

Дисциркуляторна енцефалопатія: деякі патогенетичні, клінічні та лікувальні аспекти

І.Ю. ГОЛОВАЧ, д. мед. н., професор

/Клінічна лікарня «Феофанія» Державного управління справами, Київ/

Резюме

Дисциркуляторная энцефалопатия: некоторые патогенетические, клинические и лечебные аспекты

И.Ю. Головач

Представлены данные литературы, посвященные патогенетическим и клиническим аспектам дисциркуляторной энцефалопатии. Отмечается, что дисциркуляторная энцефалопатия является одним из наиболее распространенных хронических сосудистых заболеваний головного мозга, которое недостаточно диагностируется, особенно у пациентов с сахарным диабетом, артериальной гипертензией, атеросклерозом и другими заболеваниями. В статье также представлены данные о новых механизмах развития дисциркуляторной энцефалопатии. При ведении пациентов с энцефалопатией большое значение имеет коррекция факторов риска, модификация образа жизни, нормализация артериального давления, снижение уровня холестерина в крови, применение антиагрегантных средств, а также прием препаратов, улучшающих когнитивные функции. Среди препаратов с комплексным механизмом действия выделяется Актвегин, относительно которого имеется большой опыт применения при дисциркуляторной энцефалопатии с хорошим клиническим эффектом.

Ключевые слова: дисциркуляторная энцефалопатия, механизмы развития, факторы риска, когнитивная дисфункция, лечение, Актвегин

Summary

Dyscirculatory Encephalopathy: Some Pathogenic, Clinical and Therapeutic Aspects

I.Yu. Golovach

The paper presents the available of literature data of the pathogenic and clinical aspects dyscirculatory encephalopathy. It is noted that encephalopathy is one of the most common chronic disease of the brain, which is not diagnosed in patients with diabetes mellitus, hypertension, atherosclerosis and other diseases. Presented in the article as new mechanisms for the development dyscirculatory encephalopathy. The management of patients with encephalopathy is very important correction of risk factors, lifestyle modification, the normalization of blood pressure, lowering cholesterol, use of antiplatelet agents, as well as administration of drugs that improve cognitive function. Among the drugs with a complex mechanism of action is allocated Actovegin, who has extensive experience in the application for dyscirculatory encephalopathy with good clinical effect.

Key words: dyscirculatory encephalopathy, pathogenesis, risk factors, cognitive dysfunction, treatment, Actovegin

На сьогоднішній день однією з головних проблем охорони здоров'я є цереброваскулярна патологія – третя за поширеністю причина смертності і одна з головних причин інвалідизації населення в усьому світі. Як відзначають експерти Всесвітньої організації охорони здоров'я, у майбутньому кількість цереброваскулярних захворювань (ЦВЗ) зростатиме, що пов'язано, по-перше, з постарінням населення, по-друге – зі збільшенням поширеності в популяції багатьох країн таких чинників ризику розвитку ЦВЗ, як артеріальна гіпертензія (АГ), цукровий діабет (ЦД), гіперхолестеринемія і дисліпідемія, ожиріння, гіподинамія тощо [8, 9].

Концепція дисциркуляторної енцефалопатії (ДЕ) активно розвивається у вітчизняній неврології протягом останніх 50–60 років [13]. За ці роки погляди на механізми формування хронічного прогресуючого судинного ураження головного мозку зазнали істотних змін. Було продемонстровано, що синдром ДЕ може розвиватися не лише внаслідок хронічної ішемії мозку, але й в результаті повторних гострих порушень мозкового кровообігу (так звані «німі» інфаркти і крововиливи). Зміни поглядів на природу ДЕ зна-

йшли своє віддзеркалення в сучасному визначенні ДЕ, в якому враховується патогенетична роль повторних епізодів гострої церебральної дисциркуляції [3, 9].

Дисциркуляторна енцефалопатія представляє собою синдром хронічного прогресуючого багатогнищового або дифузного ураження головного мозку різної етіології, який проявляється різноманітними неврологічними, нейропсихологічними і психічними порушеннями, що розвиваються внаслідок повторних гострих порушень мозкового кровообігу та/або хронічної недостатності кровопостачання головного мозку [3]

На відміну від ішемічного інсульту, що є формою гострої цереброваскулярної патології, при якій зазвичай відбувається фокальне ураження мозку, ДЕ характеризується більш поступовим розвитком, часто з тривалим періодом прихованого перебігу, а також мультифокальністю ураження мозку. Властива ДЕ тенденція до прогресування неврологічних і психічних порушень може бути

ЕНЕРГІЯ ЖИТТЯ

®



АКТОВЕГІН®

В НЕВРОЛОГІЇ



Потужний сучасний антигіпоксанти
для профілактики і лікування гіпоксичних та ішемічних
порушень головного мозку та їх наслідків

NUCOMED

ТОВ «Нікомед Україна»: Україна,
03150, м. Київ, вул. Червоноармійська, 55Г
Тел.: +38 (044) 200 38 18,
факс: +38 (044) 200 38 16.

Препарат 2006 і 2010 року
в VII і XI Національному
рейтингу «ПАНАЦЕЯ»



зумовлена стійкою і тривалою недостатністю мозкового кровообігу та/або повторними епізодами дисциркуляції, що проявляється як гострою клінічною симптоматикою, так і субклінічно. Отже, прогресування хвороби пов'язано з кумуляцією поліморфних ішемічних і вторинних дегенеративних змін у мозку [7].

Таким чином, важливо відзначити, що ДЕ – результат багатовогнищевих дифузних уражень головного мозку. Здебільшого ДЕ можна підтвердити різними методами нейровізуалізації. При комп'ютерній томографії (КТ) головного мозку для ДЕ характерні такі ознаки, як розширення субарахноїдальних просторів («атрофія»), перивентрикулярне світіння, розширення шлуночків мозку; при магнітно-резонансній томографії (МРТ) у режимі T2 зазвичай виявляють дрібноточкові множинні вогнища, що локалізуються у білій речовині [4, 13].

У сучасній вітчизняній та зарубіжній літературі існують численні дискусійні моменти, пов'язані з термінологією ДЕ. Термін «дисциркуляторна енцефалопатія» запропонували у 1958 році Г.А. Максудов і В.М. Коган. У Міжнародній класифікації хвороб 10-го перегляду саме цей термін відсутній. Наявні три рубрики, що можуть відповідати опису ДЕ:

- I67.3 – прогресуюча судинна лейкоенцефалопатія (хвороба Бінсвангера);
- I67.4 – гіпертензивна енцефалопатія;
- I67.8 – хронічна ішемія мозку.

Якщо хвороба Бінсвангера є самостійною нозологічною одиницею, то гіпертензивна енцефалопатія і хронічна ішемія мозку – це, безсумнівно, синдроми, клінічні прояви яких можуть варіювати від легких неврозоподібних проявів до вираженого неврологічного дефекту або деменції. У вітчизняній літературі поширені й інші визначення ДЕ, що містять як синдромальний, так і нозологічний зміст: «хронічна недостатність мозкового кровообігу», «хронічна судинно-мозкова недостатність», «ішемічна хвороба головного мозку» та інші. За кордоном виражені стадії хронічної ішемії позначають як «судинна деменція» [8, 15].

ДЕ є гетерогенним станом, що знаходить відображення в етіології, клінічних, нейровізуалізаційних і морфологічних особливостях її окремих форм. Можна виділити такі основні варіанти ДЕ [6].

1. Гіпертонічна ДЕ:
 - 1.1. субкортикальна артеріосклеротична енцефалопатія (САЕ);
 - 1.2. гіпертонічна мультіінфарктна енцефалопатія.
2. Атеросклеротична ДЕ.
3. Хронічна судинна вертебробазиллярна недостатність.
4. Змішані форми.

Основними причинами розвитку ДЕ є артеріальна гіпертензія та атеросклероз. Встановлено, що у процесі розвитку і прогресування цих захворювань на всіх структурно-функціональних рівнях судинної системи головного мозку формується складний і різноманітний комплекс первинних деструктивних, вторинних репаративних змін і адаптивних процесів – ДЕ головного мозку. Через гіпертонічний стеноз, облітерацію або атеросклеротичне ураження дрібних внутрішньомозкових артерій порушується кровотік у басейнах цих судин, а також розвиваються найбільш типові малі глибокі (лакунарні) інфаркти головного мозку [3].

При нестабільному, схильному до кризів перебігу АГ повторні гострі епізоди порушення мозкового кровообігу призводять до

лакунарного стану головного мозку. Окрім гострих повторних порушень, що часто виникають у зонах термінального кровообігу, розвиваються явища гострої ішемії, маркером якої є розрідження перивентрикулярної або субкортикальної білої речовини – лейкоареозу, який патоморфологічно являє собою зону демієлінізації, гліоз і розширення периваскулярних просторів [15]. У деяких випадках несприятливого перебігу АГ можливий підгострий розвиток дифузного ураження білої речовини головного мозку з клінічно швидко прогресуючої деменції та інших проявів неврологічного дефіциту (хвороба Бінсвангера). Механізми формування ДЕ схематично наведено на рисунку 1.

Таким чином, основою патоморфогенезу ДЕ є ураження пенетруючих церебральних артерій, що зумовлює патологію білої речовини мозку. Властиві ДЕ зміни – фібриноїдний некроз, облітеруючий гліоз і склероз судинних стінок, міліарні аневризми, вогнища периваскулярного енцефалолізісу, малі глибокі інфаркти тощо – розвиваються як у білій речовині півкуль, так і в окремих підкоркових структурах і стовбурі мозку. Поряд із множинними дрібновогнищевими змінами у білій речовині півкуль мозку при ДЕ виявляються й дифузні зміни: персистуючий набряк, деструкція мієлінових волокон, спонгіоз тощо.

Ураження дрібних пенетруючих судин, що зумовлює дифузне ураження білої речовини, характеризується не тільки їх стенозом, але й ареактивністю, в основі якої лежать механізми дисфункції ендотелію. Це призводить до порушень ауторегуляції мозкового кровообігу, зменшення гемодинамічного резерву і звуження «коридору» допустимих змін перфузії. Через те, що внаслідок ендотеліальної дисфункції і подальшого склерозу, викликаного стійкою АГ чи іншими причинами, дрібні судини втрачають здатність розширюватися, стає неможливим перерозподіл перфузії на користь «активно працюючих» відділів мозку, а це, в свою чергу, призводить до їх функціональної інактивності, а потім – до незворотного пошкодження. Здебільшого зміни білої речовини в перивентрикулярній і глибокій зонах при церебральній гіпоперфузії пояснюються особливим характером їх кровопостачання, яке забезпечується судинами термінального типу, що не мають колатералів.

Важливу роль у розвитку порушень мозкового кровообігу при ДЕ відіграє патологія великих екстракраніальних артерій внаслідок їх атеросклеротичного ураження. Такі структурні порушення в стінках судин виникають, як правило, на фоні недостатності мозкового кровообігу, однією з причин якої є зміни загальної гемодинаміки. Зважаючи на той факт, що ДЕ найчастіше розвивається у осіб похилого і старечого віку, надважливе значення має стан внутріш-

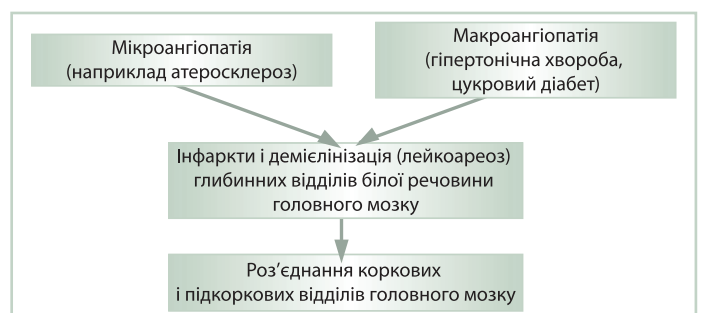


Рис. 1. Механізми формування симптомів дисциркуляторної енцефалопатії

ніх органів, що здійснюють вплив на церебральний резерв внаслідок їх морфологічних і функціональних змін. Вікові зміни нервової системи, зокрема різних відділів головного мозку, відрізняються нерівномірністю у лобних і скроневих долях, внаслідок чого кількість нейронів в цих ділянках кори може зменшуватися на 30–40%. Водночас в окремих зонах гіпоталамусу число нервових клітин практично не змінюється. Це сприяє виникненню дисбалансу центральних впливів, порушенню їх функціонального співвідношення зі спінальними вегетативними центрами в іннервації внутрішніх органів, що призводить до нейротрофічних змін останніх.

З іншого боку, вісцеральні, дистрофічні зміни трансформують аферентну імпульсацію у центральні вегетативні структури, що відповідають за судинну регуляцію. Так, у похилому віці спостерігається атеросклеротичне ураження аорти і її дуги – головного рецепторного поля барорефлексів, дистрофічні зміни в ендокринних залозах. А це загалом негативно впливає на кровопостачання головного мозку.

У пацієнтів різного віку перебіг ДЕ можуть поглибити захворювання хребта: остеохондроз, спондильоз, спондилоартроз із компресією артерій і формуванням синдрому хребцевої артерії, додаткові шийні ребра, травми, особливо хлстова травма, ятрогенні впливи (наприклад, невдалі мануальні процедури або неадекватна гіпотензивна терапія).

Внаслідок хронічної гіперперфузії або, що найбільш вірогідно, повторних минулих епізодів гіперперфузії в глибинних шарах білої речовини півкуль розвиваються так звані неповні інфаркти, що характеризуються демієлінізацією, загибеллю олігодендроцитів, втратою аксонів, гліозом, але (на відміну від ішемічного інсульту) не супроводжуються формуванням вогнищ некрозів. Окрім того, в зонах дифузного ураження білої речовини при патоморфологічному дослідженні виявляють множинні дрібні інфаркти і кісти, розширення периваскулярних просторів із розвитком *état criblé* (ситоподібного стану), периваскулярний набряк, валлерівську дегенерацію, ангіоектазії та інші зміни [7]. Окрім гіперперфузії та ішемії у розвитку цих змін можуть відігравати значну роль також повторні епізоди церебральних гіпертензивних кризів, що супроводжуються ураженням судинного ендотелію, вазогенним набряком мозку, трансудацією плазмових білків і, можливо, токсичних речовин, що призводить до периваскулярного енцефалолізу.

Встановлено основні механізми, що зумовлюють перехід зворотних гемодинамічних, клітинних і молекулярних змін в ділянці ішемічної напівтіні у стійкі зони некрозу. Продемонстровано, що провідними ланками каскаду є глутаматна «ексайтотоксичність» з активацією внутрішньоклітинних ферментів і накопиченням внутрішньоклітинного Ca^{2+} , підвищення синтезу оксиду азоту і оксидантного стресу, розвиток локальної запальної реакції, пошкодження гематоенцефалічного бар'єру, а також мікроциркуляторні порушення. Дисгемія внаслідок системного і локального порушення мозкової гемодинаміки при хронічній ішемії мозку врешті-решт призводить до серйозних метаболічних розладів [5].

Суттєве значення у розвитку ДЕ мають реологічні і біохімічні характеристики крові. Виявляються порушення мікроциркуляції, зумовлені підвищенням функціональної активності тромбоцитів, в'язкості крові, латентні ознаки внутрішньосудинного дисемінованого згортання. Найістотніші реологічні розлади спостерігаються

у хворих з типами II B і IV гіперліпідемії. Останнім часом накопичуються дані щодо важливої ролі венозних розладів у патогенезі ДЕ.

Таким чином, ДЕ окреслюється сьогодні як гетерогенний стан, що залежить і визначається багатьма причинами. Вищенаведені структурні зміни головного мозку при ДЕ визначають багатоглинищевий характер неврологічних проявів і обов'язково наявність прогресуючих когнітивних розладів. Незважаючи на наявність універсальних закономірностей, процес церебральної ішемії багато в чому є індивідуальним, і особливості його перебігу визначаються тяжкістю передуючої хронічної ішемії головного мозку, фоновим станом метаболізму мозку, статусом і реактивністю нейроімуноендокринної системи.

На підставі вираженості симптоматики ДЕ поділяють на три стадії [3, 8, 13].

На I стадії домінують суб'єктивні розлади у вигляді головного болю і відчуття важкості в голові, загальної слабкості, підвищеної втомлюваності, емоційної лабільності, зниження пам'яті та уваги, запаморочення (частіше несистемного характеру). Ці порушення супроводжуються хоча й легкими, але досить стійкими об'єктивними розладами у вигляді анізорефлексії, негрубої атаксії, частіше вестибулярного характеру, симптомів орального автоматизму, зниження пам'яті й астенії. На цій стадії, як правило, ще не відбувається формування виражених неврологічних синдромів (крім астенічного), і при адекватній терапії можливе зменшення вираженості або усунення окремих симптомів та захворювання в цілому. Проте, незалежно від судинного захворювання, що їх зумовило, найбільш ранніми нейропсихологічними ознаками у цих хворих є [8]:

- підвищена виснажливість рівня продуктивності та психічних функцій;
- модально-неспецифічні порушення короткочасної пам'яті;
- модально-неспецифічні порушення мимовільної уваги;
- порушення селективності психічних процесів;
- емоційні порушення у вигляді лабільності, сенситивності, ригідності.

Набір скарг хворих із ДЕ II стадії подібний з такими при I стадії, хоча наростає частота порушень пам'яті, працездатності, запаморочення, нестійкість ходи, децю рідше виявляються скарги на головний біль та інші прояви астенічного симптомокомплексу. Однак при цьому більш вираженою стає вогнищева симптоматика у вигляді рефлексів орального автоматизму, центральної недостатності лицьового і під'язикового нервів, координаторних і оculo-рухових розладів, пірамідної недостатності, екстрапірамідних порушень. На цій стадії можливо відокремити певні домінуючі неврологічні симптоми – поступальних і когнітивних порушень, пірамідні та інші, які можуть істотно знизити професійну і соціальну адаптацію хворих.

На III стадії ДЕ зменшується обсяг скарг, що пояснюється зниженням критичного відношення хворих до свого стану, хоча у пацієнтів зберігаються скарги на зниження пам'яті, нестійкість при ході, запаморочення, шум і важкість у голові. Значно більш вираженими виявляються об'єктивні неврологічні розлади, такі як порушення рівноваги в спокої і під час ходи, екстрапірамідні, пірамідні, псевдобульбарні і когнітивні розлади. При цьому частіше спостерігаються пароксизмальні стани – падіння, запаморо-

чення (короткочасні втрати свідомості), епілептичні напади. Відрізняє цю стадію від попередньої також те, що у хворих з ДЕ III стадії спостерігається декілька достатньо окреслених синдромів, тоді як у разі ДЕ II стадії домінує лише один. Хворі з ДЕ III стадії фактично є непрацездатними, різко порушується їх соціальна і побутова адаптація.

Хоча хворі з ДЕ здебільшого виявляють скарги і акцентують увагу на таких суб'єктивних проявах, як головний біль, запаморочення, шум у вухах, швидка втомлюваність, емоційна лабільність тощо, саме когнітивні порушення слід визнати «ядром» клінічної картини ДЕ, що в переважній більшості визначає тяжкість стану пацієнтів [3, 17, 20]. Особливістю когнітивного дефіциту у більшості пацієнтів із ДЕ є переважання нейродинамічних і регуляторних когнітивних порушень. Це проявляється сповільненістю психічної діяльності, послабленням уваги, зниженням мовної активності, порушенням планування, організації і контролю діяльності. Порушення пам'яті при цьому, як правило, є помірним. Наслідком прогресування нейропсихологічних порушень при ДЕ є розвиток судинної деменції.

Першій стадії ДЕ зазвичай відповідають легкі когнітивні розлади, переважно нейродинамічні порушення у вигляді сповільненості діяльності, зниження працездатності, виснажливості, коливання уваги. Другій стадії ДЕ відповідають помірні когнітивні розлади, що крім нейродинамічних порушень включають також регуляторні (дисрегуляторний або підкорково-лобний когнітивний синдром). У таких пацієнтів порушується виконання навіть тих нейропсихологічних тестів, у яких не вводиться обмеження за часом. Втім, у них зберігається здатність до компенсації когнітивного дефекту. Третій стадії ДЕ, як правило, відповідають когнітивні порушення, що сягають рівня деменції, тобто порушують соціальну адаптацію і роблять пацієнта (хоча б частково) залежним від оточуючих. При деменції разом із вираженими нейродинамічними і регуляторними порушеннями, які складають «ядро» когнітивного дефіциту, відзначаються також операційні порушення, що проявляються в тестах на пам'ять, мовлення, праксис, мислення, зорово-просторові функції (рис. 2).

Провідна роль лобної дисфункції у структурі нейропсихологічних порушень проявляється також у частому поєднанні когнітивних і емоційно-особистісних порушень. Саме емоційні порушення постають ще одним облігатним синдромом ДЕ поряд із когнітивною дисфункцією. Емоційні порушення на більш ранніх стадіях представлені афективними розладами (дратівливість, емоційна лабільність, тривожність, депресія), на більш пізніх етапах до них можуть приєднуватися виражені особистісні і поведінкові зміни у вигляді апатико-абулічних порушень, експлозивності, психотичних розладів тощо.

Слід враховувати, що специфіка ураження головного мозку при хронічній судинно-мозковій недостатності зумовлюється конкретним механізмом, що є провідним у конкретного пацієнта. Оскільки існують різні патогенетичні варіанти захворювання, що супрово-

дуються різними морфологічними змінами (вогнищевими і/або дифузними), то клінічне різноманіття статолокомоторних розладів при ДЕ цілком зрозуміле. В одних

в и п а д к а х , наприклад при переважному ураженні мозочка і його шляхів, в клінічній картині домінує мозочкові атаксія, в інших

(при порушеннях зв'язків коркових відділів із субкортикальними структурами) – порушення підтримання рівноваги і ходи вищого рівня. Останній варіант при розгорнутих стадіях ДЕ зустрічається частіше, що не дивно, зважаючи на властивий для цього захворювання дифузний характер ураження головного мозку, найбільшу схильність до ішемічного процесу підкоркової білої речовини, що з'єднує лобну кору з іншими структурами, що беруть участь у забезпеченні статолокомоторних функцій.

У клінічній практиці часто спостерігається як гіпердіагностика, так і недостатня діагностика ДЕ. Для постановки вірного діагнозу разом з отриманням докладних анамнестичних даних, ретельним дослідженням неврологічного статусу і стану внутрішніх органів (насамперед серцево-судинної системи) необхідно проведення низки параклінічних методів дослідження, серед яких провідними є нейровізуалізаційні, нейропсихологічні методи, дослідження стану судин, що кровопостачають мозок (рис. 3). У цьому переліку найдоцільнішими методами обстеження вважаються:

- нейропсихологічне дослідження з особливим акцентом на стан пам'яті, уваги та інтелекту;
- КТ або МРТ головного мозку;
- ультразвукове дослідження (УЗД) судин, що кровопостачають мозок: загальної і внутрішньої сонних артерій, підключичної і хребцевої артерій, а також головних внутрішньомозкових артерій (передньої, середньої і задньої

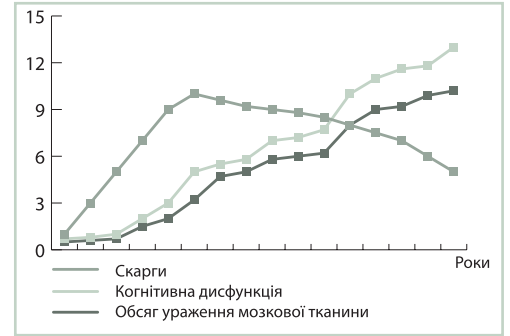


Рис. 2. Динаміка суб'єктивних і об'єктивних проявів дисциркуляторної енцефалопатії [7]

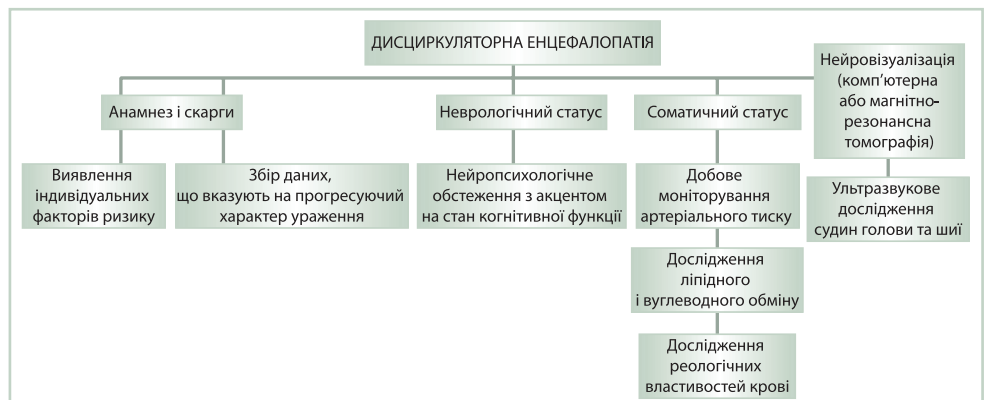


Рис. 3. Схема алгоритму діагностики дисциркуляторної енцефалопатії

мозкових, основної артерій), за необхідності – рентгенконтрастна церебральна ангіографія або магнітно-резонансна ангіографія;

- електрокардіографія (ЕКГ) і вимірювання артеріального тиску (АТ), за необхідності – їх добуве моніторування та проведення ехокардіографії;
- дослідження реологічних властивостей крові і системи гемостазу;
- дослідження ліпідного спектра крові та вуглеводного обміну.

Таким чином, неврологічні синдроми і симптоми, когнітивні та емоційні порушення є невіддільною складовою частиною клінічної картини ДЕ. Проведення психодіагностичних, а за необхідності – і психопатологічних досліджень, а також застосування методів нейровізуалізації (КТ або МРТ головного мозку), дуплексного сканування екстра- та інтракраніальних судин шиї та голови повинно входити в комплекс обстеження хворих з ДЕ. Без результатів цих досліджень діагноз ДЕ видається недостовірним.

Термін енцефалопатія припускає наявність не тільки суб'єктивних скарг, але й об'єктивних ознак органічного ураження головного мозку, що можуть бути виявлені при неврологічному чи нейропсихологічному дослідженні. Водночас виявлення подібних ознак навіть сумісно із судинними чинниками ризику, клінічними чи параклінічними ознаками цереброваскулярної патології є необхідною, проте абсолютно не достатньою ознакою ДЕ. Найважливішим принципом діагностики ДЕ повинна стати констатація причинно-наслідкового зв'язку між наявними у хворого клінічними проявами і ЦВЗ. Подібний принцип вперше було закладено в критерії клінічної діагностики судинної деменції NINDS-AIREN. Вважається, що тільки наслідування даного принципу дозволить уникнути гіпердіагностики ДЕ і диференціювати ДЕ і низку нейродегенеративних захворювань, що широко зустрічаються у осіб похилого віку, насамперед таких, як хвороба Альцгеймера або хвороба Паркінсона.

Доказом причинно-наслідкового зв'язку можуть бути: особливості клінічної картини (нейродинамічний або дисрегуляторний характер когнітивного дефекту, поєднання когнітивних порушень з афективними розладами, а також неврологічними симптомами, що свідчать про ураження глибинних відділів мозку, в тому числі дизартрією, екстрапірамідними симптомами, порушенням ходи тощо), перебіг захворювання (поступовий початок з подальшим постійним чи сходинкоподібним прогресуванням), відповідність клінічної картини і даних додаткових методів дослідження, насамперед КТ чи МРТ головного мозку, відсутність клінічних чи параклінічних ознак іншого захворювання [13, 18].

Водночас є очевидним, що лікування ДЕ має проводитися комплексно і включати заходи з попередження подальшого прогресування пошкодження мозкових судин і речовини мозку, покращення і довготривалої стабілізації когнітивних функцій, зменшення афективних розладів, корекції інших клінічних проявів захворювання. Можливості фармакологічної терапії ДЕ досить широкі (табл. 1), але для вибору адекватної терапії вимагається не тільки забезпечення її патогенетичної обґрунтованості, але й вибір препаратів, що поєднують досить високу дієвість і добру переносимість при тривалому та курсовому їх застосуванні.

Лікування ДЕ має бути, насамперед, етіотропним, тобто спрямованим на основне судинне захворювання. Лише за умов належ-

Таблиця 1. Компоненти комплексної терапії дисциркуляторної енцефалопатії

Параметри терапії	
Антигіпертензивна терапія	Використовуються всі класи антигіпертензивних препаратів та їх раціональні комбінації
Препарати, що покращують метаболізм головного мозку	Актовегін, пірацетам (Ноотропіл), піритинол (Енцефабол, Піридитол), метіонін, альвезин, гліцин, мемантин (Акатинол мемантин), нікотиноіл гама-аміномасляна кислота (Пікамілон), ацетил-амінобушринова кислота (Когітум), есенціальні фосфоліпіди, лецитин, бетагістину гідрохлорид (Бетасерк), вітаміни А, С, Е, групи В, фолієва кислота тощо
Препарати, що покращують або відновлюють мікроциркуляцію	Екстракт листя гінкго дволопатевого (Танакан), еуфілін, вінпоцетин, пентоксифілін (Пентилін, Трентал), комбінований препарат гексобендин + етаміван + етофілін (Інстенон), цинаризин, німодипін, флюрицин, ніцерголін
Ангіопротектори	Вінпоцетин (Кавінтон), ніцерголін (Серміон), цинаризин, теонікол, ксантинолу нікотинат, пірикарбат (Пармідин), пентоксифілін (Агапури)
Антикоагулянти і антитромбоцитарні препарати	Ацетилсаліцилова кислота + магнію гідроксид (Кардіомагніл), клопідогрель, ацетилсаліцилова кислота (ТромбоАСС), дипіридамомл (Курантил), пентоксифілін, варфарин
Гіполіпідемічні препарати	Статини, фібрати
Антиоксиданти	Актовегін, метилетилпіридінол (Емоксипін), вітаміни А, С, Е, групи В, селен, мікроелементи
Методи судинної хірургії	Стентування сонних артерій, каротидна ендартеректомія
Корекція способу життя	Дієта з низьким вмістом тваринних жирів, помірні фізичні навантаження, відмова від паління

ного контролю наявних чинників ризику церебральної ішемії можна розраховувати на попередження або сповільнення прогресування судинного ураження головного мозку і розвитку судинної деменції [5].

Найбільш дієвим заходом щодо попередження подальшого прогресування захворювання, особливо на ранньому етапі його розвитку, є вплив на судинні фактори ризику, насамперед – правильна і адекватна антигіпертензивна терапія. Отже, контроль АТ відіграє важливу роль у комплексному лікуванні ДЕ [1, 21]. У хворих, що перенесли ТІА чи мозковий інсульт, необхідно прагнути досягти цільового рівня АТ – 130/80 мм рт.ст. Для цього слід знижувати АТ із використанням етапної схеми, враховуючи індивідуальну переносимість і уникаючи епізодів гіпотензії. Необхідно зважати на вікові особливості зниження АТ, оскільки зниження АТ у пацієнтів похилого і старечого віку до 130/80 мм рт.ст. і нижче може поглиблювати симптоматику ДЕ та підвищувати ризик виникнення гострих порушень мозкового кровообігу. Особливо обережно слід досягати оптимального АТ у пацієнтів із гемодинамічно значущим атеросклерозом сонних артерій. Також необхідно контролювати АТ в нічний час, оскільки у пацієнтів із добовим ритмом типу «over-dipper» (надмірним падінням АТ вночі) і високим значенням індексу «день-ніч» існує підвищений ризик розвитку порушень мозкового кровообігу.

Велике значення має також адекватна корекція цукрового діабету, метаболічного синдрому, відмова від тютюнопаління і підтримання відповідної фізичної активності. При високому рівні гомоцистеїну показано призначення фолієвої кислоти (2–3 мг на добу),

вітамінів B₆ (20–30 мг на добу) і B₁₂ (200 мкг на добу), однак до цього часу в контрольованих дослідженнях не вдалося довести здатність корекції гіпергомоцистеїнемії попереджувати нові цереброваскулярні епізоди чи прогресування когнітивного дефіциту.

Окрім адекватної корекції судинних чинників ризику, попередження повторних ішемічних епізодів сприятиме тривалій прийом антиагрегантів, наприклад кардіомагнілу (ацетилсаліцилової кислоти та гідроксиду магнію) у дозі 75–100 мг на добу. Призначення антиагрегантів доцільне у пацієнтів, які перенесли інсульт або ТІА, що мають виражений атеросклеротичний стеноз магістральних артерій голови або судинні вогнища при КТ або МРТ. За наявності лейкоареозу і мікрогеморагій на МРТ застосування високих доз антиагрегантів і антикоагулянтів пов'язано з високим ризиком крововиливу. Водночас необхідно зауважити на відсутності доказів щодо здатності антиагрегантів стримувати наростання когнітивних порушень у хворих із судинною деменцією [16]. У пацієнтів з вираженим стенозом сонних артерій і помірними когнітивними розладами покращенню нейропсихологічного статусу може сприяти каротидна ендартеректомія, але у осіб з деменцією, що розвинулася, слід утриматися від даного оперативного втручання.

З патогенетичної точки зору виправданим є призначення препаратів, що покращують церебральну мікроциркуляцію, але без ефекту обкрадання. З цією метою на даний час у повсякденній клінічній практиці широко застосовуються такі препарати різних фармакологічних груп, як інгібітори фосфодіестерази (екстракт гінґко білоба, пентоксифілін, який викликає синдром обкрадання), блокатори кальцієвих каналів (цинаризин, німодипін), антагоністи пресинаптичних α₂-адренорецепторів (ніцерголін, пірибедил). Ніцерголін і пірибедил мають вплив не тільки на норадренергічну, але й на інші нейротрансмітерні системи, з чим пов'язані додаткові позитивні ефекти даних препаратів щодо когнітивних і рухових симптомів ДЕ.

Для забезпечення нейрометаболічного захисту нейронів використовують препарати, що підвищують виживання нейронів в умовах хронічної гіпоксії: похідні піролідону (пірацетам та інші рацетами), пептидергічні й амінокислотні препарати (актовегін та інші), холіну альфосцерат.

Препаратом зі значними нейропротективними, антиоксидантними і антигіпоксантами властивостями є Актовегін [2, 19]. Актовегін являє собою високоочищений гемодіалізат, що отримують методом ультрафільтрації з крові телят. Препарат містить низькомолекулярні біологічно активні сполуки: олігопептиди, амінокислоти, нуклеозиди, проміжні продукти вуглеводного і жирового обміну, а також електроліти (табл. 2). В експерименті продемонстровано, що застосування Актовегіну сприяє переведенню процесів анаеробного гліколізу на енергетично більш вигідний аеробний гліколіз. За рахунок природних гліколіпідів Актовегін підвищує утилізацію глюкози і кисню без збільшення потреб нейронів у даних речовинах, причому цей ефект є інсулінонезалежним. На фоні використання Актовегіну відзначається також збільшення активності ферменту супероксиддисмутази, що сприяє зменшенню процесів перекисного окиснення ліпідів і в результаті – підвищенню виживання нейронів в умовах гіпоксії [5]. Одночасно покращується енергообмін в ендотелії судин, що супроводжується вивільненням ендогенних речовин із вазодилатуючими власти-

Таблиця 2. Біологічно активні інгредієнти, що входять до складу Актовегіну, та механізм їх дії

Характер субстрату	Ендогенні сполуки	Участь у регуляторних механізмах
Субстрати пластичного та енергетичного обміну	Аланін, пролін, лейцин, глутамат, орнітин	Ресинтез глюкози Процеси скорочення і розслаблення Процеси детоксикації Регуляція обміну кальцію, регуляція апоптозу
Нейромедіатори, аутокоїди та їх попередники	Холін, глутамат, аспартат, аденозин, таурин, гліцин	Нейрональна передача
Пуринові і піримідинові основи	Аденозин, уридин	Синтез нуклеїнових кислот Регуляція обміну аденозину «Пастка» для вільних радикалів Лібералізація простагландинів
Ферментні комплекси	Гіпоксантин-фосфорибозил трансферази	Продукція інозитол трифосфату і аденозинтрифосфату

востями – проста цикліну та оксиду азоту [2], внаслідок чого покращується перфузія всіх органів і тканин та знижується периферичний судинний опір.

Основні механізми дії Актовегіну:

- збільшення транспорту глюкози в клітину;
- активізація ферментів дихального ланцюга;
- збільшення продукції аденозинтрифосфату;
- активація антиоксидантної системи організму;
- зменшення накопичення лактату;
- покращення метаболізму і трофіки тканин.

Доцільність використання Актовегіну в терапії гострих порушень мозкового кровообігу пов'язана з такими механізмами дії, як покращення в умовах ішемії співвідношення глутамату Ca²⁺ і аденозину з оптимізацією режиму кровотоку й усунення ішемії та постперфузійних синдромів, а також підтримання нейрогуморальної регуляції, що забезпечується збереженням співвідношення мікроциркуляторної вазодилатації та вазоконстрикції. При застосуванні препарату відбувається більш швидка активація свідомості, зменшення вираженості загальномозкових і менингеальних симптомів, рухових і вегетативних розладів, а також зниження летальності в середньому на 7%.

Застосування Актовегіну при хронічній судинній мозковій недостатності базується на результатах контрольованих рандомізованих досліджень і багаторічному досвіді практичного використання. На сьогодні є досвід використання Актовегіну при судинних когнітивних порушеннях різного ступеня вираженості [11]. Так, на фоні використання Актовегіну в дозі 250 мл 20% внутрішньовенно крапельно протягом 4 тижнів спостерігалось вірогідне покращення когнітивних функцій і адаптації в повсякденному житті порівняно з плацебо. Даний ефект було відзначено як при судинній, так і при первинній дегенеративній деменції [10].

Клінічна ефективність Актовегіну доведена ще в 1992 році при проведенні дослідження «Лікування хронічної цереброваскулярної недостатності з використанням драже Актовегін форте» (подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження за участі 120 пацієнтів похилого віку). За тестом Паулі, мозаїчним тестом (один із тестів HAWIE) і за всіма клінічними симптомами (депресія, відчуття страху, запаморочення, порушення сну тощо) було вияв-

лено переваги Актівегіну над плацебо із високим ступенем статистичної вірогідності [12]. Актівегін не тільки покращує транспорт глюкози і поглинання ксанто, але й стимулює їх утилізацію, що поліпшує кисневий метаболізм навіть за умов гіпоксії, що зумовлено інсуліноподібною дією Актівегіну [19].

Оптимальна схема застосування Актівегіну при ДЕ на амбулаторному етапі: 200 мг по 1–2 таблетки 3 рази на добу протягом 4–6 тижнів або 200 мг внутрішньом'язово по 10–15 ін'єкцій, повторні курси 2–4 рази на рік. В умовах стаціонару можливе застосування препарату у дозі 1000 мг внутрішньовенно крапельно №10 через день з подальшим переходом на форму для перорального застосування.

Отже, ДЕ є гетерогенним станом як за своїми клінічними особливостями, так і за патогенетичними механізмами розвитку. Прогресування судинної мозкової недостатності проявляється

комплексним розвитком кількох клінічних синдромів. Важливими чинниками розвитку і прогресування ДЕ є ураження магістральних судин голови, артеріальна гіпертензія і гіпотензія, а також гемореологічні порушення. До основних нейровізуалізаційних проявів цього захворювання належать дрібні та крупні постішемні вогнища, дифузні зміни білої речовини (лейкоареоз) і церебральна атрофія. Суттєву роль, особливо у пацієнтів похилого віку, відіграє соматичний статус і наявність коморбідної патології. Лікування ДЕ загалом представляє собою досить складне завдання, проте найбільш ефективним воно є на ранніх стадіях розвитку патології. Своєчасно розпочате комплексне лікування дозволяє покращити якість життя хворих та їх родичів. На фоні адекватної терапії можна досягти стабілізації стану пацієнта і попередження трансформації когнітивних порушень у деменцію.

Література

1. Головач І.Ю. Артеріальна гіпертензія і когнітивні розлади: важливість антигіпертензивної терапії у корекції когнітивних порушень у пацієнтів середнього і похилого віку // Мистецтво лікування. – 2009. – №8 (64). – С. 48–52.
2. Гудкова В.В., Стаховська Л.В., Кирильченко Т.Д. и др. Применение Актівегина на разных этапах лечения больных с ишемическим инсультом // Consilium Medicum. – 2007. – Т. 9, №8. – С. 22–25.
3. Дамулин И.В., Парфенов В.А., Скоромец А.А., Яхно Н.Н. Нарушения кровообращения в головном и спинном мозге. В кн.: Болезни нервной системы. Руководство для врачей / Под ред. Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульман. – М., 2005. – С. 231–302.
4. Зарубина И.В., Павлова Т.В. Функционально-метаболические нарушения в головном мозге при хронической ишемии и их коррекция нейропептидами // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2007. – Т. 5, №2. – С. 20–33.
5. Захаров В.В. Клиника, диагностика и лечение дисциркуляторной энцефалопатии // Практикующему неврологу. To Practicing Neurologist. – 2009. – №5 (27). – С. 13–19.
6. Кадыков А.С., Манвелов Л.С., Шахпаронова Н.В. Хронические сосудистые заболевания головного мозга. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 224 с.
7. Левин О.С. Дисциркуляторная энцефалопатия: современные представления о механизмах развития и лечении // Consilium Medicum. – 2006. – Т. 8, №8.
8. Мищенко Т.С. Дисциркуляторная энцефалопатия: современные взгляды на патогенез и диагностику // Здоров'я України. – 2006. – №15–16.
9. Стаховська Л.В., Гудкова В.В. Место дисциркуляторной энцефалопатии в структуре цереброваскулярных заболеваний. Вопросы диагностики и лечения // Consilium medicum. Неврология. – 2009. – №2. – С. 28–34.
10. Херман В.М., Бон-Шлячевский В.Дж., Кунту Г. Инфузионная терапия актівегином у пациентов с первичной дегенеративной деменцией типа Альцгеймера и мультиинфарктной деменцией (Результаты проспективного плацебо-контролируемого двойного слепого исследования у пациентов, находящихся в условиях стационара) // Русс. мед. журн. – 2002. – Т. 10, №15. – С. 658–663.
11. Шмырев В.И., Остроумова О.Д., Боброва Т.А. Возможности препарата актівегин в профилактике и лечении деменции // Русс. мед. журн. – 2003. – Т. 11, №4. – С. 216–220.
12. Янсен В., Брукнер Г.В. Лечение хронической цереброваскулярной недостаточности с использованием драже Актівегин форте // Росс. мед. журн. – 2002. – Т. 10, №12. – С. 1–4.
13. Яхно Н.Н., Дамулин И.В., Захаров В.В. Дисциркуляторная энцефалопатия. – М., 2000.
14. Яхно Н.Н., Левин О.С., Дамулин И.В. Сопоставление клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Когнитивные нарушения // Неврол. журн. – 2001. – №3. – С. 10–18.
15. Aranz A., Murillo C., Canti C. Prospective study of single and multiple infarcts using magnetic resonance imaging. Risk factors, recurrence and outcome in 175 consecutive cases // Stroke. – 2003. – Vol. 34 (10). – P. 2453–2458.
16. Bowler J.V., Hachinski V. The concept of vascular cognitive impairment. In: Vascular cognitive impairment / T. Erkinjuntti, S. Gauthier eds. – Martin Dunitz, 2002. – P. 9–26.
17. Erkinjuntti T. Cognitive decline and treatment options for patients with vascular dementia // Acta Neurol Scand. – 2002. – Vol. 106 (Suppl. 178). – P. 15–18.
18. Galluzzi S., Sheu C-F., Zanetti O. et al. Distinctive clinical features of mild cognitive impairment with subcortical cerebrovascular disease // Dement. Geriatr. Cogn. Disord. – 2005. – Vol. 19. – P. 196–203.
19. Kanowsky S., Kinzler E., Lehman E. et al. Confirmed clinical efficacy of actovegin in elderly patients with organic brain syndrome // Pharmacopsychiat. – 1995. – Vol. 28. – P. 125–133.
20. Okamoto K., Tanaka M., Kondo S. Treatment of vascular dementia // Ann. NY Acad. Sci. – 2002. – Vol. 977. – P. 507–512.
21. Paran E., Anson O., Reuveni H. Blood pressure and cognitive functioning among independent elderly // Am. J. Hypertens. – 2003. – Vol. 16, №10. – P. 818–826.