

# Болезнь мелких сосудов головного мозга (факторы риска, клинико-патогенетические механизмы)

В.Н. Мищенко

ГУ«Институт неврологии, психиатрии и наркологии  
Национальной академии медицинских наук Украины», г. Харьков

**Резюме.** В статье исследованы клинико-патогенетические механизмы развития заболеваний «немыми» инфарктами мозга (НИМ) для разработки методов профилактики и лечения. Выявленные нами особенности клинических проявлений, и, в первую очередь, когнитивных нарушений, обусловлены мультиинфарктным характером изменений мозга с преимущественным поражением глубоких отделов. Структурные изменения головного мозга приводят к разъединению корковых и подкорковых структур мозга. Одной из основных причин таких структурных изменений является гипоперфузия в виде снижения мозгового кровотока, которая может влиять на уменьшение объема серого вещества.

**Ключевые слова:** «немые» инфаркты мозга, когнитивные нарушения, гипоперфузия.

Термином «болезнь мелких сосудов (БМС) головного мозга» обозначают группу патологических процессов различной этиологии, при которых поражаются мелкие артерии, артериолы, венулы и капилляры головного мозга [1]. Чаще всего термин БМС используется только в отношении артериальных сосудов, а венозному компоненту уделяется меньше внимания. Как правило, поражение мелких сосудов головного мозга связывают с возрастными изменениями, с наличием артериальной гипертензии (АГ), а также с церебральной амилоидной ангиопатией [2, 3]. Последствиями БМС для паренхимы головного мозга могут быть очаги в подкорковых структурах, такие как лакунарные инфаркты, очаговое и диффузное поражение белого вещества, крупные и мелкие кровоизлияния [2, 4].

Появление и широкое внедрение в клиническую практику новых методов нейровизуализации позволило по новому оценить распространенность патологии мелких артерий и определить их роль в патогенезе развития мозгового инсульта и деменции.

Наиболее частым проявлением БМС являются мелкие глубокие инфаркты головного мозга. Этим термином обозначают субкортикальные инфаркты от 3 мм до 20 мм в диаметре, выявляемые при компьютерной томографии (КТ) или магниторезонансной томографии (МРТ). Часть таких очагов мо-

жет клинически сопровождаться острым очаговым дефицитом. В этом случае речь идет о симптомных лакунарных инфарктах (ЛИ) мозга, которых составляют от 20 до 30% всех подтипов ишемического инсульта. Частота их встречаемости составляет в развитых странах приблизительно 0,33/1000 пожилого населения в год [4, 5], а летальность – 1% в течение месяца, к концу года от 2,4 до 10% [4].

Однако в большинстве случаев выявляемые при нейровизуализации глубокие инфаркты мозга клинически не проявляются признаками острого нарушения мозгового кровообращения. Такие очаги принято называть «немые» или субклинические инфаркты мозга. Распространенность субклинических или «немых» глубоких инфарктов головного мозга варьирует от 8% до 28% [4]. Заболеваемость «немыми» инфарктами мозга (НИМ) в популяционных исследованиях составляет приблизительно 2-3% в год у пожилых людей, живущих в развитых странах [4, 5]. Такие колебания в показателях распространенности и заболеваемости зависят от использования различных методов нейровизуализации (КТ или МРТ головного мозга). Известно, что МРТ является более чувствительным методом в выявлении данной патологии [6].

До настоящего времени было мало известно о клинической значимости таких очагов. Большинство исследователей считало «находкой» обнаружение НИМ при нейровизуализации или посмер-

© В.Н. Мищенко

тно. «Немые» очаги обнаруживали у 20% здоровых пожилых людей. Однако длительные наблюдения за такими пациентами показали наличие и прогрессирование у них различных неврологических синдромов, а также когнитивных расстройств. В ряде исследований было показано, что существуют общие факторы риска как для развития симптомных, так и асимптомных ЛИ. К ним относятся: пожилой возраст, артериальная гипертензия, сахарный диабет, курение, дислипидемия, болезни сердца [7-9].

Сегодня признано, что помимо лакун патология белого вещества является одним из нейрорадиологических маркеров БМС. Проведение масштабных нейровизуализационных исследований показало, что у 80% лиц белого населения старше 60 лет встречается патология белого вещества [10]. Гиперинтенсивность белого вещества наблюдается у 2/3 больных деменцией и у 1/3 лиц с болезнью Альцгеймера [11]. Изменения белого вещества выглядят при МРТ в T2-режимах в виде участков повышенной интенсивности, которые находятся вблизи или отдаленно от желудочков. Чаще они локализируются в белом веществе лобной доли [10, 12]. Такие диффузные области ослабления в белом веществе, которые обнаруживали при КТ, называли «лейкоареозис» [13]. В настоящее время более чувствительным методом для выявления таких повреждений является МРТ в режиме FLAIR. Патоморфологические исследования белого вещества выявляют широкий диапазон изменений, которые включают бледность миелина, расширение периваскулярных пространств, инфаркты, глиоз, утрату аксонов [14]. По мере сливания таких повреждений, развивается полная утрата всего нервного волокна и появляется картина гиперинтенсивности при МРТ исследованиях. Установлено, что наличие таких изменений сопровождается нарушением познавательных функций, походки, мочеиспускания, падениями, расстройствами настроения [15].

Широкое внедрение в клиническую практику методов нейровизуализации привело к росту выявления и мозговых микрокровоизлияний [16]. Они представляют собой гиперинтенсивные повреждения диаметром 2-5 мм, которые визуализируются при МРТ в режиме градиентного эха или визуализации [17]. Их распространенность составляет 5% среди здоровых взрослых, 34% среди лиц, перенесших ишемический инсульт и 60% среди лиц после не-traumатического внутримозгового кровоизлияния. Клиническое значение микрокровоизлияний является темой продолжающихся исследований. Однако уже сегодня известно, что микрокровоизлияния связаны с нарушением когнитивных функций [16].

Помимо вышеперечисленных структурных изменений, одним из проявлений БМС является расширение периваскулярных пространств. Расширение периваскулярных пространств или про-

странств Вирхова-Робена часто встречается у людей пожилого возраста. Их часто ошибочно принимают за глубокие инфаркты мозга. На самом деле это заполненные спинномозговой жидкостью полости диаметром 2 мм, которые окружают мелкие проникающие артериолы. Они могут возникать вследствие воспаления или нарушения целостности гематоэнцефалического барьера, накопления амилоида вдоль стенки сосуда, атрофии головного мозга и других причин [1].

Таким образом, выше перечисленные данные свидетельствуют о том, что существуют радиологические суррогатные маркеры БМС головного мозга, которые выявляются при нейровизуализации. Причины и механизмы, лежащие в основе этих феноменов, изучены еще недостаточно. Так, было высказано предположение, что основными важными механизмами, лежащими в основе развития глубоких инфарктов мозга, является собственно сама БМС [18], эмболическая окклюзия, эндотелиальная дисфункция [18-21], иммунные механизмы [22] и другие.

Наиболее распространенным нейрорадиологическим маркером БМС являются НИМ. Несмотря на то, что НИМ встречаются в несколько раз чаще, чем симптомные инфаркты мозга, еще мало проведено исследований, посвященных проблеме этиологии, патогенеза, клинических проявлений развития этой патологии, до конца не доказаны методы лечения и профилактики. По этому вопросу выполнено достаточно исследований, однако имеющиеся данные не являются полными. В связи с этим изучение проблемы НИМ требует более глубокого и всестороннего исследования.

**Цель работы** - исследовать клиничко-патогенетические механизмы развития НИМ для разработки методов профилактики и лечения.

Задачи исследования:

- изучить клиничко-неврологические особенности у больных с НИМ;
- изучить состояние когнитивных функций у обследованных больных;
- изучить структурные изменения вещества головного мозга с помощью методов нейровизуализации;
- провести сопоставительный анализ между клиническими данными и результатами нейровизуализации;
- исследовать состояние церебральной гемодинамики у больных с НИМ;
- исследовать концентрацию белков бета S-100 и нейрон-специфический эндолазы у больных с БМС;
- исследовать содержание противовоспалительных цитокинов у обследованных больных.

## Материалы и методы

Нами было обследовано 168 больных в возрасте от 52 до 84 лет (средний возраст 72,2 года), у которых при проведении нейровизуализации (МРТ)

были обнаружены множественные лакунарные инфаркты мозга. При тщательном опросе больных, их родственников, а также при анализе медицинской документации, клинических признаков перенесенных острых нарушений мозгового кровообращения у этих больных выявлено не было. Это позволило определить выявленные лакуны как НИМ. В исследование были включены пациенты с цереброваскулярными факторами риска. У 81,4% больных была выявлена артериальная гипертензия, у 50% – дислипидемия, у 29,7% – сахарный диабет 2 типа, у 20,2% – фибрилляция предсердий. 25% обследованных курили, почти треть страдали ожирением, преимущественно абдоминального типа. Ретинальная нейропатия была выявлена у 40% больных. У большинства пациентов наблюдалось сочетание нескольких факторов риска. Контрольную группу составили 32 пациента соответствующего возраста, у которых при нейровизуализации не было выявлено очаговых изменений головного мозга, а также поражений белого вещества, микрокровоизлияний.

Использовались клиничко-неврологический и психодиагностический (Монреальская шкала – МоСА, шкала MMSE) методы, МРТ головного мозга, дуплексное исследование сосудов головы и шеи, биохимические и статистические. Биохимические исследования включали определение в сыворотки крови концентрации белков S100 $\beta$  и нейронспецифической энлазы (NSE),  $\beta$ -амилоидных пептидов 1-40 и 1-42, а также цитокинов.

### Результаты и их обсуждение

На основании проведенных клиничко-неврологических исследований нами были выявлены следующие симптомы и синдромы у обследуемых больных. У 110 больных (78,6%) были обнаружены экстрапирамидные расстройства, у 62 (44,3%) – атактические нарушения, проявляющиеся нарушением стояния и ходьбы, у 65 (46,4%) – псевдобульбарный синдром, у 70 (50%) – пирамидная недостаточность, эмоциональные нарушения – у 74 (52,8%), расстройства мочеиспускания – у 20 (11,9%) обследуемых. Среди клинических проявлений заболевания особого внимания заслуживают экстрапирамидные расстройства, особенно ригидность и брадикинезия, положительные рефлексы орального автоматизма, нарушения равновесия и ходьбы. Экстрапирамидные нарушения в основном проявлялись олигобрадикинезией, гипомимией, сложностью инициации двигательных актов, трудностью переключения с одного действия на другое. Мышечная ригидность была более выражена в нижних конечностях. У некоторых больных наблюдалась апраксия ходьбы с замедлением походки, укорочением и неравномерностью шага, неустойчивостью при поворотах, тремором конечностей. У 19 % больных отмечался тремор верхних конечностей

в покое. Экстрапирамидные нарушения чаще всего были у пациентов, у которых при МРТ отмечались диффузные изменения белого вещества головного мозга, а также визуализировались единичные или множественные инфаркты в области базальных ганглиев. Можно предположить, что наличие этого синдрома, связано не только с непосредственным поражением стриатума, но и с нарушением таламокортикальных связей вследствие множественных лакунарных «немых» инфарктов. Почти у половины больных отмечались атактические расстройства, которые проявлялись нарушением стояния и ходьбы. Псевдобульбарный синдром проявлялся рефлексивными орального автоматизма, в тяжелых случаях – дизартрией, эпизодами насильственного плача и смеха. Пирамидная недостаточность достигала степени пареза только у 3,1 % больных. При обследовании выявлялись изменения в рефлекторной сфере – оживление сухожильных и периостальных рефлексов (нередко – асимметричное) с расширением рефлексогенных зон, угнетение поверхностных рефлексов, кистевых и стопных патологических рефлексов. У части больных наблюдались сенсорные расстройства в виде снижения слуха, шум в ушах, зрительных расстройств в виде фотопсий.

Среди обследованных нами пациентов с НИМ когнитивные нарушения различной степени выраженности были выявлены у 82 больных (89,1 %). Характерной особенностью когнитивного дефицита у большинства этих больных была замедленность психической деятельности, снижение внимания, речевой активности, нарушение планирования, организации и контроля деятельности. Характерным была флюктуация течения когнитивных расстройств. Состояние когнитивных функций у больных с «немыми» инфарктами мозга представлено в таблице.

Средний балл по шкале МоСА составил 25,2 $\pm$ 2,2.

Структурные изменения вещества головного мозга определяли при проведении МРТ в FLAIR режиме. Исследования показали, что НИМ чаще локализовались в базальных ганглиях у 72 больных (51,4%), субкортикально – у 43 больных (30,7%), в коре головного мозга – у 11 больных (7,8%), мозжечке – у 9 больных (6,4%), в стволе – у 6 больных (4,3%). Почти у 60% больных была выявлена гиперинтенсивность белого вещества. Объем поражения белого вещества был разным и колебался от 10

**Таблица** Показатели когнитивных функций по данным шкалы MMSE у больных с «немыми» инфарктами мозга

Показатель (в баллах)	Исследование, n=168
Ориентировка (макс. 10)	7,8 $\pm$ 0,4
Память (макс. 6)	4,8 $\pm$ 0,2
Счетные операции (макс. 5)	4,1 $\pm$ 0,4
Перцептивно-гностическая сфера (макс.9)	7,9 $\pm$ 0,7
Общий показатель, (макс. 30)	24,6 $\pm$ 2,1

до 30%. Как правило, наблюдалось двустороннее поражение белого вещества в перивентрикулярной области, зрительной лучистости, семиовальном центре. Почти у половины обследованных больных наблюдалось расширение периваскулярных пространств, желудочковой системы, что свидетельствовало не только об уменьшении мозгового вещества в глубинных отделах мозга, но и возможно о снижении резистентности перивентрикулярных тканей к ликвородинамическим влияниям.

Можно было предположить, что такие структурные изменения головного мозга у больных НИМ обусловлены нарушением церебральной гемодинамики. При проведении дуплексного исследования сонных артерий акцент был сделан на исследование толщины комплекса «интима-медиа», а также на состояние атеросклеротических бляшек. Наблюдалось снижение пиковой систолической скорости кровотока как в общей, так и внутренней сонной артерии по сравнению с контрольной группой. У больных с НИМ толщина комплекса «интима-медиа» правой общей сонной артерии составила  $(1,55 \pm 0,21)$  мм, в левой общей сонной артерии  $(1,56 \pm 0,39)$  мм. Утолщение комплекса «интима-медиа» общей сонной артерии у больных с НИМ было больше чем на 1,1 мм по сравнению с контрольной группой. Также наблюдалась у больных с НИМ потеря дифференциации сосудистой стенки на слои. У 96,7% больных были выявлены атеросклеротические бляшки, в большинстве случаев гетерогенной структуры. Гемодинамически значимый стеноз более 70% был выявлен у 13 больных (7,7%), у остальных степень стеноза колебалась от 30 до 70%.

Проведение биохимических исследований показало, что содержание белка S-100  $\beta$ , который рассматривают как показатель целостности гематоэнцефалического барьера у больных с НИМ, было повышено по сравнению с контрольной группой в 1,73 раза. Содержание нейрон-специфической эналазы в сыворотке крови у больных с НИМ было выше, чем в контрольной группе и составило  $4,24 \pm 1,06$ , что свидетельствует об участии нейродегенеративного процесса в патогенезе НИМ. Наши исследования показали, что в среднем в группе больных с НИМ отмечалось повышение содержания интерлейкина-6, в то время как уровень интерлейкина-10 был в пределах нормальных величин, что свидетельствовало об истощении противовоспалительного цитокинового звена. Также было установлено достоверное увеличение содержания  $\beta$ -амилоидного пептида 1-40 у больных НИМ. Это свидетельствовало о включении врожденного иммунитета в процесс хронизации воспаления у больных с НИМ. Содержание амилоидогенного  $\beta$ -амилоидного пептида 1-42 не отличалось существенно от показателей нормы.

## Заклучение

Наиболее характерными неврологическими синдромами у больных с НИМ являются экстрапирамидный, пирамидный, мозжечковый, псевдобульбарный синдромы, а также их сочетания. Обязательными признаками клинического течения заболевания у больных с НИМ являются когнитивные нарушения различной степени выраженности. Выявленные нами особенности клинических проявлений, и в первую очередь, когнитивных нарушений, обусловлены мультиинфарктным характером изменений мозга с преимущественным поражением глубинных отделов. Структурные изменения головного мозга приводят к разъединению корковых и подкорковых структур мозга. Одной из основных причин таких структурных изменений является гипоперфузия в виде снижения мозгового кровотока, которая может влиять на уменьшение объема серого вещества. У части больных НИМ обусловлены патологией крупных артерий. Наличие бляшек, стенозов в сонных артериях приводит к уменьшению перфузионного давления и вызывает серию гемодинамических ответных реакций, в том числе расширение церебральных артериол. Как показали наши исследования, другими патогенетическими механизмами развития НИМ могут быть эмболическая окклюзия, нарушение целостности гематоэнцефалического барьера, эндотелиальная дисфункция, иммунные механизмы, хроническое воспаление, нейродегенеративный процесс. Эти механизмы необходимо учитывать при разработке стратегии лечения и профилактики у больных с НИМ.

## Список использованной литературы

1. Moran C., Phan T.G., Srikanth V.K. Cerebral small vessel disease: a review of clinical, radiological, and histopathological phenotypes. *International Journal of Stroke* 2012, Vol, 7, Issue 1, p. 36-46.
2. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol* 2010; 9:689-701.
3. Bamford J., Sandercock P., Jones L., Warlow C. The natural history of lacunar infarction: the Oxfordshire Community Stroke Project. *Stroke* 1987; 18:545-51.
4. Vermeer S.E., Longstreth W.T. Jr, Koudstaal P.J. Silent brain infarcts: a systematic review. *Lancet Neurol* 2007; 6:611-9.
5. Vermeer S.E., Den Heijer T., Koudstaal P.J., Oudkerk M., Hofman A., Breteler M.M. Incidence and risk factors of silent brain infarcts in the population-based Rotterdam Scan Study. *Stroke* 2003; 34:3926.
6. Wardlaw J.M. Differing risk factors and outcomes in ischemic stroke subtypes: focus on lacunar stroke. *Future Neurol* 2011; 6:201-22.
7. Jackson C., Sudlow C. Are lacunar strokes really different? A systematic review of differences in risk factor profiles between lacunar and nonlacunar infarcts. *Stroke* 2005; 36:891-901.
8. Jackson C.A., Hutchison A., Dennis M.S. et al. Differing risk factor profiles of ischemic stroke subtypes: evidence for a distinct lacunar arteriopathy? *Stroke* 2010; 41:624-9.
9. Das R.R., Seshadri S., Beiser A.S. et al. Prevalence and correlates of silent cerebral infarcts in the Framingham Offspring Study. *Stroke* 2008; 39:2929-35.

10. de Leeuw F.E., de Groot J.C., Achten E. et al. Prevalence of cerebral white matter lesions in elderly people: a population based magnetic resonance imaging study. The Rotterdam Scan Study. *Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70:9-14.
11. Steingart A., Hachinski V.C., Lau C. et al. Cognitive and neurologic findings in demented patients with diffuse white matter lucencies on computed tomographic scan (leukoaraiosis). *Arch Neurol* 1987; 44:36-9.
12. Srikanth V., Phan T.G., Chen J., Beare R., Stapleton J.M., Reutens D.C. The location of white matter lesions and gait - a voxel-based study. *Ann Neurol* 2010; 67:265-9.
13. Hachinski V.C., Potter P., Merskey H. Leukoaraiosis. *Arch Neurol* 1987; 44:21-3.
14. Fazekas F., Kleinert R., Ofienbacher H. et al. Pathologic correlates of incidental MRI white matter signal hyperintensities. *Neurology* 1993; 43:1683-9.
15. Baezner H., Blahak C., Poggesi A. et al. Association of gait and balance disorders with age-related white matter changes: the LADIS study. *Neurology* 2008; 70:935-42.
16. Greenberg S.M., Vernooij M.W., Cordonnier C. et al. Cerebral microbleeds: a guide to detection and interpretation. *Lancet Neurol* 2009; 8:165-74.
17. Tanaka A., Ueno Y., Nakayama Y., Takano K., Takebayashi S. Small chronic hemorrhages and ischemic lesions in association with spontaneous intracerebral hematomas. *Stroke* 1999; 30:1637-42.
18. Patel B., Markus H.S. Magnetic resonance imaging in cerebral small vessel disease and its use as a surrogate disease marker. *Int J Stroke* 2011; 6:47-59.
19. Lindley R.I., Wang J.J., Wong M.C. et al. Retinal microvasculature in acute lacunar stroke: a cross-sectional study. *Lancet Neurol* 2009; 8:628-34.
20. Thompson C.S., Hakim A.M. Living beyond our physiological means: small vessel disease of the brain is an expression of a systemic failure in arteriolar function: a unifying hypothesis. *Stroke* 2009; 40:e322-30.
21. Knottnerus I.L., Govers-Riemslog J.W., Hamulyak K. et al. Endothelial activation in lacunar stroke subtypes. *Stroke* 2010; 41:1617-22.
22. Jain K.K. *The Handbook of Biomarkers*, Humana Press, New York, 2010, p. 492.

Надійшла до редакції 21.03.2014

## BRAIN MINUTE VESSELS DISEASE (RISK FACTORS, CLINICAL AND PATHOGENIC MECHANISMS)

V.N. Mishchenko

### Summary

The article studies the clinical and pathogenic mechanisms of diseases caused by "silent" brain infarctions (SBI) for the development of prevention and treatment methods. We identified that special aspects of clinical implications and cognitive impairments are due to brain changes multi-infarct character with the predominant defeat the deep divisions. Structural changes in the brain lead to the separation of cortical and subcortical brain structures. One of the main reasons for these structural changes is hypoperfusion in the form of reduced cerebral blood flow, which may influence the decrease in gray matter volume.

**Keywords:** "silent" brain infarctions, cognitive impairments, hypoperfusion.