные, слуховые нарушения), а также способность вызывать преходящую тромбоцитопению. На ранних этапах используется диазепам, на фоне назначения которого уменьшается выраженность миоклоний и дизартрии, купируются судороги. Также может применяться клоназепам. Увеличение времени диализа и пересадка почки может не улучшить состояние больных, в неблагоприятных случаях летальный исход обычно наступает через 6-9 месяцев.

ГИПОТИРЕОЗ

Одной из причин деменции, особенно у пациентов пожилого возраста, является гипотиреоз. Детали механизмов, приводящих к развитию энцефалопатии при эндокринопатиях вообще, а при гипотиреозе – в частности, требуют изучения. Определенное значение придается нейротрансмиттерным расстройствам [16]. Наиболее частыми нарушениями являются острые эпизоды спутанности или делирий, в ряде случаев по своим клиническим особенностям имитирующие деменцию. Как и при других церебральных расстройствах метаболического генеза, при патологии эндокринной системы ключевым моментом, определяющим своевременную и правильную диагностику причины когнитивных расстройств, является острота возникновения церебральных нарушений (недели, месяцы, а не годы) и наличие системных проявлений поражения эндокринных желез.

При гипотиреозе с дебютом в пожилом возрасте возможно медленное незаметное развитие когнитивных расстройств, лишь частично обратимых при адекватной терапии гормонами щитовидной железы. Патогенез этих нарушений связывают с влиянием гормонов щитовидной железы на ацетилхолинергическую систему [46]. В этой связи любопытно заметить, что патология щитовидной железы выявляется у 38% больных фронтотемпоральной деменцией, а гипотиреоз является фактором риска развития болезни Альцгеймера [46]. Даже при эутиреоидном состоянии у клинически здоровых лиц

пожилого возраста имеется зависимость между более низким уровнем гормонов щитовидной железы (находящихся в рамках нормальных значений) и снижением когнитивных функций. Патогенетическое значение имеет снижение мозгового кровотока, церебральная гипоксия, отек головного мозга и гипонатриемия. У взрослых наиболее частой причиной гипотиреоза является хронический аутоиммунный тиреоидит, который встречается у 3-4,5% лиц в популяции, и дефицит йода.

У пациентов с гипотиреозом отмечаются нарушения памяти и внимания, расстройства конструктивного праксиса и зрительно-пространственных функций. Такие признаки, как некоторое увеличение веса (даже на фоне сниженного аппетита), облысение и замедленность движений нередко принимаются за признаки «нормального» старения, а гипомимия – за проявление депрессии или паркинсонизма. В соматическом статусе выявляется гипотермия, артериальная гипотензия, брадикардия, склонность к запорам, сухая кожа. Наличие при гипотиреозе гиперхолестеринемии увеличивает риск развития сосудистых заболеваний. При КТ или МРТ головного мозга визуализируется негрубая церебральная атрофия. Следует заметить, что для больных гипотиреозом весьма характерна депрессия, апатия, также как раздражительность и замедленность психических процессов. Больные могут предъявлять жалобы на боли и парестезии в конечностях, мышечные подергивания. При исследовании глубоких рефлексов может выявляться замедление сокращения и расслабления мышц, что является наиболее характерным неврологическим проявлением этого состояния и встречается более чем у 2/3 больных. Для гипотиреоза также характерно поражение краниальных и периферических нервов (по типу множественной мононевропатии, полиневропатические расстройства встречаются существенно реже), атаксия, эпилептические припадки (у 20-25% больных) и миопатия. При исследовании цереброспинальной жидкости может выявляться увеличение уровня белка, давление цереброспинальной жидкости повышено [22].

При адекватной терапии гипотиреоза у больных может отмечаться улучшение в когнитивной сфере [42].

ТИРЕОИДИТ ХАШИМОТО

Еще одной причиной развития деменции является тиреоидит Хашимото, который встречается в 9 раз чаще у женщин, чем у мужчин [23]. Часто больные предъявляют жалобы на головную боль, а в неврологическом статусе выявляется очаговая неврологическая симптоматика, обусловленная энцефалопатией (миоклонии, эпилептические припадки, атаксия, деменция и нарушения сознания). При этом заболевании возможно два варианта энцефалопатии. Для первого из них характерно

ремитирующее течение с возникновением инсультоподобных эпизодов, которые в некоторых случаях могут сопровождаться легкими когнитивными расстройствами, и генерализованных или фокальных эпилептических припадков. Второй вариант энцефалопатии протекает более тяжело, часто приводит к прогрессирующей деменции и нередко осложняется развитием психотических нарушений, при этом в неврологическом статусе очаговой симптоматики нередко не отмечается. Наличие у больных деменции в сочетании с миоклониями и атаксией может приводить к ошибочной диагностике болезни Крейтцфельдта-Якоба. По данным КТ и даже МРТ головного мозга в большинстве случаев каких-либо изменений не выявляется, а при анализе цереброспинальной жидкости отмечается белково-клеточная диссоциация. Уровень гормонов щитовидной железы может быть не изменен, однако примерно у трети пациентов с этим заболеванием развивается гипотиреоз. Также выявляются высокие титры антитиреоидных антител [23]. При этом следует учитывать и то, что повышенные титры антитиреоидных антител выявляются примерно у 10% клинически здоровых лиц в популяции. Считается, что в основе поражения головного мозга при тиреоидите Хашимото лежит либо перекрестная иммунореактивность к церебральным антигенам, либо возникновение церебрального васкулита [49].

ТИРЕОТОКСИКОЗ

Сам по себе тиреотоксикоз к деменции не приводит, в ряде случаев у больных могут отмечаться легкие когнитивные, поведенческие и психические расстройства, включая психозы. Для тиреотоксикоза характерно наличие тремора, похудания, у больных могут отмечаться нарушения сна, возбуждение, тревога [47; 49]. Сложности диагностики могут отмечаться в случае возникновения у некоторых больных депрессии или маниакальных нарушений - при скрининговом нейропсихологическом исследовании в подобных случаях может сложиться ложное впечатление о наличии деменции. Правильной диагностики помогает определение уровня гормонов щитовидной железы.

ГИПОПАРАТИРЕОЗ

Поражение паращитовидных желез приводит к электролитным расстройствам, наиболее значительно нарушается регуляция уровня кальция. Когнитивный дефект при послеоперационном или идиопатическом гипопаратиреозе, связанный с выраженной кальцификацией головного мозга, проявляется субкортикальной деменцией и даже при адекватной терапии необратим [42]. Однако при идиопатическом гипопаратиреозе при отсутствии кальцификатов в головном мозге нормализация уровня кальция может

приводить к улучшению когнитивных функций [42]. Имеются единичные сообщения, свидетельствующие об улучшении когнитивного статуса больных гиперпаратиреозом после хирургического удаления паратиреоидной аденомы [42].

ЗАБОЛЕВАНИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Характерным признаком болезни Аддисона является гиперпигментация кожных покровов [22]. У пациентов может возникать повышенная утомляемость, апатия, депрессия. Среди причин, которые могут вызывать когнитивные нарушения при болезни Аддисона, следует упомянуть электролитные расстройства, гипогликемию и низкий уровень глюкокортикоидов в сыворотке крови [42]. Причиной дисфункции коры надпочечников может быть грибковое поражение или, что встречается чаще, туберкулез. Симптоматика, напоминающая деменцию, может возникать при внезапной отмене длительно проводившейся кортикостероидной терапии.

При синдроме Кушинга почти у половины больных отмечается депрессия, в ряде случаев приводящая к суицидальным попыткам. Для этой категории больных характерны нарушения памяти и внимания. Когнитивные расстройства связывают с влиянием кортикостероидов на гиппокамп, что приводит к его атрофии. При осмотре больных обращает на себя внимание ожирение, стрии, у больных выявляется артериальная гипертензия, сахарный диабет, остеопороз.

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Одной из причин когнитивных нарушений является сахарный диабет. В основном у данной категории больных отмечается снижение скорости психических реакций, нарушения памяти и способности к обучению, однако эти расстройства могут носить и более значительный характер – вплоть до развития синдрома деменции (в рамках т.н. «диабетической энцефалопатии»). Кроме того, наличие сахарного диабета существенно увеличивает риск возникновения сосудистой деменции и болезни Альцгеймера.

Среди факторов, которые лежат в основе развития когнитивных расстройств, наибольшее значение придается колебаниям уровня глюкозы (гипер- и гипогликемии) и артериальной гипертензии. Кроме того, в настоящее время не вызывает сомнений, что наличие сахарного диабета является фактором риска развития и прогрессирования атеросклероза, а также острых нарушений мозгового кровообращения. Еще одной причиной деменции могут быть отмечающиеся при сахарном диабете нарушения метаболизма амилоида, что может способствовать развитию болезни Альцгеймера.

Взаимосвязь сахарного диабета и цереброваскулярных расстройств подтверждается результатами нейровизуализационного обследования – у больных сахарным диабетом нередко выявляются церебральные инфаркты, для этой категории больных довольно характерно наличие негрубой церебральной атрофии (наружной и внутренней) и лейкоареоза. Именно наличие диффузных изменений белого вещества головного мозга (лейкоареозу) придается особое значение в патогенезе сосудистой деменции у больных сахарным диабетом, однако этот вопрос требует дальнейших исследований. При патоморфологическом исследовании у пациентов с сахарным диабетом достоверно чаще, чем у лиц аналогичного возраста, выявляются крупные инфаркты, а также изменения мелких сосудов (амилоидная ангиопатия, капилляропатия). Наличие микроваскулярных нарушений приводит к развитию хронической церебральной ишемии.

Клинические особенности и патогенетические механизмы, лежащие в основе возникновения сосудистой деменции, рассматриваются в соответствующей главе.

«Токсическое» влияние гипергликемии может приводить к прогрессирующим структурным и функциональным церебральным расстройствам, в немалой степени связанным с нарушениями синаптической пластичности. В основе подобных нарушений лежат механизмы оксидантного стресса и микрососудистые изменения. Еще одним механизмом повреждения головного мозга и нарушения когнитивных функций является компенсаторная гиперинсулинемия, развивающаяся, по меньшей мере, на начальных стадиях сахарного диабета II типа. При повышении содержания инсулина помимо непосредственного неблагоприятного влияния на мозг (в особой мере при этом повреждается гиппокамп и кора головного мозга), может отмечаться усугубление микрососудистых изменений, поскольку инсулин обладает вазоактивными свойствами. Кроме того, инсулин влияет на метаболизм амилоида, стимулируя секрецию бетаамилоида в экстрацеллюлярное пространство, где и происходит его агрегация с другими белками с образованием сенильных бляшек.

Кроме того, одной из причин когнитивных нарушений при сахарном диабете могут быть эпизоды гипогликемии, которые, как это было показано при сахарном диабете I типа, неблагоприятно влияют на мнестические функции. Церебральная симптоматика может носить обратимый характер, в основе ее возникновения лежит церебральный отек, периваскулярная инфильтрация, изменения аксиальных цилиндров, дегенерация ганглиолярных нейронов. Возникновение преходящей гипогликемии может быть связано с применением гипогликемических средств или с употреблением алкоголя [1]. Важным механизмом возникновения очаговых неврологических расстройств при гипогликемии является эксайтотоксичность. Избыточная стимуляция постсинаптических рецепторов

эндогенным глутаматом, являющаяся одной из причин нейронального повреждения при гипоксически/ишемических поражениях головного мозга, также лежит в основе гибели нейронов при выраженной гипогликемии. Макроскопически при гипогликемии развивается ламинарный некроз серого вещества головного мозга, наиболее выраженный в коре и несколько менее выраженный – в области базальных ганглиев, мозжечке и ядрах ствола, при сохранности белого вещества. Микроскопически выявляются признаки поражения нейронов (вакуолизация, сморщивание), особенно расположенных в слоях 2 и 3, и глиоз. Следует подчеркнуть и то, что вначале никаких изменений при компьютерной томографии не выявляется, однако в течение нескольких дней, пока существует гипогликемия, появляются гиподенсивные участки в зонах смежного кровообращения коры, накапливающие контраст.

Следует подчеркнуть, что взаимосвязь сахарного диабета и болезни Альцгеймера не носит столь однозначный характер и подтверждается не всеми авторами. Любопытно отметить, что выявляемая при сахарном диабете церебральная атрофия носит диффузный характер и по своим характеристикам отлична от атрофии при болезни Альцгеймера, при которой в большей мере атрофические изменения затрагивают глубинные отделы височных долей и гиппокамп.

Таким образом, патогенетические механизмы возникновения когнитивных расстройств при сахарном диабете носят сложный (смешанный) характер и заключаются в сочетании связанных с диабетом изменений (включая гипер- и гипогликемию), альцгеймеровские и возрастные изменения (в том числе, и отложение бетаамилоида) и изменения сосудистые, обусловленные поражением как крупных, так и мелких церебральных сосудов. У некоторых больных сахарным диабетом ведущими являются альцгеймеровские изменения, что в конечном реализуется клинической картиной болезни Альцгеймера, у других – сосудистые, что проявляется клиникой сосудистой деменции. Однако у большинства больных имеется промежуточное между этими двумя состояниями поражение.

Ведение данной категории больных должно проводиться неврологами совместно с эндокринологами. В литературе отмечается, что своевременная и адекватная противодиабетическая терапия снижает риск возникновения деменции практически до уровня, характерного для популяции аналогичного возраста без сахарного диабета.

ДЫХАТЕЛЬНЫЕ РАССТРОЙСТВА И ГИПОКСИЯ

Когнитивные нарушения могут отмечаться при легочно-сердечной недостаточности, сопровождающейся гипоксией, после кратковременной остановки

сердца, при сердечной недостаточности и фибрилляции предсердий, после отравления угарным газом, а также при апноэ во сне. Возникновение когнитивных нарушений не обязательно связано с клинически явными острыми нарушениями мозгового кровообращения, а может протекать без острых эпизодов дисгемий, как, например, это возможно при фибрилляции предсердий. Через 3 месяца после остановки сердца у выживших больных в 60% случаев отмечаются умеренные или тяжелые когнитивные нарушения, через 1 год подобные нарушения отмечаются у 50% больных [30]. Также к поражению головного мозга и, возможно, к возникновению деменции, может приводить легкая персистирующая гипоксия, однако это доказательно не подтверждено. К хронической гипоксии могут приводить заболевания крови – полицитемия, анемия.

Изменения в когнитивной сфере у этих больных могут носить весьма разнообразный характер, однако наиболее значительно страдает память, исполнительные и зрительно-пространственные функции. Результаты нейропсихологического тестирования подтверждаются данными исследования вызванного когнитивного потенциала Р300. Выраженность этих нарушений колеблется в зависимости от основного соматического заболевания, а в неврологическом статусе у больных могут выявляться акционные миоклонии, постуральный тремор, оживление или снижение глубоких рефлексов. Кроме того, у пациентов могут отмечаться атактические расстройства мозжечкового генеза, что связано с повышенной чувствительностью клеток Пуркинье к гипоксии, и паркинсонизм. Нередко пациенты предъявляют жалобы на головную боль. Состояние больных может усугубляться возникновением эпизодов дезориентировки и спутанности и улучшаться при оксигенотерапии.

Причиной церебральных нарушений при застойной сердечной недостаточности, также как при фибрилляции предсердий, являются кардиоэмболический инсульт, что нередко в случае повторных эмболий приводит к развитию деменции. Причиной этих эмболий является систолическая дисфункция левого желудочка, приводящая к увеличению диастолического объема и стазу крови, что способствует образованию тромбов (у 12% больных с кардиомиопатией имеются тромбы в левом желудочке). Кроме повторных кардиocereбральных эмболий у пациентов с застойной сердечной недостаточностью и мерцательной аритмией еще одним фактором риска возникновения деменции является церебральная гипоперфузия, наличие которой подтверждается результатами однофотонной эмиссионной компьютерной томографии. В условиях патологии левого желудочка падает сердечный выброс и таким образом снижается уровень объемного кровотока в магистральных артериях головы. Именно снижение сердечного выброса, а не системная артериальная гипотония является основным

фактором, определяющим снижение церебральной перфузии у большинства больных с застойной сердечной недостаточностью. Разумеется, возникновение эпизодов системной гипотензии (например, на фоне аритмии или передозировки гипотензивных препаратов) усугубляет и без этого уже сниженный мозговой кровоток.

В основе возникновения когнитивных нарушений у пациентов с сердечной недостаточностью могут лежать как повторные эпизоды кардиоэмболий, так и сниженный мозговой кровоток. Точный вклад каждого из этих факторов у пациентов пожилого возраста оценить крайне сложно. Среди нейровизуализационных феноменов, которые выявляются у больных с сердечной недостаточностью, следует упомянуть множественные церебральные инфаркты, церебральную атрофию и лейкоареоз. У пожилых больных с сердечной недостаточностью когнитивные нарушения выявляются в 53-58% случаев, причем они нередко являются причиной инвалидизации больных, а их выраженность коррелирует со степенью левожелудочковой недостаточности и, вероятно, обусловлена хронической церебральной гипоперфузией. Для обозначения когнитивных расстройств, связанных с сердечной недостаточностью и церебральной гипоперфузией, даже предложен термин – «циркуляторная деменция», которая до настоящего времени, вероятно, у пациентов пожилого и старческого возраста нередко не диагностируется [37].

Нарастание когнитивных расстройств у пожилых больных с сердечной недостаточностью сопровождается увеличением частоты встречаемости депрессии, что дает некоторые основания для обсуждения когнитивных нарушений в контексте «депрессивной псевдодеменции» либо параллельного нарастания когнитивных и эмоционально-личностных нарушений у данной категории больных (без причинно-следственной связи между ними).

Еще одной причиной постгипоксической энцефалопатии являются осложнения после общей анестезии и кардиохирургических операций. Каких либо специфических особенностей они не имеют, хотя в ряде случаев по характеру и выраженности мнестического дефекта могут напоминать энцефалопатию Вернике-Корсакова. Когнитивным расстройствам может предшествовать делирий, который развивается сразу в послеоперационном периоде или в ближайшие дни после операции. В редких случаях возможно возникновение эпилептических припадков или инсульта.

В основе поражения центральной нервной системы лежит как дозо-зависимое токсическое влияние анестетиков, так и гипоксия во время операционного вмешательства. Большинство анестетиков, используемых ингаляционно или внутривенно, могут ингибировать активность стволовых дыхательного и сосудистого центров, приводя таким образом к кардиореспираторным расстройствам. Некоторые из анестетиков, например,

кетамин, могут вызывать вазодилатацию и приводить к возбуждению корковых структур. Клинически это может проявляться возникновением делирия, сопровождающегося дезориентировкой и галлюцинациями. Для фентанила характерно появление миоклоний, обусловленных торможением коркового ингибирующего влияния на нижележащие структуры.

Среди причин соматогенно обусловленных когнитивных нарушений особого внимания заслуживают осложнения после кардиохирургических вмешательств. После перенесенных операций у 3-4% больных возникает инсульт, а у еще более значительного числа больных – постоперационная энцефалопатия. Помимо длительности самого кардиохирургического вмешательства, факторами риска развития постоперационной энцефалопатии является перенесенный в прошлом инсульт, наличие шумов над сонными артериями, артериальная гипертензия и сахарный диабет. Состояние больных в послеоперационном периоде также может осложниться развитием делирия.

Среди механизмов, лежащих в основе церебральных расстройств у данной категории больных, ведущее значение придается гипоксии, гипоперфузии, отеку головного мозга и кардиocereбральным эмболиям, спровоцированным манипуляцией на сердце или аорте. Так, клинически явные инсульты отмечаются у 2-6% больных. Однако в последнее время с помощью диффузионно-взвешенной МРТ головного мозга было показано, что у значительной части больных после кардиохирургических вмешательств имеются асимптомные церебральные инфаркты. Кроме того, у больных могут возникать микроскопических размеров эмболы неизвестного состава. Как считается, именно эти изменения являются ведущими в генезе когнитивных нарушений, возникающих сразу после операции.

До недавнего времени основное внимание уделялось кратковременным неблагоприятным эффектам, которые проявляются в первые дни или недели после операции, однако в настоящее время все большее внимание привлекают отсроченные осложнения. Однако механизмы подобных расстройств требуют изучения. Однако прогноз подобных состояний – при удачном исходе операции – считается в целом благоприятным, что связывают с восстановлением церебральной гемодинамики. У большинства больных когнитивные расстройства регрессируют в течение 6 месяцев после операции. Предотвратить возникновение этих нарушений помогает адекватная коррекция сосудистых факторов риска (включая сахарный диабет, артериальную гипертензию, гиперхолестеринемию) в послеоперационном периоде.

При выраженной дыхательной недостаточности у больных с хроническими неспецифическими заболеваниями легких более значительно страдает слухоречевая

память. У пациентов с сердечной недостаточностью помимо более низкой оценки по шкале MMSE в большей степени нарушаются сложные в когнитивном плане функции, обусловленные дисфункцией лобных и височных отделов головного мозга, хотя каких либо структурных изменений в этих областях по данным КТ не выявляется.

КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ

Цереброваскулярные заболевания являются частой причиной инвалидизации, особенно у лиц пожилого и старческого возраста. Вследствие сосудистых заболеваний головного мозга могут возникать не только двигательные и сенсорные нарушения, а также расстройства нервно-психического профиля, включая когнитивные нарушения, в своей выраженной степени достигающие уровня деменции, делирий, личностные изменения, аффективные расстройства, галлюцинации, а также более ограниченные дефекты высших мозговых функций (апраксия, афазия, мнестические расстройства).

Сосудистые поражения головного мозга рассматриваются как вторая по частоте причина деменции у пожилых (примерно 20% случаев всех деменций) [39]. По некоторым данным – в зависимости от критериев, которые применялись в том или ином исследовании – частота сосудистой деменции составляет до 50% от всех случаев деменции [13]. Считается, что в странах Западной Европы и Северной Америки соотношение болезни Альцгеймера к сосудистой деменции составляет 2:1, а в Японии и Китае сосудистая деменция отмечается почти у половины всех больных с деменцией [39]. Также имеются данные, свидетельствующие о более частой встречаемости сосудистой деменции в Швеции и Италии [45]. Следует заметить, что по некоторым данным с увеличением возраста относительный процент лиц с сосудистой деменцией среди всех причин деменций снижается, а болезни Альцгеймера – возрастает [45]. Однако, рассматривая результаты эпидемиологических исследований, следует учитывать и возможность гиподиагностики сосудистой деменции, когда имеющиеся у пациентов нарушения трактуются как проявления болезни Альцгеймера.

Заболеваемость сосудистой деменцией составляет 6-12 случаев на 1000 населения старше 70 лет в год. Это состояние чаще встречается у мужчин, чем у женщин, особенно в возрастной группе до 75 лет [45]. В старческом возрасте – после 85 лет – сосудистая деменция несколько чаще встречается у женщин.

Важным является то, что данные о частоте встречаемости различных причин деменции, полученные при исследованиях на контингенте больных, находящихся в клиниках памяти, не могут быть использованы для оценки распространенности

сосудистой деменции, поскольку в большинстве случаев пациенты с сосудистой деменцией не попадают в эти клиники, т.к. мнестические расстройства не являются ведущими в клинической картине заболевания. Более точную информацию можно получить, экстраполируя данные популяционных исследований. При этом пациенты с сосудистой деменцией чаще находятся под наблюдением врача общей практики или гериатра, чем специалиста в области когнитивных расстройств, а среди заболеваний, по поводу которых они наблюдаются, преобладают ишемическая болезнь сердца, кардиальные аритмии, сахарный диабет, артериальная гипертензия, ортостатическая гипотензия, обструктивные апноэ во сне. Состояние этих больных может усугубляться развитием инсульта или транзиторной ишемической атаки. При этом даже развитие асимптомных церебральных микроэмболий – по данным транскраниальной доплерографии средней мозговой артерии – сопровождается нарастанием когнитивного дефекта и отмечается довольно часто – у 40% пациентов с болезнью Альцгеймера и у 37% - с сосудистой деменцией [38].

Качество жизни пациентов с сосудистой деменцией ниже, чем с деменцией иного генеза, что обусловлено характерным для цереброваскулярных расстройств сопутствующим двигательным и сенсорным дефектом. Средняя продолжительность жизни пациентов с сосудистой деменцией после постановки диагноза составляет около 5 лет, что меньше, чем продолжительность жизни пациентов с болезнью Альцгеймера (около 6 лет). Непосредственной причиной летального исхода являются пневмонии, инсульт (нередко повторный) или инфаркт миокарда.

В целом, сосудистая деменция рассматривается как весьма гетерогенное по своему течению состояние, которое в ряде случаев – что отлично от болезни Альцгеймера – может протекать с восстановлением когнитивного дефекта.

Сосудистая деменция - это не единое состояние, а несколько клинко-патоморфологических и клинко-патогенетических синдромов, общим для которых является патофизиологическая взаимосвязь цереброваскулярных расстройств с когнитивными нарушениями. Клинические проявления сосудистой деменции весьма разнообразны и определяются характером патологического процесса и локализацией поражения. При этом даже отсутствие очаговой неврологической симптоматики, весьма характерной для этой категории больных (она выявляется в 55%-90% случаев), не является основанием для немедленного отрицания сосудистой этиологии процесса и постановки диагноза болезни Альцгеймера [17]. В любом случае необходимо тщательно анализировать анамнез заболевания, особенности неврологических,

нейропсихологических и психических нарушений, а также результаты нейровизуализационного исследования.

При сосудистой деменции чаще (в 10%-33% случаев), чем при деменциях первично-дегенеративного генеза, отмечаются эпилептические припадки. Очаговая двигательная симптоматика имеется у 30%-89% больных, у 15% - дизартрия, у 14% - сенсорные расстройства, у 10%-21% - нарушения полей зрения [17]. При этом нарушения ходьбы выявляются от 27% до 100% случаев (почти во всех случаях болезни Бинсвангера, ЦАДАСИЛ и других семейных вариантах сосудистой деменции). Считается, что нарушения ходьбы являются ранним и весьма специфичным клиническим маркером деменции сосудистого генеза, впрочем, как и нарушения мочеиспускания центрального генеза, которые отмечаются почти у 90% больных.

Наиболее подвержены сосудистой деменции лица с сосудистым поражением мелких церебральных сосудов. Для этого варианта характерно подострое течение, а патоморфологической основой являются диффузные изменения белого вещества полушарий головного мозга и лакунарные инфаркты, в большинстве случаев множественные. Именно с возникновением лакунарных инфарктов возможно связано ступенеобразное прогрессирование заболевания. Однако не во всех случаях даже при лакунарном состоянии имеется когнитивный дефект.

Клинически этот вариант сосудистой деменции проявляется лобной симптоматикой, включая нарушения исполнительных функций (планирование, программирование, контроль за выполнением когнитивно сложных заданий, таких как одевание, приготовление пищи, совершение финансовых операций), снижением скорости психических процессов, нарушениями памяти, внимания, паркинсонизмом, тазовыми нарушениями, псевдобульбарной симптоматикой. При этом пациенты с нарушением исполнительных функций нередко могут без особых ошибок выполнять отдельные элементы программы, однако испытывают непреодолимые трудности при выполнении программы в целом. Помимо характерных для лобной дисфункции когнитивных нарушений у данной категории больных нередко выявляются поведенческие и личностные расстройства, апатия, депрессия, эйфория, расторможенность.

По своим клиническим проявлениям сосудистая деменция с доминированием лобных или лобно-субкортикальных расстройств может напоминать фронто-темпоральную деменцию или нормотензивную гидроцефалию (триада Хакима-Адамса). Причиной развития лобного дефекта при сосудистой деменции помимо выраженных изменений белого вещества полушарий головного мозга могут быть инфаркты лобной локализации, как кортикальные, так и субкортикальные, а также билатеральные инфаркты

в области хвостатых ядер и таламуса. В последнем случае у больных может также выявляться хореоатетоз, что требует проведения дифференциального диагноза с хореей Гентингтона.

Таким образом, в основе возникновения лобных нарушений при сосудистой деменции лежит либо непосредственное поражение лобных долей, либо нарушение их связей с субкортикальными структурами.

Среди нарушений высших мозговых функций, которые выявляются у пациентов с сосудистой деменцией, помимо расстройств исполнительных функций, внимания и памяти, следует отметить конструктивную апраксию, зрительно-пространственные расстройства и дезориентировку. Возникновение инфарктов в теменно-височных отделах, особенно доминантного полушария, может приводить к клинической картине, удивительно напоминающей проявления болезни Альцгеймера [24].

Даже в случае постинсультной деменции следует учитывать то, что инсульт приводит не только к клинически очерченному неврологическому дефекту, но и влияет на функционирование головного мозга в целом, включая когнитивную и поведенческую сферы. При этом возникающие у больных нарушения являются следствием и сосудистого поражения, и сопутствующих возрастных, первично-дегенеративных и соматических нарушений (сердечная недостаточность, сахарный диабет, артериальная гипертензия и др.). Немаловажное значение имеет наличие в анамнезе тех или иных заболеваний, включая черепно-мозговую травму, алкоголизм, состояние больного – физическое и психическое – до развития инсульта, проводимое до развития инсульта лечение по различным показаниям, а также социально-экономическое положение пациента, его интеллектуальный уровень, семейный анамнез.

Для сосудистой деменции считается весьма характерным флюктуирующее течение, ступенеобразное прогрессирование и преходящие эпизоды дезориентировки и спутанности [24]. Причем выраженность нарушений может весьма значительно варьировать даже в течение одних суток, не редкость и то, что у некоторых больных может отмечаться непродолжительное восстановление когнитивного дефекта почти до нормального уровня. Все это свидетельствует о комплексности и вариабельности состояния церебральной гемодинамики, определяющего клинические нарушения у данной категории больных. Возможно, что в основе улучшения лежат процессы функциональной компенсации за счет окружающей зону инфаркта непораженной ткани. Причиной флюктуаций у больных с сосудистой деменцией помимо соматических расстройств могут быть психологические нагрузки.

Следует заметить, что флюктуирующее течение сосудистой деменции отмечается не более чем в 30% случаев. Для субкортикальной сосудистой деменции, обусловленной поражением мелких церебральных сосудов, ни острое начало, ни ступенеобразное прогрессирование, ни флюктуации не столь характерны.

Однако и при деменциях первично-дегенеративного генеза возможны эпизоды флюктуаций, когда нарастание тяжести когнитивных и поведенческих расстройств происходит, в частности, вследствие нарушений системной гемодинамики при сердечной недостаточности.

Острое развитие когнитивного дефекта с эпизодами ухудшения, нередко сопровождающееся преходящими нарушениями сознания и дезориентировкой, очаговой неврологической симптоматикой, связанными с цереброваскулярным поражением, отмечается менее чем в половине случаев сосудистой деменции [24]. При инсультах остро возникшая спутанность отмечается в 25-48% случаев. Наиболее подвержены подобным эпизодам пациенты с уже имеющимся когнитивным дефектом, предрасполагающими факторами являются инфекционные и соматические заболевания, а также ятрогении. Имеют значение и особенности инсульта – его геморрагический характер, значительный объем ишемического поражения, локализация очага в зонах кровоснабжения левой задней и правой средней мозговой артерий, а также поражение корковых отделов правого полушария головного мозга, гиппокампа и таламуса [24].

Когнитивные нарушения после однократно перенесенного инсульта могут не меняться в своей выраженности, однако нередко отмечается их постепенное восстановление, не достигающее в большинстве случаев того уровня, который был до инсульта. Ступенеобразное прогрессирование сосудистой деменции связано в большинстве случаев с повторными острыми нарушениями мозгового кровообращения. При этом повторный инсульт, как правило, аналогичен первому инсульту по типу, этиологии и локализации.

Развитие сосудистой деменции может быть и постепенным, при этом у больных могут выявляться «тихие» инфаркты, преимущественно в белом веществе. В настоящее время показано, что подобные клинические «тихие» инфаркты, не реализуясь в виде очаговых неврологических синдромов, могут приводить к поведенческим нарушениям, порой весьма выраженным. Основными причинами возникновения «тихий» инфарктов являются эпизоды падения артериального давления, кардиальные нарушения и практически любые тяжелые соматические расстройства [24]. В этих условиях наличие даже легкой сопутствующей альцгеймеровской патологии может клинически

реализовываться в быстром развитии тяжелого когнитивного дефекта. Подобным образом происходит суммирование различных по этиологии и локализации изменений.

Сосудистая деменция у лиц пожилого и старческого возраста часто не диагностируется и, соответственно, пациенты не получают адекватного лечения. У меньшей части этих больных ухудшение когнитивных функций отмечается после перенесенного инсульта, когда не происходит значительного восстановления, у большей же части заболевание развивается незаметно и постепенно прогрессирует. Именно у этой части больных родные и близкие замечают постепенное развитие апатии и депрессии, личностную акцентуацию, замедление психических процессов, что в частности проявляется затруднениями в решении повседневных проблем. Внешне можно заметить, что ходьба больных становится замедленной, небольшими шаркающими шагами, нередко отмечается неустойчивость, что чревато возникновением падений. В ряде случаев развивается недержание мочи, частые позывы на мочеиспускание, особенно в ночные часы. Нарушается способность не только выполнять сложные действия (например, совершать финансовые операции), но и более простые действия – самостоятельно принять ванну или душ, одеться, приготовить себе пищу.

Нередко возникновение этих церебральных нарушений развивается после перенесенной полостной или травматологической операции, а также после аортокоронарного шунтирования. В частности, в настоящее время показано, что основными факторами, обуславливающими поражение головного мозга при операциях на крупных сосудах, являются микроэмболии и снижение церебральной перфузии во время оперативного вмешательства [41]. При церебральной ангиографии новые сосудистые очаги в головном мозге выявляются у 15-26% больных, при операциях на сонных артериях – у 17-54% больных, при кардиохирургических вмешательствах – у 31-45% больных [41]. Поскольку при старении снижается т.н. «церебральный резерв», то на фоне воздействия таких факторов, как наркоз, нарастающая сердечная недостаточность, дефицит витамина B12 и фолиевой кислоты или гипергомоцистенемии довольно легко клинически реализуется – в том числе в виде сосудистой деменции – имеющаяся цереброваскулярная недостаточность.

У врачей общей практики может возникнуть неверное представление о характере когнитивного дефекта, поскольку результаты скрининговых тестов, оценивающих, в первую очередь, мнестические функции (таких, как Краткая шкала оценки психической сферы), у этой категории больных нередко оказываются нормальными или близкими к нормальному. Разумеется, и при сосудистой деменции может отмечаться выраженный мнестический дефект – при возникновении инсульта в зоне кровоснабжения задних

мозговых артерий с поражением височных отделов, либо нарушения памяти носят вторичный характер и обусловлены дисфункцией лобных долей головного мозга.

Выделяют различные типы сосудистой деменции – связанные с перенесенным инсультом (мультиинфарктная деменция, деменция вследствие инфарктов в “стратегических” областях, деменция после геморрагического инсульта) и безинсультные (макро- и микроангиопатические), а также варианты, обусловленные нарушениями церебральной перфузии. Причинно-следственная связь между перенесенным инсультом и возникшей в последующем деменцией может считаться весьма вероятной в следующих случаях: 1) у больных молодого возраста, у которых деменция возникла после одного или нескольких инсультов, а наличие болезни Альцгеймера представляется маловероятным; 2) когда когнитивные функции были сохранены перед инсультом, нарушились сразу после него и в последующем не прогрессируют; 3) при локализации очагов в стратегически значимых зонах; 4) когда подтвержден диагноз васкулопатии, которая сама по себе может являться причиной деменции [31].

В критериях NINDS-AIREN также, как в МКБ-10, выделено несколько подтипов сосудистой деменции: 1) мультиинфарктная деменция, 2) деменция вследствие инфарктов в «стратегических» областях, 3) деменция вследствие поражения мелких сосудов - субкортикальная (включая болезнь Бинсвангера) и кортикальная, 4) гипоперфузионная деменция (в частности, вследствие глобальной ишемии при остановке сердечной деятельности или выраженной гипотензии), 5) «геморрагическая» деменция (хроническая субдуральная гематома, церебральная гематома и др.), 6) «комбинация вышеперечисленных и других, пока недостаточно хорошо изученных факторов».

Деменция, обусловленная поражением мелких сосудов, протекает в виде лакунарного состояния или субкортикальной артериосклеротической энцефалопатии (болезни Бинсвангера). Поскольку как клинические, так и патоморфологические характеристики этих состояний сходны, их разделение весьма проблематично. Этот тип сосудистой деменции также обозначается как “лакунарная деменция”, “сенильная деменция бинсвангеровского типа” или “субкортикальная деменция”. Существуют и наследственные формы сосудистой деменции (семейная пресенильная деменция со спастическим парезом, наследственная форма церебральной амилоидной ангиопатии, семейная энцефалопатия бинсвангеровского типа и др.), наиболее изученной из которой является церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (ЦАДАСИЛ).

Мультиинфарктная деменция и деменция, обусловленная поражением субкортикального белого вещества, встречаются наиболее часто. Постинсультная

деменция вследствие единичного инфаркта в стратегической зоне в практике встречается редко, описания подобных случаев, приводимые в литературе, в основном основаны на случаях, наблюдаемых в крупных академических центрах, куда избирательно госпитализируются эти больные.

Гипоперфузионная сосудистая деменция обусловлена нарушениями мозгового кровообращения в зонах конечного кровообращения, вызванными поражением интрацеребральных артериол, повторными эпизодами падения артериального давления или глобальной церебральной ишемией при временной остановке сердечной деятельности.

Диагностика того или иного подтипа сосудистой деменции из-за нередкого сходства неврологических и нейропсихологических проявлений не всегда возможна, по данным нейровизуализационных методов исследования у большинства больных одновременно имеется два или более патогенетических типов сосудистой деменции. Тем не менее, представляется важным выделение патогенетических вариантов синдрома сосудистой деменции, поскольку с этим может быть связан различный прогноз его течения и, вероятно, особенности терапии.

Основная проблема, возникающая при лечении сосудистой деменции, связана с неоднозначностью суждений в отношении причин возникновения этого состояния. Раньше, исходя из теории «атеросклеротической деменции», которая связывала возникновение мнестико-интеллектуальных нарушений с атеросклеротическим поражением сосудов, использовались вазодилататоры. После разработки концепции «мультиинфарктной деменции» стала применяться терапия, направленная на уменьшение риска развития церебральных инфарктов, учитывая их причины - поражение магистральных артерий и кардиальную патологию. В настоящее время считается, что к пациентам с сосудистой деменцией необходим дифференцированный подход, что определяется гетерогенностью патологического процесса.

Основными принципами терапии является предотвращение возникновения или прогрессирования патологического процесса, улучшение когнитивных функций и общетерапевтические меры. Вследствие большого числа патогенетических механизмов не существует единого и стандартизированного метода лечения данной категории больных. В любом случае профилактика развития и прогрессирования заболевания должна учитывать этиологические механизмы ее возникновения, т.к. будет различаться у больных с поражением мелких сосудов, окклюзирующим поражением магистральных артерий головы или эмболией кардиогенного генеза.

Целью лечения является коррекция имеющихся сосудистых факторов риска и профилактика острых нарушений мозгового кровообращения, улучшение мозгового кровотока и метаболизма, а также компенсация нередко отмечающихся, особенно у пожилых больных, сопутствующих соматических заболеваний.

В настоящее время при цереброваскулярной патологии широко используются препараты, улучшающие мозговое кровообращение. Однако поражение мелких перфорирующих сосудов, вызванное стойкой артериальной гипертензией и церебральным атеросклерозом, характеризуется как стенозом, так и изменением сосудистой стенки, а именно дисфункцией эндотелиальных клеток и некротическими изменениями миоцитов средней оболочки артерии с последующей их ареактивностью. Эти изменения приводят к утрате мелкими сосудами способности к вазодилатации в ответ на действие препаратов, в норме вызывающих их расширение [5]. Поэтому на фоне применения вазоактивных средств возможен эффект обкрадывания в пользу интактных церебральных участков с сохраненными системами регуляции кровотока и усугубление ишемии в пораженных участках головного мозга [4].

Было показано, что основную опасность для нервных клеток при ишемическом поражении головного мозга представляет образование активных форм кислорода, накапливающихся в промежуточных звеньях дыхательной цепи [4; 6]. Нарушение метаболических процессов приводит к изменению проницаемости мембран и накоплению кальция внутри нейронов. Одновременно запускается реакция свободнорадикального окисления белков, нуклеиновых кислот и липидов. Активация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), истощение эндогенных антиоксидантов и нарушение регуляторных механизмов антирадикальной защиты рассматриваются как ключевые звенья повреждения нейронов [2; 4; 21; 48].

Свободнорадикальное окисление (СО) - важный и многогранный биохимический процесс превращений кислорода, липидов, нуклеиновых кислот, белков и других соединений под действием свободных радикалов (СР), а ПОЛ - одно из его последствий. СО необходимо для нормального функционирования организма. Об этом свидетельствует, в частности, потребление более 5% кислорода на образование супероксидного анион-радикала [2; 21]. СО способствует уничтожению отживших клеток и поврежденных клеточных органелл, элиминации ксенобиотиков, предупреждает злокачественную клеточную трансформацию, моделирует энергетические процессы за счет активности дыхательной цепи в митохондриях, участвует в регуляции проницаемости клеточных мембран, в обеспечении действия инсулина [2; 21].

При ишемических и гипоксических поражениях мозга происходят комплексные функционально-метаболические нарушения, в которых ведущую роль играет снижение уровня макроэргов - аденозинтрифосфата и креатинфосфата [2; 4; 21; 48]. Изменение функций дыхательной цепи митохондрий приводит к нарушению процесса окислительного фосфорилирования. Одновременно активируются компенсаторные метаболические потоки, главным образом, сукцинатоксидазный путь окисления. Параллельно происходит активация гликолиза, который является альтернативным окислительному фосфорилированию компенсаторным процессом. Однако гликолиз удовлетворяет потребности обмена клеток лишь на одну треть [2; 4; 21; 48]. Наряду с угнетением синтеза АТФ при ишемии нарушается его транспорт и утилизации. Энергодефицит является причиной подавления синтетических восстановительных процессов.

Другим фактором, имеющим особое значение при ишемии и вторичной церебральной гипоксии, являются продукты свободнорадикальных реакций. Источником генерации радикальных частиц служат либо митохондриальные ферменты, либо НАД-Н-оксидаза наружной митохондриальной мембраны, не связанная с дыхательной цепью. Под воздействием окислительного стресса резко возрастает проницаемость мембранных структур митохондрий, саркоплазматического ретикулула и лизосом путем изменения свойств липидов [2; 4; 21; 48]. Вследствие энергодефицита снижается активность ферментов антиоксидантной защиты: супероксиддисмутазы, связанной с восстановлением кислорода до перекиси водорода, каталазы (восстановление перекиси водорода до воды) и глутатионпероксидазы (нерадикальное разложение перекиси водорода и органических перекисей). Одновременно уменьшается количество практических всех водо- и жирорастворимых антиоксидантов.

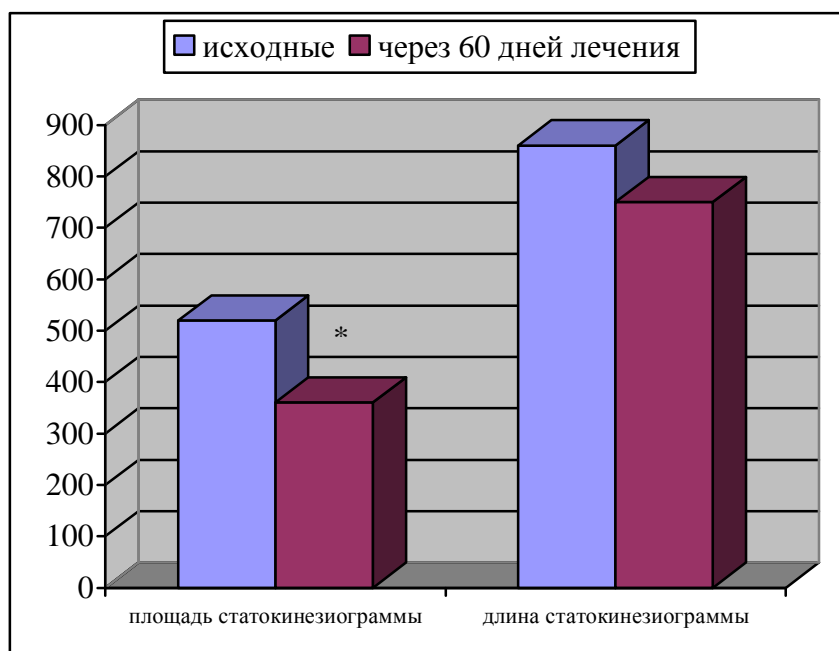
Нейрональные структуры наиболее уязвимы в условиях гиперпродукции свободных радикалов, это так называемый "окислительный стресс", так как поступление антиоксидантных факторов, в условиях ишемии из кровеносного русла в головной мозг значительно снижено, а содержание фосфолипидов - главного субстрата перекисного окисления, активирующегося при ишемии, олеиновой кислоты, железа, наиболее высокое во всем организме [2; 4; 21; 48]. В силу этих причин, именно окислительный стресс, ведущий к гиперпродукции свободных радикалов и деструкции мембран, в результате активации фосфолипазного гидролиза, играет в патогенезе ишемии мозга особенно значимую роль. Учитывая гистохимические нарушения в головном мозге необходимо включить в схему лечения хронической цереброваскулярной недостаточности препараты, обладающие антиоксидантными свойствами.

Мексикор - 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат - является гетероароматическим антиоксидантом. Механизм действия мексикора обусловлен его антиоксидантным и мембранопротекторным действием. Он ингибирует процессы ПОЛ, повышает активность супероксидоксидазы, повышает соотношение липид/белок, уменьшает вязкость мембраны, увеличивает ее текучесть [6]. Мексикор модулирует активность мембраносвязанных ферментов (кальций-независимой фосфодиэстеразы, аденилатциклазы, ацетилхолинэстеразы), рецепторных комплексов (бензодиазепинового, ГАМК, ацетилхолинового), что усиливает их способность связывания с лигандами, способствует сохранению структурно-функциональной организации биомембран, транспорта нейромедиаторов и улучшению синаптической передачи. Под действием этого препарата повышается устойчивость организма к стрессу, при этом отмечается и его анксиолитическое действие, не сопровождающееся сонливостью и миорелаксирующим эффектом. Мексикор также обладает ноотропными свойствами, предупреждает и уменьшает нарушения обучения и памяти, возникающие при старении и воздействии различных патогенных факторов, оказывает антигипоксическими свойствами, повышает концентрацию внимания и работоспособность [6]. Препарат улучшает мозговой метаболизм, микроциркуляцию и реологические свойства крови, уменьшает агрегацию тромбоцитов, стабилизирует мембранные структуры клеток крови (эритроцитов и тромбоцитов) [6]. Мексикор также оказывает гиполипидемическое действие, уменьшает содержание общего холестерина и липопротеидов низкой плотности. Кроме того, мексикор повышает содержание допамина в головном мозге [6]. Под действием этого препарата отмечается усиление компенсаторной активации гликолиза и снижение степени угнетения окислительных процессов в цикле Кребса в условиях гипоксии с увеличением содержания АТФ и креатинфосфата, происходит активация энергосинтезирующих функций митохондрий, стабилизация клеточных мембран.

Как показало проведенное в клинике нервных болезней ММА им.И.М.Сеченова исследование, на фоне лечения мексикором у больных с цереброваскулярной патологией отмечается улучшение устойчивости, что подтверждается результатами стабиллографии (уменьшение площади и длины статокинезиограммы). Поскольку выявленные нарушения равновесия и ходьбы связаны в основном с нарушением регуляторных функций, то достоверное улучшение устойчивости и ходьбы обусловлено улучшением взаимодействия различных структур статолокомоторной системы, находившихся в состоянии функциональной инактивации в условиях хронической церебральной гипоксии и недостаточности антиоксидантной защиты. При этом важную роль играли нейропротекторные свойства мексикора: прерывание быстрых реакций глутамат-

кальциевого каскада, блокада провоспалительных цитокинов и усиление эндогенной антиоксидантой защиты.

ВЛИЯНИЕ МЕКСИКОРА НА СТАБИЛОГРАФИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ



* - $p < 0,05$

Одновременно у пациентов отмечалось улучшение ориентации, счета, нейродинамических (беглость речи) и регуляторных функций (концептуализации) на фоне лечения мексикором. Учитывая, что нарушения ориентации и счета, были легко выражены у обследованных пациентов и обусловлены в основном недостаточностью внимания и модально неспецифическими нарушениями памяти, носящими динамический характер, отмеченное улучшение нейропсихологических функций на фоне лечения мексикором связано с ноотропными свойствами препарата. Препарат хорошо переносится, не вызывая значительных нежелательных побочных эффектов, что важно при применении мексикора в лечении пожилых больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Богданов Э.И., Талантов В.В., Гильмуллин И.Ф. и соавт. Острые метаболические и диабетические энцефалопатии (клиника, диагностика, лечение). -Казань: РКБ, 2001. –34 с.
2. Болдырева А.А., Стволинский С.Л., Федорова Т.Н. Экспериментальные аспекты ишемии мозга и окислительного стресса. В кн.: Очерки ангионеврологии. Под ред. З.А. Суслиной. –М.: «Атмосфера», 2005 – С.41 -49
3. Буеверов А.О. Клинические формы и подходы к лечению печеночной энцефалопатии у больных циррозом. //Русск. мед. журн. -2003. –Т.5, №1. –С.32-37

4. Ганнушкина И.В. Патопфизиология нарушений мозгового кровообращения. /В кн.: Очерки ангионеврологии. Под ред. З.А. Суслиной. –М.: «Атмосфера», 2005. – С.17-41
5. Гулевская Т.С., Моргунов В.А. Структурно-функциональные уровни сосудистой системы и патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертонии. /В кн.: Очерки ангионеврологии. Под ред. З.А. Суслиной. –М.: «Атмосфера», 2005. – С.49-66 .
6. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. – М.: Медицина, 2001
7. Дамулин И.В. Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция. Под ред. Н.Н.Яхно. –М., 2002. -85 с.
8. Дамулин И.В., Шмидт Т.Е. Неврологические расстройства при алкоголизме. //Невролог. журн. -2004. –Т.9, №2. –С.4-10
9. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Нарушения памяти. -М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. –160 с.
10. Наместников Е.В., Лопаткина Т.Н. Печеночная энцефалопатия при хронических заболеваниях печени: лечение и профилактика. –М., 2004. -17 с.
11. Яхно Н.Н. Актуальные вопросы нейрогериатрии. /В сб.: Достижения в нейрогериатрии. Под ред. Н.Н.Яхно, И.В.Дамулина. -М.: ММА, 1995, Ч.1. - С.9-29
12. Adams R.D., Victor M. Principles of Neurology. Forth edition. Chapter 20. –New York etc.: McGraw-Hill, 1989. –P.334-346
13. Bowler J.V., Hachinski V. Current criteria for vascular dementia – a critical appraisal. /In: Vascular Cognitive Impairment: Preventable Dementia. Ed. by J.V.Bowler, V.Hachinski. –Oxford: Oxford University Press, 2003. –P.1-11
14. Burn D.J., Bates D. Neurology and the kidney. //J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. -1998. – Vol.65. –P.810-821
15. Butterworth R.F. Complications of cirrhosis III. Hepatic encephalopathy. //J. Hepatol. -2000. –Vol.32. –P.171-180
16. Clark C.M. Metabolic and nutritional disorders associated with dementia. /In: Handbook of Dementing Illnesses. Ed. by J.C.Morris. -New York etc.: Marcel Dekker, Inc., 1994. – P.413-439
17. del Ser T., Martinez-Lage P. Associated neurological features. /In: Vascular Cognitive Impairment. Ed. by T.Erkinjuntti, S.Gauthier. –London: Martin Dunitz, 2002. –P.253-264
18. Dwolatzky T., Clarfield A.M. Reversible dementias. //J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. - 2003. –Vol.74. –P.1008
19. Eccles M., Clarke J., Livingstone M. et al. North of England evidence based guidelines development project: guideline for the primary care management of dementia. //Brit. Med. J. -1998. –Vol.317. –P.802-808
20. Feldman H.H., O'Brien J.T. Differentiation of the common dementias. /In: Diagnosis and Management of Dementia. A Manual for Memory Disorders Teams. Ed. by G.K.Wilcock et al. –Oxford: Oxford University Press, 1999. –P.231-251
21. Ginsberg M.D., Globus M. Y.-T., Busto R., W.D.Dietrich. Pharmacology of Cerebral Ischemia. –Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 1990. - P. 499-510
22. Greenberg D.A., Aminoff M.J., Simon R.P. Clinical Neurology. Fifth edition. Chapter 1: Disorders of Consciousness. –New York etc.: Lange Medical Books/McGraw-Hill, 2002. –P.1-70
23. Greene J.D.W., Hodges J.R., Ironside J.W., Warlow C.P. Progressive aphasia with rapidly progressive dementia in a 49 year old woman. //J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. -1999. –Vol.66. –P.238-243
24. Gustafson L., Passant U. Clinical pathological correlates. /In: Cerebrovascular Disease, Cognitive Impairment and Dementia. Ed. by J.O'Brien et al. –London, New York: Martin Dunitz, 2004. –P.197-210
25. Harper C., Corbett D. Alcoholism and dementia. /In: The Neuropathology of Dementia. Ed. by M.M.Esiri, J.H.Morris. –Cambridge: Cambridge University Press, 1997. –P.294-306

26. Harvey R.J., Fox N.C., Rossor M.N. Dementia Handbook. -London: Martin Dunitz, 1999. – 116 p.
27. Hasselbalch S.G., Høgh P., Waldemar G. Structural neuroimaging in a prospective Memory Clinic patient cohort. //In: Abstracts of the XVII World Congress of Neurology. – London, 2001. –P.S333
28. Hejl A., Høgh P., Waldemar G. Potentially reversible conditions in 1000 consecutive memory clinic patients. //J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. -2002. –Vol.73. –P.390-394
29. Jones E.A., Weissenborn K. Neurology and the liver. //J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. - 1997. -Vol.63. –P.279-293
30. Kunze K. Metabolic encephalopathies. //J. Neurol. -2002. –Vol.249. –P.1150–1159
31. Leys D., Henon H., Pasquier F. The role of cerebral infarcts in vascular dementia. /In: Research and Practice in Alzheimer's Disease. Volume 5. B.Vellas et al. (eds.). –Paris: Serdi Publisher, 2001. –P.123-128
32. Markowitz J.S., McRae A.L., Sonne S.C. Oral nutritional supplementation for the alcoholic patient: a brief overview. //Ann. Clin. Psychiatr. -2000. -Vol.12, №.3. –P.153-158
33. McIntosh C., Chick J. Alcohol and the nervous system. //J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. - 2004. –Vol.75 (Suppl.3). –P.:iii16-iii21
34. Ohkubo T., Shiojiri T., Matsunaga T. Severe diffuse white matter lesions in a patient with pancreatic encephalopathy. //J. Neurol. -2004. –Vol.251. -P.476-478
35. Perkin G.D., Murray-Lyon I. Neurology and the gastrointestinal system. //J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. -1998. –Vol.65. –P.291-300
36. Price B.H. Differential diagnosis of dementia. /In: Office Practice of Neurology. Ed. by M.A.Samuels et al. –New York etc.: Churchill Livingstone, 1996. –P.705-710
37. Pullicino P.M., Hart J. Cognitive impairment in congestive heart failure? Embolism vs hypoperfusion. //Neurology. -2001. –Vol.57. –P.1945-1946
38. Purandare N. Cerebral emboli in genesis of dementia. /In: Fifth International Congress on Vascular Dementia. Final Program & Abstracts. –Budapest, 2007. –P.64
39. Roman G.C. Facts, myths, and controversies in vascular dementia. //J. Neurol. Sci. -2004. – Vol.226. –P.49-52
40. Ruggieri R.M., Lupo I., Piccoli F. Pancreatic encephalopathy: a 7-year follow-up case report and review of the literature. //Neurol. Sci. -2002. –Vol.23. –P.203-205
41. Russell D. Invasive medical procedures and silent cerebral ischemia. /In: Fifth International Congress on Vascular Dementia. Final Program & Abstracts. –Budapest, 2007. –P.63-64
42. Sachdev P., Trollor J., Looi J.C.L. Treatment of reversible or arrestable dementias. /In: Evidence-based Dementia Practice. Ed. by N.Qizilbash et al. –Oxford: Blackwell Sciences, 2002. –P.615-638
43. Sampson E.L., Warren J.D., Rossor M.N. Young onset dementia. //Postgrad. Med. J. -2004. –Vol.80. –P.125-139
44. Skehan S., Norris S., Hegarty J. et al. Brain MRI changes in chronic liver disease. //Eur. Radiol. -1997. –Vol.7. –P.905-909
45. Skoog I., Aevarsson O. Epidemiology of vascular dementia in Europe. /In: Cerebrovascular Disease, Cognitive Impairment and Dementia. Ed. by J.O'Brien et al. –London, New York: Martin Dunitz, 2004. –P.35-48
46. Smith J.W., Evans A.T., Costall B., Smythe J.W. Thyroid hormones, brain function and cognition: a brief review. //Neurosci. & Biobehav. Rev. -2002. –Vol.26, N.1. –P.45-60
47. Wahlund L.-O., Basun H., Waldemar G. Reversible or arrestable dementias. /In: Evidence-based Dementia Practice. Ed. by N.Qizilbash et al. –Oxford: Blackwell Sciences, 2002. – P.330-340
48. Walgren N.G. A review of earlier clinical studies on neuroprotective agents current approaches. In: Neuroprotective agents and cerebral ischaemia. R.Green, A.J.Cross (eds.). -San Diego etc.: Academic Press, 1997. -P.337-363

49. Wilson H.C, Scolding N. Inflammatory and infective disorders. /In: Early-Onset Dementia. A Multidisciplinary Approach. Ed. by J.R.Hodges. –Oxford etc: Oxford University Press, 2001. –P.385-403
50. Zimmer R., Lauter H. Diagnosis, differential diagnosis and nosologic classification of the dementia syndrome. //Pharmacopsychiatr. –1988. –Vol.21. –P.1-7