

## Особенности перфузии головного мозга при легких и умеренных когнитивных расстройствах (диагностика и лечение)

Н.К. Витько<sup>1</sup>, Л.П. Соколова<sup>1</sup>, В.И. Шмырев<sup>2</sup>, А.Ю. Зайцева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГУ «Клиническая больница №1» УД Президента РФ,

<sup>2</sup>ФГУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ

Статья посвящена диагностике и лечению когнитивных расстройств сосудистого генеза. Дан обзор проблемы, описаны применяемые методы диагностики и лечения, представлены собственные клинические наблюдения, а также анализ полученных результатов.

**Ключевые слова:** легкие и умеренные когнитивные расстройства сосудистого генеза, диагностика, лечение, перфузия головного мозга.

The paper touches the subject of diagnostics and treatment of cognitive disorders of vascular genesis. In the paper one can find a review of the problem, description of current techniques for diagnostics and treatment, authors' own clinical findings as well as the analysis of the results obtained.

**Key words:** mild and moderate cognitive disorders of vascular genesis, diagnostics, treatment, brain perfusion.

### Введение

Данные медицинской научной литературы о роли изменения перфузии головного мозга в патогенезе формирования когнитивного дефицита хоть и многообразны, но противоречивы. Как известно, потеря активности ацетилхолина приводит к нарушению памяти, а снижение активности холинэстеразы и синтеза ацетилхолина достаточно сильно коррелирует с выраженностью когнитивных расстройств. Холинергическое же базальное ядро Мейнерата кровоснабжается пенетрирующими артериолами и вследствие этого его активность зависит от эффектов артериальной гипо- или гипертензии и церебральной ишемии [4]. В свою очередь, холинергические механизмы модулируют региональный мозговой кровоток. Стимуляция базального ядра через активацию мускариновых и никотиновых рецепторов вызывает увеличение перфузии коры, а снижение холинергических функций приводит к редукции церебрального кровотока [13, 19].

Для развития когнитивного дефекта важное значение имеют совокупный объем ишемии мозговой ткани («критический объем поражения»), билатеральность процесса [3]. Не менее важным фактором является топическая локализация ишемии в стратегически значимой зоне, повреждение ассоциативных межнейронных путей [11]. Безусловно, существуют дополнительные условия, способствующие возникновению когнитивного дефекта. Это - левосторонняя локализация ишемического процесса, наличие и степень выраженности изменений белого вещества, наличие морфологических атрофических изменений коры, гиппокампа, наличие гидроцефалии, возраст пациента, уровень образования, наличие аффективных, поведенческих расстройств [17] и другое.

Следует сказать, что большинство экспериментов и исследований освещают особенности перфузии при выраженном когнитивном дефиците, деменции на фоне уже сформировавшегося нейродегенеративного процесса или сосудистой патологии мозга. Тогда как при легких и умеренных (додементных) когнитивных расстройствах (ДКР),

научные работы, в основном, описывают особенности клинической картины и нейропсихологического статуса. Таким образом, изучение особенностей перфузии, взаимосвязи ее состояния с состоянием метаболизма, системы кровоснабжения, с морфологическими изменениями мозга при ДКР представляется достаточно актуальной задачей, ибо проливает свет на патогенез формирования когнитивного дефекта с начальных этапов его возникновения и позволяет выстраивать эффективную, патогенетически обоснованную терапевтическую стратегию, систему профилактики.

**Цель и задачи:** Показать особенности и клиническую значимость исследований перфузии головного мозга; показать взаимосвязь состояния перфузии с особенностями кровоснабжения мозга, его морфологическими изменениями при ДКР различного генеза.

### Методики исследования

Обследовано 67 пациентов в возрасте от 18 до 60 лет с легкими [6] и умеренными [6, 16] (додементными) когнитивными расстройствами.

В рамках комплексного обследования изучался неврологический статус по общепринятой методике, нейропсихологическое тестирование для определения когнитивного и психоэмоционального статуса.

Все обследуемые пациенты были разделены на 4 клинические группы: 1. ДКР на фоне хронической сосудистой патологии (СП) – начальных проявлений недостаточности кровоснабжения мозга [5] и дисциркуляторной энцефалопатии 1 стадии. 2. ДКР на фоне последствий мозговых катастроф (ПМК) – острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК), в том числе после транзиторных ишемических атак, черепно-мозговых травм (ЧМТ). 3. ДКР на фоне психо-вегетативного синдрома (ПВС). 4. ДКР на фоне токсических, дисметаболических, гипоксических энцефалопатий 1 (ТДГ). Все 4 клинические группы сопоставимы по возрасту, половой принадлежности, количественному составу.

При разделении на группы кроме клинических критериев мы опирались на нейровизуализационные изменения, выявляемые на КТ и МРТ головного мозга.

Для оценки перфузии головного мозга проводилась однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) на двухдетекторной гамма-камере ЕСАМ фирмы «Siemens». Для визуализации мозговой перфузии использовался Теоксим, Тс-99, который вводился внутривенно струйно в дозе 740 МБк. Сканирование проводилось в статическом режиме в течение 35 минут с постинъекционной задержкой не менее 15 минут. Обработка данных включала в себя выбор референсного региона в области мозжечка, по которому оценивался общий уровень перфузии головного мозга. За норму принималось значение не менее 50%. Достоверной считалась разница включения теоксима в симметричные контралатеральные зоны головного мозга более 10-12%.

Методом ПЭТ было обследовано 35 пациентов с ДКР различной этиологии. ПЭТ проводилась на томографе «ЕСАТ ЕХАСТ 47» фирмы «Сименс» с радиофармпрепаратом 18F-ФДГ в дозе 150-220 МБк.

### Результаты исследований и их обсуждение

Особенности перфузии головного мозга при ДКР различного генеза

Для выявления особенностей региональной перфузии головного мозга было проведено ОФЭКТ-обследование 67 пациентам с ДКР различного генеза. Результаты обследования приведены в диаграммах 1, 2.

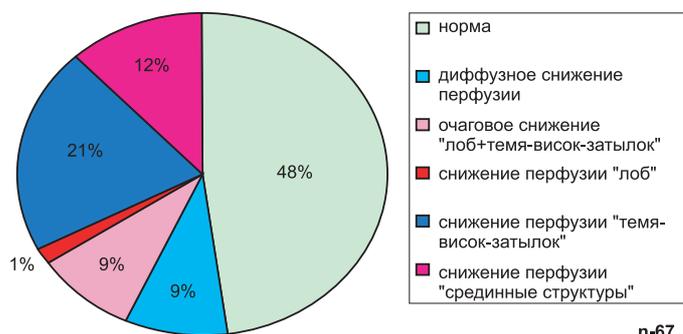


Диаграмма 1. Состояние перфузии мозга по данным ОФЭКТ.

При анализе полученных данных следует обратить внимание на то, что почти в половине случаев (48%) определяется нормальная перфузия головного мозга, что обусловлено тем, что ДКР – патология на начальном этапе своего развития, как правило, «доморфологическая», функциональная.

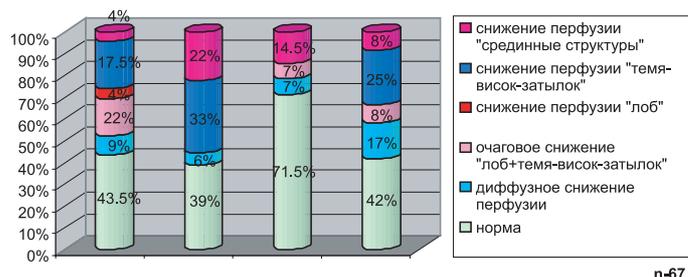


Диаграмма 2. Состояние перфузии мозга в разных клинических группах.

Чаще всего нормальные показатели перфузии мозга зарегистрированы в группе ПВС (71.5%), что также логично, так как когнитивные расстройства в группе ПВС, как правило, несут функциональный характер.

Наиболее разнообразные изменения перфузии головного мозга встречаются у пациентов с СП. Именно в этой группе чаще всего встречаются мелкоочаговые зоны сниженной перфузии в лобных, теменно-затылочных и височных областях (в 22%), что обусловлено тем, что именно в этой группе, вероятно, чаще идет процесс формирования мультиинфарктной деменции. Только в этой группе (СП) было зарегистрировано снижение перфузии изолировано в лобной области (4%), что объясняется, вероятно, формированием сосудистой деменции лобного типа.

Очаговые изменения (как правило мелкоочаговые) одновременно в теменно-височно-затылочной и лобной областях мозга чаще всего были зарегистрированы в группе СП (в 22%). Вероятно, такие изменения перфузии способствуют процессу формирования мультиинфарктной деменции вследствие множественных корковых инфарктов при поражении крупных и средних артерий.

Диффузное снижение перфузии зарегистрировано приблизительно равномерно во всех клинических группах, при этом чуть более часто встречается в группе ТДГ (в 17%). Диффузное снижение перфузии может быть проявлением поражения малых сосудов, приводящих к поражению белого вещества мозга.

При анализе особенностей перфузии в разных клинических группах ДКР, и, особенно, в группе СП, становится очевидной параллель между нарушением перфузии и вероятным развитием того или иного типа деменции.

При сопоставлении состояния региональной перфузии с особенностями клинического и нейропсихологического статуса, мы ориентировались на существование трех структурно-функциональных блоков мозга (СФБ) по А.Р. Лурия, функционирование которых определяет структуру когнитивного статуса [15, 18]. При сниженной активности первого СФБ «энергетического» (глубинные структуры мозга) развиваются нейродинамические нарушения когнитивных функций: истощаемость, замедленность, снижение работоспособности, ослабления концентрации внимания. Второй СФБ мозга (темя, висок, затылок), отвечает за высшие корковые функции. При его страдании могут возникнуть операциональные нарушения когнитивного статуса - нарушение речи, гнозиса, праксиса, письма, чтения и другое. При страдании третьего СФБ (лобных структур) развиваются регуляторные расстройства. Нарушается инициация, планирование, когнитивная гибкость и контроль за достижением запланированного результата.

Чаще всего снижение перфузии по конвексимальной поверхности в областях «темя-висок-затылок» (второй СФБ) встретилось в группе ПМК (33%). Вероятно, именно снижение перфузии и привело к мозговой катастрофе – ОНМК. Либо сниженная перфузия в этих очагах обусловлена морфологическим дефектом после ЧМТ или ОНМК. Клинически снижение перфузии такого типа характеризуются операциональными нарушениями когнитивного статуса.

Снижение перфузии в срединных структурах мозга наиболее характерны для группы ПМК (22%) и ПВС (14.5%), что обусловлено развитием синдрома «деафферентации» и разобщения, а также страдании первого (энергетического) СФБ мозга. Клинически это проявляется развитием ней-

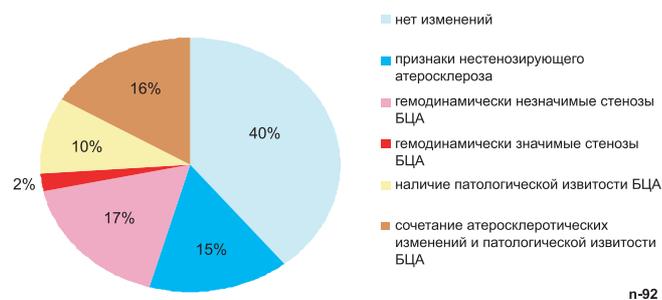


Диаграмма 3. Состояние кровоснабжения мозга (по данным АС БЦА).

родинамических расстройств когнитивных функций.

Снижение перфузии в лобных отделах (первый СФБ) отмечено только в группе СП и встретилось лишь в 1% всех случаев ДКР.

Особенности кровоснабжения головного мозга при ДКР.

При оценке особенностей кровообращения мозга немаловажным фактором, на наш взгляд, является состояние его кровоснабжения. Для анализа состояния кровоснабжения проведено ангиосканирование брахиоцефальных артерий (АС БЦА) у 92 пациентов с ДКР различного генеза. Результаты обследования представлены на диаграммах 3, 4.

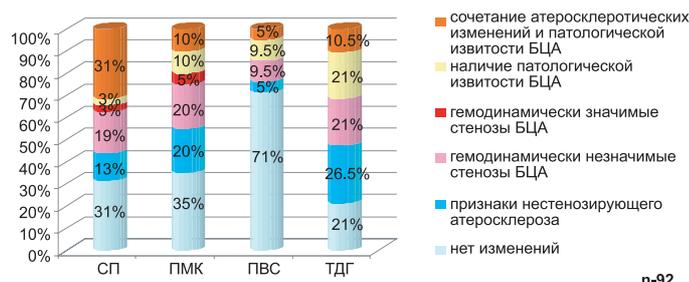


Диаграмма 4. Кровоснабжение мозга в разных клинических группах.

В ряде научных работ показано, что изменения в системе кровоснабжения мозга, например совокупное количество вариантов и аномалии строения артерий головного мозга, являются критериями вероятного когнитивного дефекта [2]. Атеросклеротические стенозы сонных артерий с предшествующими ТИА и/или инсультами характеризуются расстройством когнитивных функций [1].

Однако, очень мало находится примеров по данным литературы, подтверждающих атероматозный (ангиогенный) характер развития энцефалопатий. Вероятно, это обусловлено тем, что на начальных этапах атеросклеротического поражения БЦА происходит повреждение среднего мышечного слоя, снижение тонуса сосудистой стенки и увеличение просвета артерии. В дальнейшем развивается либо дилатационная артериопатия (ДА), либо ДА с гиперплазией интимы, либо ДА с образованием атеросклеротической бляшки. Но в любом случае, внутренний диаметр сосуда долгое время остается без сужения [4]

Как видно из приведенной диаграммы 5, ухудшение кровоснабжения мозга - стенозы БЦА, патологическая извитость (ПИ), не коррелирует с ухудшением перфузии мозга. В 36% на фоне имеющейся патологии в кровоснабжающей системе перфузия мозга в норме. И наоборот, в 16% перфузия мозга снижена при том, что кровоснабжающая

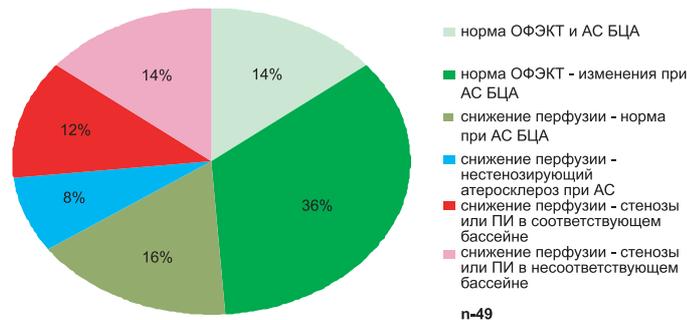


Диаграмма 5. Сопоставление состояния кровоснабжения (по данным АС БЦА) и перфузии мозга (по данным ОФЭКТ) у пациентов с ДКР.

система не изменена. И лишь в 12% изменения БЦА и снижение перфузии «регионально» совпадают.

Объяснить это, по видимому, можно тем, что состояние региональной перфузии головного мозга зависит от многих факторов, а не только от состояния кровоснабжающей системы (БЦА). Перфузия зависит от функциональных потребностей мозга, состояния метаболизма в том или ином регионе. Зависит перфузия и от способностей и состояния ауторегуляции надсегментарных отделов вегетативной нервной системы в обеспечении жизнедеятельности и поддержании гомеостаза.

При анализе состояния системы кровоснабжения в разных клинических группах ДКР (см. диаграмму 6.) чаще всего (в 27.5%) снижение перфузии и изменения БЦА в соответствующих бассейнах определяются в группе ПМК. Вероятно, именно совпадение зоны ухудшенного кровоснабжения и сниженной перфузии, является причиной развития мозговой катастрофы.



Диаграмма 6. Сопоставление состояния кровоснабжения и перфузии головного мозга в разных клинических группах ДКР.

Нормальная перфузия при изменениях БЦА чаще всего (в 50%) встречается в группе PVC. В этой же группе чаще наблюдается и соотношение: норма при АС БЦА - снижение перфузии по ОФЭКТ (в 30%). Дело в том, что именно в группе PVC наиболее выражена дисфункция вегетативной нервной системы, главным проявлением которой является нарушение ауторегулирования процессов гомеостаза, в том числе ауторегулирование кровообращения головного мозга.

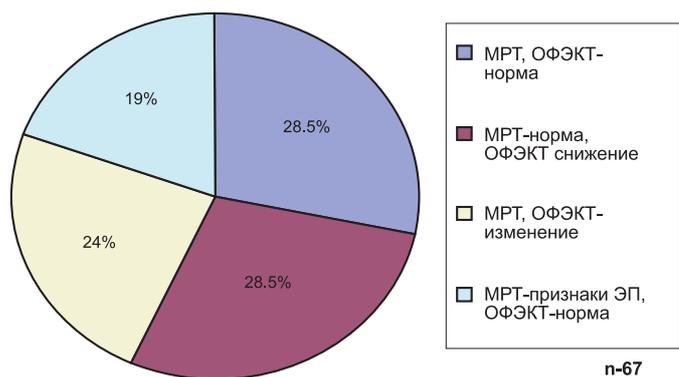
Соотношение «снижение перфузии – признаки нестенозирующего атеросклероза» чаще встречается в группе СП (в 14%). Вообще, диффузные проявления нестенозирующего атеросклероза – признаки поражения не только крупных, но и мелких пенетрирующих сосудов. Именно поражение мелких сосудов лежит в основе патогенеза формирования хронической недостаточности мозгового кровообращения и сосудистой когнитивной недостаточности.

Множественные субкортикальные лакунарные инфаркты и лейкоореозис — два основных проявления этого патогенетического механизма [12, 14]. Совершенно логично, что системное диффузное атеросклеротическое поражение пенетрирующих сосудов в сочетании с региональным снижением перфузии чаще встречается в группе СП.

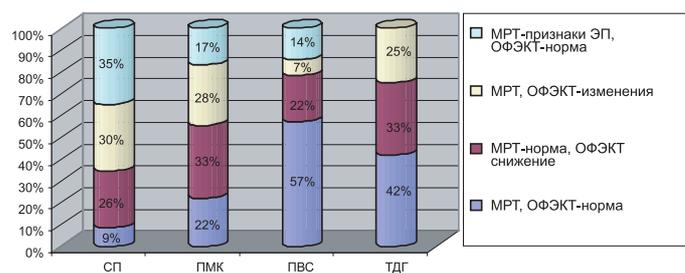
Соотношение «снижение перфузии — изменения БЦА в несоответствующих бассейнах» чаще наблюдалось в группе ТДГ (в 29 %). В результате гипоксии, токсического или дисметаболического воздействия в первую очередь страдают, как правило, наиболее чувствительные срединные структуры мозга. Именно эти структуры «куруют» ауторегуляцию. Кроме того, при повреждении срединных структур чаще наблюдается феномены «деафферентации», «разобщения», когда при поражении одного участка мозга (в нашем случае недостаточное кровоснабжение в результате патологии БЦА) формируется зона так называемого «диашиза» в другом участке [4].

Сопоставление данных о локальной перфузии (по данным ОФЭКТ) с особенностями морфологической картины (по данным МРТ, КТ)

В рамках нашей работы было обследовано 114 пациентов методом МРТ. Данные сопоставления особенностей перфузии и морфологических изменений мозга приведены в диаграммах 7, 8.



**Диаграмма 7. Сопоставление перфузии и морфологических изменений.**



**Диаграмма 8. Сопоставление перфузии и морфологических изменений мозга (по данным МРТ) в разных клинических группах при ДКР.**

Из диаграмм видно, что в 28.5% определяется снижение перфузии на фоне морфологических изменений мозга, причем чаще всего (по 33%) такое соотношение встречается в группах ПМК и ТДГ.

Снижение перфузии при отсутствии морфологических изменений мозга (в 28.5%) дает основание предполагать, что патология в процессе своего формирования находится на функциональной стадии и возможен обратный ход развития событий при правильно подобранной терапии.

В 19% определяется нормальная перфузия с признаками энцефалопатии по МРТ, причем чаще всего такая картина наблюдается в группе СП (35%), затем в группе ПМК (17%). Можно предположить, что при данном соотношении диагностических показателей, имеет место атрофический, нейродегенеративный процесс мозговой ткани. Таким образом, полученные нами данные подтверждают актуальность предпочтения в практике диагноза смешанной сосудисто-нейродегенеративной деменции.

**Заключение и выводы**

Состояние региональной перфузии по данным ОФЭКТ и системы кровоснабжения по данным АС БЦА в сопоставлении с морфологическими изменениями мозга — важные патогенетические составляющие формирования когнитивной недостаточности (в первую очередь сосудистой когнитивной недостаточности). В зависимости от того, какое звено поражено в большей степени зависит дальнейший путь развития патологического процесса.

Проведенное исследование показало отсутствие прямой зависимости между состоянием перфузии мозга и состоянием его кровоснабжения, что еще раз доказывает, что перфузия мозга в большей степени зависит от функциональных потребностей мозга, от состояния его метаболизма, а также от особенностей ауторегуляции мозгового кровообращения.

Клинические проявления когнитивного нейропсихологического статуса у пациентов с ДКР коррелируют с состоянием перфузии в трех структурно-функциональных блоках мозга.

Наиболее разнообразные типы изменения перфузии мозга встречаются в клинической группе СП. Сопоставление данных о состоянии перфузии головного мозга с морфологическими изменениями (по данным МРТ) подтверждает актуальность предпочтения в практике диагноза смешанных сосудисто — дегенеративных энцефалопатий и деменций.

Чаще всего нормальные показатели перфузии мозга наблюдаются в клинической группе ПВС, что доказывает функциональный характер когнитивных нарушений в данной группе и целесообразность предпочтений при назначении терапии препаратов, стабилизирующих психо-эмоциональный и психо-вегетативный статус пациентов.

При назначении комплексного лечения когнитивных расстройств, вызванных нарушением кровообращения мозга, следует учитывать данные как АС БЦА, так и данные ОФЭКТ, так как эти методы диагностики освещают разные стороны состояния кровообращения мозга. При региональном «несоответствии» зон поражения БЦА и перфузии головного мозга следует направить терапевтические усилия на улучшение и стабилизацию ауторегуляции мозгового кровообращения, устранение феномена разобщения и зон диашиза.

Нарушения перфузии мозга играют важную роль, но не являются ключевыми в патогенезе формирования ДКР у лиц молодого и среднего возраста. Широкое назначение вазоактивных средств целесообразно лишь в группах с ДКР на фоне СП и ПМК.

Учитывая, что в повседневной практике проведение многостороннего инструментального обследования затруднено в силу материально-технических сложностей и, кроме того, с целью избежания полипрагмазии и лекарственных ятрогений, при лечении додементных когнитив-

ных расстройств следует отдавать предпочтения препаратам с многонаправленным действием. Несомненно, таким препаратом является танакан, зарегистрированный в 12 странах мира, в том числе в Германии, Австрии, Бельгии, влияющий как на перфузию головного мозга, так и на стабилизацию и оптимизацию его метаболизма. В дозе менее 200 мг\сутки, уже на 12 неделе приема, достоверно улучшает когнитивные функции, повседневную активность, настроение и эмоциональный фон. [9]

Танакан (EGb 761) активизирует ремоделирование синапсов и повышает их плотность, осуществляет защиту синапсов от патогенного воздействия окислительного стресса, в том числе и на митохондриальном уровне. Танакан стимулирует нейрогенез, оказывает нейропротекторное и нейротрофическое действие (моделирует пролиферацию и дифференциацию нейронов) [8].

По данным проспективного когортного исследования RAQUID 3 534 амбулаторных пациентов с когнитивными расстройствами без деменции, проведенного во Франции в период с 1988 по 2001 годы, длительный прием танакана достоверно увеличил продолжительность жизни пациентов [10]. По данным проспективного многоцентрового рандомизированного исследования EPIDOS (Франция, Тулуза) в течение 4 лет с последующим 3х летним наблюдением 1 462 амбулаторных пациентки, прием танакана достоверно снижает риск возникновения БА [7].

#### Литература

1. Голубева Л.В., Левин О.С., Ахметов В.В. // Российская конференция с международным участием «Когнитивные расстройства: современные аспекты диагностики и лечения». Сборник тезисов. М.: 2005. - С. 39-40.
2. Горбунов А.В. // Российская конференция с международным участием «Когнитивные расстройства: современные аспекты диагностики и лечения». Сборник тезисов. М.: 2005. - С. 42-43

3. Медведев А.В. // Рус. Мед. Журн. — 1998.- Т.1, №4. — С. 20-23
4. Одинак М.М., Емелин А.Ю., Лобзин В.Ю. Нарушение когнитивных функций при цереброваскулярной патологии.: СПб.: ВМедА, 2006. — 158 с.
5. Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Верещагин Н.В.. Сосудистые заболевания головного мозга: Эпидемиология. Основы профилактики — М.: МЕДпресс-информ, 2006. — 256 с., илл.
6. Яхно Н.Н.// Неврологический журнал. — 2006. — Т.11 — Приложение №1. — С. 4-12.
7. Andrieu et al., J Gerontol. 2003; 58(4): 372-7
8. Bertoni C., Didier., Sastre J. et. al. Cellular and molecular biology 2002, Volume 48, Number 6
9. Birks J, Grimley Evans. The Cochrane Database of Systematic Reviews. 2002, Issue 4
10. Desmond D.W.// J. of the Neurol. Sciences. — 2004.- №.226.-P.3-7.
11. Dartigues et. al. J. Am Ger Soc. 2007; 55(3): 395-399
12. Erkinjuntti T. // J.Neural Transm. Suppl. — 2002. - №.63.- P.91 — 109.
13. Erkinjuntti T., Roman G., Gauthier S. // J. of the Neurol. Sci. — 2004. — N.226. —P.63-66.
14. Esiri M.M.// Annals of the New York Academy of Sciences. — 2000. - №.903. —P.239-243.
15. Galluzzi S, Sheu C-F, Zanetti O et al. // Dement Geriatr Cogn Disord 2005; 19: 196—203.
16. Golomb J., Kluger A., Garrard P., Ferri S. //London: Science Press, 2001
17. Lin J.-H., Lin R.-T., et al. // Neurology. -2003, N. 61. — P. 343-348.
18. Mintun M.A., Landstrom B.N., Snyder A.Z. et al. // Nutl. Acad. Sci. USA. — 2001. — Vol.98. P. 6859-6864
19. Roman G.C. // J. of the Neurol. Sci. — 2004. — N.226. —P.49-52.

## Место пролонгированных форм нифедипина в комбинированной терапии тяжелой артериальной гипертензии

О.В. Гайсёнок

ФГУ «Объединенная больница с поликлиникой» УД Президента РФ

В комбинированной терапии резистентных форм артериальной гипертензии большую роль играет вклад антагонистов кальция нифедипинового ряда, использование которых позволяет добиться целевых цифр АД в большинстве случаев. В статье приводятся собственные данные и данные проведенных за прошедшие годы исследований, позволяющие подтвердить вышесказанное с позиций доказательной медицины.

**Ключевые слова:** резистентная артериальная гипертензия, антагонисты кальция, нифедипин контролируемого высвобождения.

The calcium antagonists of nifedipine row play an important role in the combined therapy of resistant forms of arterial hypertension. In the majority of cases their prescription allows to get desired AP values. The authors use their own findings as well as findings of other recent researches so as to confirm the above-mentioned statement from the point of view of evidence-based medicine.

**Key words:** resistant arterial hypertension, calcium antagonists, nifedipine-controlled release.

#### Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смертности основной массы населе-

ния не только в нашей стране, но и во всем мире. Около 7,1 млн ежегодных случаев смерти в мире так или иначе связаны с артериальной гипертензией (АГ) [2, 4]. Это