

<https://doi.org/10.34883/PI.2024.27.3.005>



Авдей Г.М.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Болезнь Альцгеймера и сосудистые когнитивные нарушения

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 06.05.2024

Принята: 11.06.2024

Контакты: neuron1960@mail.ru

Резюме

Представлена дифференциальная диагностика болезни Альцгеймера (БА) и сосудистых когнитивных нарушений (СКН) по нейропсихологическим и нейровизуализационным признакам. Обращено внимание на взаимоотношения СКН и БА. Даны основные принципы терапии, и показаны положительные результаты при применении винпоцетина в форме ородиспергируемых таблеток для лечения как цереброваскулярных, так и нейродегенеративных заболеваний.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, сосудистые когнитивные нарушения, нейропсихологическая диагностика, принципы терапии

Audzei G.

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Alzheimer's Disease and Vascular Cognitive Impairment

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 06.05.2024

Accepted: 11.06.2024

Contacts: neuron1960@mail.ru

Abstract

The differential diagnosis of Alzheimer's disease (AD) and vascular cognitive impairment (VCI) based on neuropsychological and neuroimaging characteristics is presented. Attention is drawn to the relationship between SCN and BA. The basic principles of therapy are given and positive results are shown when using vinpocetine in the form of orodispersible tablets for the treatment of both cerebrovascular and neurodegenerative diseases.

Keywords: Alzheimer's disease, vascular cognitive impairment, neuropsychological diagnostics, principles of therapy

В настоящее время в мире насчитывается более 55 миллионов человек с деменцией, из которых более 60% проживает в странах с низким или средним уровнем дохода. Каждый год происходит почти 10 миллионов новых случаев деменции. Наиболее распространенной формой деменции является болезнь Альцгеймера (БА), на долю которой предположительно приходится 60–70% случаев. В настоящее время деменция занимает седьмое место среди ведущих причин смертности в мире и входит в число основных причин инвалидности пожилых людей и возникновения у них зависимости от посторонней помощи [1].

На сегодняшний день считается, что примерно 15–20% деменций пожилого возраста обусловлены сосудистой деменцией (СД). Распространенность ее составляет около 1,5% в странах Европы и примерно 2,2% в азиатских странах и повышается вдвое с увеличением возраста на каждые 5–10 лет [2, 3].

Если в основе патогенеза БА лежит накопление в паренхиме головного мозга патологического нейротоксического белка – бета-амилоида, то СД развивается при недостаточном кровоснабжении головного мозга или отдельных его структур [2]. Цереброваскулярные заболевания – первая по частоте причина когнитивных нарушений и вторая по частоте причина деменции, которая определяется по меньшей мере в 15% случаев [4].

Согласно общепринятой классификации, сюда относят инсульт и хроническую недостаточность мозгового кровообращения (дисциркуляторную энцефалопатию). В 1994 году в качестве альтернативы термину «сосудистая деменция» V. Hachinski и соавт. предложили термин «сосудистые когнитивные нарушения» (СКН) [5]. Как правило, развитию выраженных когнитивных нарушений, соответствующих степени деменции, предшествует стадия легких и умеренных когнитивных расстройств [6, 7]. Когнитивные нарушения, развившиеся вследствие указанных заболеваний, принято обозначать как СКН. В настоящее время установлено, что артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет и другие патологические состояния повышают вероятность развития СКН и БА.

Для дифференциальной диагностики между БА и СКН важно провести нейропсихологический анализ мнестических расстройств, используя шкалу ишемии Хачинского, краткую шкалу оценки психического статуса (MMSE), тест «Батарея лобной дисфункции» (FAB), Монреальскую шкалу оценки когнитивных функций (MoCA), таблицы Горбова – Шульте, тест цифр и букв [8, 9].

Выраженные и прогрессирующие нарушения памяти, когда в первую очередь страдают запоминание текущих событий и воспоминания о недавнем прошлом на фоне сохранности в памяти воспоминаний отдаленных событий, наличие посторонних вpletений при воспроизведении (конфобуляций) – ранний и важный симптом БА [10]. Стационарный и малопрогрессирующий характер присущ когнитивным нарушениям при СКН. Преимущественно страдает оперативная память (пациент не может припомнить, что куда положил, забывает, что нужно сделать, не может усвоить новые алгоритмы деятельности). Нарушение памяти не распространяется на текущие события, отсутствует уязвимость воспоминаний о недавнем прошлом по сравнению с отдаленными событиями [11].

Большое значение для диагностики имеет анализ речевого статуса пациента. Для БА характерна прогрессирующая дисфазия (пациент не может правильно называть демонстрируемый предмет, часто вместо названия говорит предназначения

предмета (например, «то, чем едят» вместо «ручка»)). В дальнейшем исчезает большинство существительных, что делает речь малосодержательной. Может частично страдать понимание обращенной речи. При СКН в отсутствие инсультов в анамнезе с типичной локализацией патологического очага дисфазия не наблюдается. Нарушения речи могут быть представлены дизартрией и диспросодией, связанной с наличием псевдобульбарного паралича и/или амиостатическим синдромом [10, 11].

Нарушения внимания и управляющей функции (планирование, контроль) в большей степени присущи СКН [11]. Эти расстройства достаточно выражены на стадии умеренных когнитивных нарушений. Характерно снижение темпа познавательной деятельности, интеллектуальной гибкости. При БА внимание и управляющие функции длительное время остаются относительно сохранными [10].

Нарушения зрительно-пространственного гнозиса и праксиса присущи БА и СКН. У всех пациентов возникают проблемы при рисовании трехмерных геометрических фигур (кубика) или расположения стрелок на циферблате часов на заданное время (тест рисования часов). Однако при БА рано возникают трудности ориентировки на местности, сложности с ориентированием в малознакомых местах, что позже затрудняет их способность путешествовать по хорошо знакомым маршрутам [10–12].

Важнейшей отличительной особенностью БА от СКН является отсутствие на стадии легкой и умеренной деменции первичных двигательных, сенсорных и тазовых нарушений. Зато при СКН очаговая неврологическая симптоматика формируется достаточно рано, еще на стадии умеренных когнитивных расстройств. Изменяется походка пациентов: укорачивается шаг и увеличивается база ходьбы (лобная дисбазия) [13]. Имеют место падения, которые чаще всего возникают в начале ходьбы, при поворотах и остановках. Позже присоединяется псевдобульбарный синдром, обычно в сочетании с асимметричным пирамидным тетрапарезом и тазовыми нарушениями по центральному типу [14].

К нейровизуализационным признакам БА относится церебральная атрофия, которая максимально выражена в височно-теменных отделах головного мозга. Наиболее специфичны атрофические изменения в медиальных отделах височной доли, в том числе в гиппокампе [10, 15]. Неоспоримо доказывает сосудистые поражения головного мозга наличие церебральных инфарктов. Установлено, что на каждый инсульт приходится не менее 4–5 «немых» инфарктов, которые развиваются без клинической симптоматики острых нарушений мозгового кровообращения [16, 17]. Обычно «немые» инфаркты небольшие по величине, соответствуют критериям лакунарного инфаркта (не более 10–15 мм в диаметре). Другим признаком сосудистых поражений головного мозга являются изменения белого вещества головного мозга – лейкоареоз, расширение боковых желудочков, церебральная атрофия [12, 13, 18].

Дифференциальные критерии диагностики БА и СКН представлены в таблице.

Наиболее важным представляется вопрос о взаимоотношении СКН и БА [19]. По данным клинко-морфологических сопоставлений, выполненных на рубеже 20–21-го веков, в 48–77% случаев деменций в пожилом возрасте определяется сочетание патологоанатомических признаков БА и цереброваскулярного заболевания [20]. При длительном наблюдении за пациентами, перенесшими инсульт, установлено, что через 4 года деменция имела место в 21,5% случаев, причем в 37% из них развивалась типичная клиническая картина БА. Общеизвестно, что сосудистый процесс

Диагностика болезни Альцгеймера и сосудистых когнитивных нарушений
Diagnosis of Alzheimer's disease and vascular cognitive impairment

Признак	БА	СКН
Начало	Часто постепенное, незаметное для окружающих	Острое, подострое
Наличие сосудистого фактора риска	Может присутствовать	Присутствует всегда
Течение	Прогрессирующее	Ступенеобразное (с периодами стабилизации и регресса симптомов)
Характер когнитивного дефицита	Нарушение памяти по гиппокампальному типу. Преобладают симптомы дисфункции височно-теменной области (амнезия, афазия, нарушение пространственных функций). В дебюте – нарушения памяти на текущие события	Дизрегуляторные и нейродинамические нарушения. Преобладают симптомы дисфункции подкорковых и лобных отделов (брадифрения, нарушения регуляции, планирования, изменения поведения). В дебюте – нарушение внимания
Нарушение речи	По типу аномии	По типу дизартрии
Двигательные нарушения (экстрапирамидные и очаговые) + другая неврологическая симптоматика	Возможны на поздней стадии	Часто на ранней стадии диспраксия ходьбы (слабость, оживление сухожильных рефлексов, шаркающая походка), псевдобульбарный синдром
Тазовые расстройства	Появляются на поздней стадии	Часто на ранней стадии (нейрогенный мочевой пузырь)
Аффективные расстройства	Редко, возникают на поздней стадии	Часто, возникают на ранней стадии
Навыки самообслуживания	Теряются постепенно на умеренной стадии	Сохраняются до поздней стадии
Структурная нейровизуализация (изменения на КТ/МРТ)	Атрофия медиальных отделов височной доли (гиппокампа и миндалины), расширение корковых борозд и желудочков	Лейкоареоз перивентрикулярной области, очаги глиоза, лакунарные кисты после перенесенных инсультов, гидроцефалия, преимущественно внутренняя вследствие атрофии белого вещества головного мозга
Функциональная нейровизуализация (позитронно-эмиссионная томография)	Гипометаболизм височной и теменной долей, задних отделов поясной извилины. Отложение амилоида	Гипоперфузия в проекции базальных ганглиев

может приводить к эксацербации или демаскированию нейродегенеративного процесса. Присоединение сосудистого компонента более чем в 2 раза ускоряет степень прогрессирования БА, нейродегенеративный процесс также в свою очередь способствует усугублению и кумуляции цереброваскулярного заболевания [21]. При этом сочетанная патология чаще встречается в пожилом и особенно в старческом возрасте (после 75 лет) [8].

Основными принципами терапии являются предотвращение возникновения или прогрессирования патологического процесса, улучшение когнитивных функций. При БА с синдромом выраженных нейрокогнитивных нарушений (деменция)

показаны ингибиторы ацетилхолинэстеразы (донепезил, ривастигмин, галантамин) и/или мемантин. К сожалению, эти препараты не могут остановить прогрессирование патологического процесса, но могут несколько его замедлить. При преимущественно сосудистой природе когнитивных нарушений в первую очередь необходимо лечить базисное сосудистое заболевание – артериальную гипертензию, церебральный атеросклероз, гиперлипидемию, сахарный диабет и другие. В настоящее время накоплено достаточно подтверждений тому, что своевременная и корректная антигипертензивная терапия достоверно уменьшает риск развития деменции в пожилом возрасте [22]. Менее определена роль антитромбоцитарной и гиполипидемической терапии [23]. Всем пациентам (с БА и с СКН) показаны нейрометаболические препараты с нейропротекторными свойствами [8].

Представляется весьма перспективным применение препаратов с полимодальным действием на сосуды и ткань головного мозга. Винпоцетин (Кавинтон) – синтетическое производное винкамина, эффективность и безопасность которого при цереброваскулярных заболеваниях подтверждены в двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных исследованиях [24, 25]. Винпоцетин ингибирует Са/кальмодулинзависимую фосфодиэстеразу 1-го типа и потенциалзависимые Na⁺-каналы и оказывает непосредственное действие на глутаматные рецепторы, подавляет перекисное окисление липидов, вызывает вазодилатацию, тормозит агрегацию тромбоцитов и увеличивает деформируемость эритроцитов [26]. При этом он оказывает нормализующее действие на артерии головного мозга как с повышенным, так и с пониженным тонусом, восстанавливая способность к ауторегуляции церебрального кровообращения и предотвращая развитие вазоконстрикторных реакций. Кроме того, винпоцетин препятствует нейрональной гибели в области гиппокампа, стимулирует норадренергическую систему восходящей ретикулярной формации и оказывает модулирующее влияние на нейропластичность (увеличивает рост дендритных шипиков) [27–29]. А маркерами и регуляторами нейропластичности являются нейротрофические ростовые факторы, которые регулируют рост и дифференцировку нейронов в процессе филогенеза и способствуют формированию новых синаптических связей в постнатальном периоде [30]. Нейротрофический фактор мозга (BDNF) занимает особое положение среди нейротрофических ростовых факторов, так как он участвует в дифференцировке нейронов и модулирует активность разных типов клеток в центральной нервной системе, способствует функциональному созреванию нейронов, участвует в образовании новых синапсов и арборизации дендритов, поддерживает рост спинальных сенсорных и моторных нервных клеток, а также дофаминергических нейронов черной субстанции, холинергических и ГАМК-ергических нейронов коры головного мозга [31–33]. BDNF помогает поддерживать высокий уровень концентрации внимания и памяти. Пик концентрации BDNF в головном мозге приходится на молодые годы, а относительно постоянные уровни определяются в зрелом и старческом возрасте [23]. Более высокие уровни BDNF у пожилых людей связаны с более низким риском снижения когнитивных функций. Установлено уменьшение экспрессии BDNF при БА, болезни Паркинсона, хореи Гентингтона, ряде психиатрических и сосудистых заболеваний.

В 12-недельном открытом исследовании 60 пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией, принимавших Кавинтон Комфорте по 10 мг/сут 3 раза, показано стимулирующее воздействие препарата на экспрессию этого нейротрофического фактора

(концентрация его в плазме крови увеличивалась более чем в 2 раза по сравнению с исходной), что сопровождалось улучшением двигательной активности (увеличением скорости выполнения моторного задания кистью), уменьшением головокружения у этих пациентов [21, 34]. Проспективное когортное исследование показало, что прием Кавинтона Комфорте по 10 мг/сут 3 раза в день в течение 90 дней достоверно улучшал показатели когнитивных функций и регресс неврологического дефицита у 100 пациентов в остром и восстановительном периодах ишемического инсульта [35]. Крупная исследовательская клиничко-эпидемиологическая программа ПРОФИЛЬ (4410 пациентов, получавших Кавинтон Комфорте по 10 мг/сут 3 раза в течение 3 месяцев) позволила выявить преимущественное влияние препарата на уровень избирательного внимания (тест Мюнстерберга) [36]. Терапевтическая эффективность Кавинтона Комфорте продемонстрирована в исследовании 80 пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией в дозе 10 мг/сут 3 раза в течение 90 дней [37]. Также отмечено достоверное уменьшение выраженности когнитивных расстройств сосудистого генеза, головной боли, головокружения и других симптомов.

Таким образом, полученные положительные результаты при применении Кавинтона Комфорте позволяют использовать его для лечения не только цереброваскулярных, но и других неврологических (в частности нейродегенеративных) заболеваний, требующих стимуляции нейропластичности.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Available at: www.who.int
2. Kotov A., Eliseev Yu., Mukhina E. Vascular dementia. *Medical Council*. 2016;5:39–41. (in Russian)
3. Jellinger K.A. Morfologic diagnosis of «vascular dementia» – a critical update. *J.Neurol Sci*. 2008;270:1–12.
4. Yakhno N. Prevalence of cognitive impairment in neurological diseases (analysis of the work of a specialized outpatient reception). *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2012;2:30–35. (in Russian)
5. Hachinski V. Vascular dementia: a radical redefinition. *Dementia*. 1994;3–4:130–132.
6. Lokshina A., Zakharov V. Mild and moderate cognitive disorders in dyscirculatory encephalopathy. *Neurological Journal*. 2006;11:57–63. (in Russian)
7. Yakhno N., Zakharov V. Mild cognitive impairment in old age. *Neurological Journal*. 2004;1:4–8. (in Russian)
8. Zakharov V., Voznesenskaya T. *Neuropsychic disorders: diagnostic tests*. M.: MED press. 2013:145 p. (in Russian)
9. Pantoni L., Inzitari D. Hachinski's ischemic score and the diagnosis of vascular dementia: a review. *J.Neurol Sci*. 1993;14:539–546.
10. Damulin I., Yakhno N. *Alzheimer's disease and vascular dementia*. M., 2002: 234. (in Russian)
11. Preobrazhenskaya I., Yakhno N. Vascular cognitive impairment: clinical manifestations, diagnosis, treatment. *Neurological Journal*. 2007;5:45–50. (in Russian)
12. Yakhno N., Levin O., Damulin I. Comparison of clinical and MRI data in dyscirculatory encephalopathy. Message 1: movement disorders. *Neurological Journal*. 2001;2:10–16. (in Russian)
13. Yakhno N., Levin O., Damulin I. Comparison of clinical and MRI data in dyscirculatory encephalopathy. Message 2: cognitive impairment. *Neurological Journal*. 2001;3:10–19. (in Russian)
14. Zakharov V. Differential diagnosis of cognitive impairment. *Neurology and psychiatry*. 2016;3:8–17. (in Russian)
15. Wilcock G.K., Bucks R.S., Rockwood R. *Diagnosis and management of dementia. A manual for memory disorders team*. NJ: Oxford University Press. 1999; 234 p.
16. Zheltishchev R., Kamchatnov P., Mikhailova N. Prevalence and risk factors of asymptomatic cerebral infarction. *Clinician*. 2015;1:13–17. (in Russian)
17. Altieri M., Di Piero V. Delayed poststroke dementia: a 4-year follow-up study. *Neurology*. 2004;62:2193–2197.
18. Damulin I., Yakhno N. Vascular cerebral insufficiency in elderly and senile patients (clinical computed tomography study). *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov*. 1993;2:10–13. (in Russian)
19. Cherdak M., Uspenskaya O. Vascular dementia. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2015;2:30–36. (in Russian)
20. Fu C., Chute D.J., Farad E.S. Comorbidity in dementia: an autopsy. *Arch. Pathol.Lab.Med*. 2004;128:32–38.
21. Snowdon D.A., Greiner L.H., Mortimer J.A. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The Nun. *JAMA*. 1997;277:813–817.
22. Vakhnina N., Milovanova O. Neurological disorders in patients with arterial hypertension and their correction. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2016;4:32–37. (in Russian)
23. Trompet S., van Vliet P. Pravastatin and cognitive function in the elderly: results of the PROSPER study. *J. Neurol*. 2010;257:85–90.
24. Bonczk P., Gulyas B. Role of sodium channel inhibition in neuroprotection: effect of vinpocetine. *Brain Res Bull*. 2000;53:245–254.
25. Nagy Z., Vargha P., Kovacs L. Meta-analysis of cavinton. *Praxis*. 1998;7:63–68.
26. Kiss B., Karpati E. Mechanism of action of vinpocetini. *Acta Pharm Hung*. 1996;66:213–224.

27. Skoromets A., Aliev K., Lalyan T. Cognitive functions and treatment of their disorders in chronic circulatory failure in the vertebrobasilar system in the elderly. *Journal of Neurology and Neurosurgery named after S.S. Korsakov*. 2013;4:18–24. (in Russian)
28. Chukanova E. The effectiveness of Cavinton in the treatment of patients with chronic cerebrovascular insufficiency. Russian multicenter clinical and epidemiological program "Calypso". *Journal of Neurology and Neurosurgery named after S.S. Korsakov*. 2010;12:49–52. (in Russian)
29. Gulyas B., Toth M. Evolution of microglial activation of ischaemic core and peri-infarct regions after stroke: A PET study with the TSPO molecular imaging biomarker [11C] vinpocetine. *J. Neurol Sci*. 2012;320:110–117.
30. Park H., Poo M. Neurotrophin regulation of neural circuit development and function. *Nat Rev Neurosci*. 2013;14:7–23.
31. Kuipers S.D., Bramham C.R. Brain- derived neurotrophic factor mechanisms and function in adult synaptic plasticity: new insights and implications for therapy. *Curr Opin Drug Discov Devel*. 2006;9:580–586.
32. Robinson R.S., Radziejewski C. Structure of the brain-derived neurotrophic factor/neurotrophin 3 heterodimer. *Biochemistry*. 1995;34:4139–4146.
33. Waterhouse E.G., Xu B. New insights into the role of brain-derived neurotrophic factor in synaptic plasticity. *Mol Cell Neurosci*. 2009;42:81–89.
34. Zhivolupov S., Samartsev I., Yakovlev E. Evaluation of the effectiveness of vinpocetine (Cavinton Camforte) in the treatment of dizziness in patients with dyscirculatory encephalopathy based on the level of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in blood plasma. *Clinical pharmacology and therapy*. 2016;1:2–7. (in Russian)
35. Belova L., Mashin V., Proshin A. Therapy with Cavinton for infusion and Cavinton Camforte in acute and early recovery periods of ischemic stroke. *Journal of Neurology and Neurosurgery named after S.S. Korsakov*. 2017;9:51–58. (in Russian)
36. Tabeeva G., Kalimeeva E., Koberskaya N. Possibilities of treating early manifestations of chronic cerebral ischemia: results of the "PROFILE" program. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2017;9:36–41. (in Russian)
37. Vakhnina N. Cognitive impairments and their treatment in patients with arterial hypertension. *Medical Council*. 2014;5:30–36. (in Russian)