

Табеева Г.Р., Кирьянова Е.А.

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, Москва, Россия
119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

Сосудистые когнитивные расстройства и болезнь Альцгеймера: есть ли между ними связь?

Когнитивные нарушения (КН), связанные со старением мозга, являются следствием различных по этиологии и патогенезу расстройств, которые часто сосуществуют у пациентов пожилого возраста и могут оказывать взаимное влияние на клиническую манифестацию, тяжесть и темпы прогрессирования КН. Болезнь Альцгеймера (БА) и сосудистые КН — наиболее частые формы деменции старшего и пожилого возраста. В последние десятилетия появляется все больше данных о тесной взаимосвязи этих форм вследствие существенного «перекрытия» их факторов риска, клинических проявлений, нейроморфологических изменений, а также генетических и нейровизуализационных биомаркеров. Сложный многокомпонентный характер взаимосвязи этих нарушений обуславливает и трудности разработки эффективных профилактических и терапевтических подходов у таких пациентов.

Ключевые слова: хроническое цереброваскулярное заболевание; болезнь Альцгеймера; сосудистые когнитивные расстройства; сосудистая деменция.

Контакты: Гузьяль Рафкатовна Табеева; grtabeeva@gmail.com

Для ссылки: Табеева ГР, Кирьянова ЕА. Сосудистые когнитивные расстройства и болезнь Альцгеймера: есть ли между ними связь? Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(3):110–115.

Vascular cognitive impairment and Alzheimer's disease: Is there a relationship between them?

Tabeeva G.R., Kirjanova E.A.

*Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021*

Cognitive impairment (CI) associated with brain aging is a consequence of disorders varying in etiology and pathogenesis, which often coexist in elderly patients and can have a mutual impact on the clinical manifestation, severity, and rate of progression of CI. Alzheimer's disease (AD) and vascular CI are the most common forms of dementia in the elderly. In recent decades, there has been increasing evidence that there is a close relationship between these forms due to a substantial overlap of their risk factors, clinical manifestations, neuromorphological changes, as well as genetic and neuroimaging biomarkers. The complex multicomponent relationship of these disorders also makes it difficult to elaborate effective preventive and therapeutic approaches in these patients.

Keywords: chronic cerebrovascular disease; Alzheimer's disease; vascular cognitive impairment; vascular dementia.

Contact: Guzyal Rafkatovna Tabeeva; grtabeeva@gmail.com

For reference: Tabeeva GR, Kirjanova EA. Vascular cognitive impairment and Alzheimer's disease: Is there a relationship between them? *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(3):110–115.

DOI: 10.14412/2074-2711-2019-3-110-115

Одним из величайших достижений XX в. стало увеличение средней продолжительности жизни примерно на 30 лет [1]. Люди в возрасте 85 лет и старше являются наиболее быстро растущим сегментом населения, и сегодня каждый 3-й взрослый старше 85 лет страдает болезнью Альцгеймера (БА) или другими формами деменции, распространенность которых резко возрастет в ближайшие 40 лет, если не будут разработаны профилактические меры [2]. В настоящее время БА является 6-й по значимости и единственной среди ведущих причин смертности, для которой не предложено эффективных мер профилактики и лечения [3].

Старение населения неизбежно ведет к возрастному ухудшению когнитивных способностей. Многие возраст-ассоциированные состояния, такие как артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), ожирение и др., усугубляются возрастными когнитивными нарушениями

(КН). Хотя предполагается, что связанное с возрастом снижение когнитивных функций может быть потенциально обратимым, тем не менее их природа, точные механизмы формирования остаются неизвестными, что затрудняет разработку эффективных стратегий профилактики и лечения КН.

КН, обусловленные старением мозга, — следствие множественных взаимосвязанных клеточных и молекулярных механизмов, которые могут оказывать синергическое влияние на клиническую манифестацию. Одним из перспективных направлений в изучении КН пожилого возраста стало более глубокое рассмотрение возможных причинно-следственных связей между нейродегенеративной и сосудистой патологией мозга. Такой подход, возможно, изменит традиционные представления о механизмах формирования наиболее частых форм КН.

Сосудистые и нейродегенеративные изменения в процессе старения мозга

Возрастные изменения затрагивают различные системы мозга, в наибольшей степени сосудистую систему, которая ввиду высокой метаболической потребности мозга снабжена рядом структурных и функциональных механизмов. Церебральная микроциркуляция отвечает не только за доставку кислорода и питательных веществ, используемых для метаболизма в головном мозге, но и за вымывание токсичных продуктов, обеспечивая соответствующую ионную среду для нейронального функционирования. В процессе старения существенным изменениям подвергается эндотелий микрососудистого русла. Известно, что старение вызывает не только структурные нарушения микроциркуляции, но и развитие процессов нейрогенного воспаления на фоне изменения секреторного фенотипа эндотелиальных клеток [4]. Микроваскулярная эндотелиальная дисфункция и нарушение биодоступности NO — хорошо известные механизмы расстройства сосудистой регуляции в пожилом возрасте [4]. Кроме того, эндотелиальные клетки являются ключевым компонентом гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), нарушение функционирования которого играет важную роль в развитии нейродегенерации [4, 5].

При старении ухудшается адаптация церебральной ауторегуляции к высокому артериальному давлению (АД) [6], что может приводить к микрососудистым нарушениям и, в том числе микрогеморрагиям [7]. Старение оказывает также прямое влияние на функционирование нейроваскулярной единицы (НВЕ), вызывая глубокое разобщение нервно-сосудистых взаимодействий, что проявляется в нарушении реактивности мозгового кровотока в ответ на изменение синаптической активности. Возрастное нарушение механизмов нейроваскулярной сопряженности в пожилом возрасте связано со снижением высших кортикальных функций, прежде всего познавательных способностей [8]. Глимфатическая система обеспечивает элиминацию параваскулярных отходов в головном мозге, в том числе выведение нейротоксичных белковых скоплений, включая β -амилоидный пептид (А β), а также облегчает транспорт питательных веществ, липидов, гормонов, факторов роста и нейромодуляторов в паренхиме головного мозга. Экспериментальные исследования показывают, что у лабораторных грызунов пожилой возраст ассоциирован с резким снижением клиренса паренхиматозного А β , что указывает на участие этого процесса в патогенезе БА [9].

Фундаментальным механизмом формирования КН при БА является нейрональная дисфункция, в происхождении которой предполагается роль А β , образующегося из белка-предшественника амилоида (APP). Однако не установлено, каким образом эти пептиды влияют на дисфункцию нейронов. При БА отложение А β может происходить как в паренхиме головного мозга, так и внутри и вокруг церебральных кровеносных сосудов, что выявляется у 80–95% пациентов [10]. Церебральная амилоидная ангиопатия (ЦАА) может вызывать окклюзию кровеносных сосудов, микроинфаркты, ишемию, микрогеморрагии и воспалительные изменения. Все эти факторы способны привести к гибели нейронов и прогрессированию БА.

«Перекрытие» факторов риска

БА и цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) имеют ряд общих факторов риска, которые часто встречаются у людей среднего и пожилого возраста. Главными причинами ЦВЗ являются АГ, инсульт и сердечная недостаточность. Эти заболевания во многом взаимосвязаны и имеют общие патогенетические факторы, в частности атеросклероз. Все известные факторы риска атеросклероза были предметом исследований также и при БА, в том числе по данным Фраммингемской шкалы, оценивающей профиль сердечно-сосудистого риска на основе возраста, пола, наличия СД, курения, уровня систолического АД, общего холестерина и липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Значительный сердечно-сосудистый риск был связан с маркерами патологического старения мозга: снижением объема мозга и наличием гиперинтенсивности белого вещества (ГИБВ) мозга при нейровизуализации, а также с ухудшением когнитивных способностей, причем как у лиц с нормальными когнитивными функциями, так и у пациентов с легкими КН [11]. Более того, высокий сердечно-сосудистый риск является надежным предиктором перехода умеренных КН в стадию деменции при БА [12]. Анализ влияния этих факторов риска крайне важен, прежде всего для понимания возможных механизмов «перекрытия» ЦВЗ и БА.

АГ — важнейший фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. Длительно существующая АГ приводит к снижению эластичности преимущественно мелких сосудов, утолщению их стенок и сужению просвета [13]. Эти изменения сопровождаются снижением мозгового кровотока, что является важным этапом в патофизиологии как БА, так и ЦВЗ. Эпидемиологические исследования показали, что АГ — фактор риска развития деменции, но эта связь является весьма сложной [14]. Противоречивые сведения получены о влиянии антигипертензивных препаратов на риск развития БА [15].

В то же время имеются данные о том, что и в пожилом возрасте АГ тесно связана с более высоким риском развития БА. В Bronx Aging Study [16] у участников с диастолическим АД (ДАД) 70 мм рт. ст. вероятность развития БА была в 2 раза выше, чем у пациентов с ДАД 90 мм рт. ст., и этот риск был даже более значительным при устойчиво низком ДАД. Интересно, что для систолического АД (САД) такой взаимосвязи не выявлено, а связь между диастолической гипотензией и БА оказалась достоверной. В отношении сосудистых КН (СКН) такой ассоциации не получено. Объединенный анализ данных Rotterdam Study (n=6668) и Gothenburg H-70 Study (n=317) показал, что при исходной диастолической гипотензии риск БА и СКН был достоверно более высоким и этот риск был выше и у лиц, использующих антигипертензивные препараты [17]. Метаанализ 20 популяционных исследований продемонстрировал, что снижение ДАД в более позднем возрасте может способствовать уменьшению церебральной перфузии, что, в свою очередь, может приводить к увеличению накопления церебрального А β [18]. Наконец, самое масштабное исследование, посвященное связи АД, деменции и антигипертензивной терапии, проведено на основании результатов измерения АД у 2 593 629 лиц без КН в возрасте 40 лет и старше [19]. Подъем САД на 10 мм рт. ст. сопровождался снижением риска деменции на 9,2%. Однако степень риска зависела и от длительности АГ: риск появления деменции уменьшился на 15,8% через 0–5 лет, на

5,8% через 5–10 лет и на 1,6% через 10 лет и более. При этом риск развития БА при АГ был на 4,3% ниже, а при сосудистой деменции – на 7,0% выше [19]. Эти противоречивые данные, по-видимому, связаны с различным характером взаимоотношений БА и АГ в разных возрастных группах и требуют дальнейшего анализа.

Гиперлипидемия – один из важных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Холестерин, поставляемый в виде липопротеинового комплекса, такого как ЛПВП, имеет важное значение для созревания синапсов и поддержания синаптической пластичности. Исследования показали, что липопротеинлиаза (фермент, который расщепляет триглицериды, прежде всего липиды протеинов очень низкой плотности) может быть вовлечена в биологические механизмы как при БА, так и при ЦВЗ посредством взаимодействия с липопротеинами мозга [20]. Аполипопротеин Е играет существенную роль в катаболизме компонентов богатых триглицеридами липопротеинов и в транспорте холестерина. Уровень холестерина влияет на клиренс Аβ и образование нейрофибрилярных клубков, воздействуя на липидные рафты, расположенные на мембранах нейронов. В ранних эпидемиологических исследованиях предполагалось, что статины могут снизить заболеваемость БА на 70% [21]. Однако результаты более поздних крупномасштабных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) показали, что использование статинов не снижает риск БА [22].

СД увеличивает риск возникновения БА [23]. Существует две точки зрения по этому вопросу. Одним из выводов Rotterdam Study явились данные о том, что избыток инсулина или глюкозы при СД 2-го типа может способствовать развитию БА. Другая точка зрения предполагает, что в целом дефицит инсулина в результате либо инсулинорезистентности на ранних стадиях СД 2-го типа, либо его абсолютного дефицита, который возникает при длительном течении этого заболевания, приводит к нарушению способности инсулина выполнять свои функции в мозге, что вызывает развитие БА [23]. С этим связано рождение концепции «сахарного диабета 3-го типа», которая рассматривает общие патофизиологические механизмы БА и СД.

Аэробные упражнения и физическая активность снижают частоту как сердечно-сосудистых заболеваний, так и БА, причем степень этого снижения зависит от уровня физической активности [24].

Длительное курение сигарет, по некоторым данным, является независимым фактором риска развития БА, сердечно-сосудистой патологии и ЦВЗ, причем действие этого фактора имеет дозозависимый эффект [18]. Метаанализ исследований, проведенных в 1990-х и начале 2000-х гг., показал, что у курильщиков по сравнению с некурящими риск развития БА был выше в 1,79 раза, а СКН – в 1,78 раза [25].

Депрессия считается общим фактором риска для БА и сердечно-сосудистых заболеваний [18]. Эти два расстройства могут иметь сходные этиологические факторы. Большое депрессивное расстройство связано с избирательной потерей норадренергических клеток в области голубого пятна и потерей серотонергических нейронов дорсального ядра шва, такие же изменения характерны и для БА. Другим общим патофизиологическим механизмом может быть гипергомоцистеинемия, которая выявляется как при БА, так и при депрессии [18].

«Перекрытие» нейропатологических изменений

Клинико-нейропатологические исследования последних лет показывают, что у лиц пожилого возраста с деменцией наиболее распространенной является сочетанная патология (ЦВЗ и БА), причем это сочетание характерно именно для БА, а не для других форм нейродегенеративных расстройств. Например, среди 4429 диагностированных случаев БА частота ЦВЗ и любой сосудистой патологии составляла 32% у пациентов специализированных клиник памяти и 80% у пациентов, включенных в различные РКИ [26]. Примерно у 20% из них выявлялись лакуны и микроинфаркты. Предполагается, что сосуществование сосудистой и нейродегенеративной патологии, по-видимому, может снижать порог формирования деменции, первично обусловленной нейродегенеративным процессом. В одном из популяционных исследований установлено, что в 38% случаев деменции имелась смешанная патология с наличием как сосудистых, так и альцгеймеровского типа изменений и только в 21–24% обнаружена «чистая БА» [27].

Наиболее распространенными формами сосудистой патологии при БА являются поражения мелких сосудов [26]. Клинико-патологические исследования показывают, что сосудистые заболевания существенно влияют на частоту и тяжесть нейродегенеративного процесса. В долговременном исследовании Religious Order study у пожилых монахинь, у которых на аутопсии выявлялись признаки сочетания БА и инфарктов головного мозга, отмечались более выраженные КН и более высокая распространенность деменции, чем у пациентов без сопутствующей сосудистой патологии [28]. По сравнению с «чистой БА» для достижения порога деменции потребовался меньший вклад нейродегенеративной патологии (т. е. меньшее количество нейрофибрилярных сплетений) при наличии сопутствующих лакунарных инфарктов в подкорковых структурах, включая базальные ганглии, таламус или глубокие отделы белого вещества. Наличие разных форм сосудистой патологии увеличивает вероятность развития деменции при сочетанных заболеваниях почти в 5 раз и характеризуется ее более ранним началом [27].

Хотя четкие нейропатологические критерии для сосудистой деменции окончательно не сформулированы и КН чаще развиваются в результате накопительного эффекта сочетанной патологии, уже понятно, что именно множественные микроинфаркты, лакуны в подкорковых структурах, а не макроинфаркты или патология крупных сосудов, наиболее тесно связаны с КН. Диффузные изменения белого вещества с вовлечением перивентрикулярных и более глубоких областей также часто наблюдаются при сосудистой деменции. Сопутствующие изменения структуры гиппокампа, в том числе склеротические, вносят вклад в эту комплексную патологию, а также в прогрессирование БА [26].

На связь с сосудистой патологией мозга указывают исследования форм БА с ранним и поздним началом [29]. В работе Y. Iturria-Medina и соавт. [30] (1171 клинически здоровый участник и пациенты с поздним началом БА) показано, что изменения мозгового кровотока были наиболее ранним маркером последующего развития БА. Анализ пациентов с ранним началом БА также убедительно продемонстрировал связь между БА и сосудистой патологией. Ассоциированные с ранним дебютом БА мутации обнаруживаются в APP, из которого происходит пептид Аβ, или в γ-секретазе, которая

обеспечивает выделение А β из APP. Сравнение носителей этих мутаций и лиц без таковых показывает, что наиболее ранними являются изменения уровня А β , которые начинаются приблизительно за 30 лет до появления первых симптомов БА, затем возникает ГИБВ, обнаруживаемая при нейровизуализации мозга. У носителей этой мутации ГИБВ появлялась за 6,6 года до клинического дебюта заболевания [31]. ГИБВ – один из важных маркеров ЦВЗ с поражением мелких сосудов [32], в том числе ишемического и геморрагического инсульта, микрокровоизлияний, а также хронической гипоперфузии мозга и увеличения проницаемости ГЭБ, в результате которого происходит утечка жидкости в окружающие ткани мозга. Примечательно, что эти изменения являются более надежными предикторами клинического исхода БА, чем такие хорошо известные маркеры, как объем гиппокампа и кортикальная атрофия [33]. Представленные данные убедительно доказывают, что сосудистая дисфункция является не только сопутствующей БА патологией, но и, вероятнее всего, связана с ней причинно-следственными отношениями.

Патогенетические основы сосуществования БА и ЦВЗ и возможности коррекции этих заболеваний

И ЦВЗ, и БА характеризуются медленно прогрессирующим снижением когнитивных функций, но до конца непонятно, каким образом взаимодействуют эти две формы нейропатологии. Возможно независимое влияние этих двух заболеваний на формирование когнитивного дефицита. Однако есть множество данных, указывающих на общие патологические механизмы БА и ЦВЗ.

Снижение мозгового кровотока характерно для формирования СКН, но также наблюдается и у пациентов с БА [34]. Предполагается, что длительно существующее снижение мозгового кровотока приводит к возникновению участков гипоперфузии и микрососудистых повреждений, способствуя агрегации продуктов крови, развитию эндотелиальной дисфункции и нарушению клиренса А β . Другим фактором, который может способствовать уменьшению регионального мозгового кровотока, является снижение синтеза эндотелиального NO, которое наблюдается при БА [34].

Аномальная агрегация белка А β часто происходит в непосредственной близости от микроциркуляторного русла головного мозга. Белок А β проникает в стенки сосуда, нарушает функции ГЭБ. Отложение белка А β в стенках сосудов головного мозга также приводит к возникновению ЦАА, увеличивая риск кровоизлияния в мозг. Вероятность повторных геморрагических инсультов, а также ишемических событий, вызванных стенозом сосудистой стенки и олигемией, возрастает по мере накопления А β как при ЦАА, так и при БА. Этот патологический каскад приводит к атрофии медиальной височной доли, снижению когнитивных функций и прогрессирующей атрофии головного мозга [35].

НВЕ – важный структурно-функциональный компонент ЦНС, который играет фундаментальную роль при широком спектре заболеваний, являющихся причиной КН. Нейронная активность требует постоянного и регулируемого кровотока, который осуществляется с помощью различных сигнальных молекул (ионов, арахидоновой кислоты, метаболитов NO, аденозина, нейротрансмиттеров и нейропептидов) [5]. Мозговые микрососуды образуют физиче-

скую основу ГЭБ, который обычно препятствует проникновению макромолекул, таких как нейроактивные пептиды и белки, в мозг. При БА дисфункция НВЕ может вызывать нарушение его проницаемости.

Изменения проницаемости ГЭБ закономерно приводят к ионному дисбалансу и накоплению токсичных продуктов метаболизма, а следствием этого являются синаптическая, нейрональная дисфункция, нарушение транспорта глюкозы и скорости метаболизма. Накопление А β может способствовать изменению проницаемости ГЭБ и одновременно активации микроглии и развитию воспалительных реакций [36].

Холинергический дефект, при котором наблюдается уменьшение количества никотиновых ацетилхолиновых рецепторов и холинергических нейронов в базальном переднем мозге (особенно в базальном ядре Мейнерта), является основой «холинергической гипотезы» – старейшей модели нейробиологической дисфункции при БА [37]. По-видимому, подавление центральной холинергической нейротрансмиссии – одно из самых ранних нейропатологических изменений на доклинической стадии БА. Предполагают, что агрегация амилоидных бляшек в неокортексе, который является частью центральной холинергической системы, напрямую связана с прогрессированием КН, а также с более высоким потреблением кислорода в состоянии покоя, с одной стороны, и со снижением холинергической иннервации корковых кровеносных сосудов – с другой, что ведет к развитию микроваскулярной патологии, которая выявляется у большинства пациентов с БА [20].

Понимание сложных патофизиологических механизмов сопряженности сосудистых и нейродегенеративных нарушений при КН предполагает использование различных терапевтических подходов для их коррекции. Прежде всего представляют интерес лекарственные средства с множественными механизмами действия и одновременно установленной клинической эффективностью при различных по этиологии КН.

Винпоцетин (Кавинтон®) – (3 α , 16 α)-эбурнамин-14-карбоновой кислоты этиловый эфир – синтетическое производное алкалоида барвинка. Винпоцетин широко используется во многих странах для лечения состояний после инсульта, неврологических нарушений и КН при ЦВЗ и др. [38]. Значимых побочных эффектов и токсичности препарата при использовании в терапевтических дозах не зарегистрировано, считается, что он безопасен при длительном применении [39]. В последние годы получено много новых данных об эффектах и механизмах действия винпоцетина при различных заболеваниях [38].

Химическая структура, фармакокинетика, метаболизм и распределение в винпоцетина в организме хорошо изучены [40]. Винпоцетин может проходить через ГЭБ при пероральном или внутривенном введении. В многочисленных экспериментальных работах исследованы множественные механизмы действия препарата. Показаны его протективные свойства после ишемического повреждения мозга [38], а также эффективность при нейродегенеративных заболеваниях, таких как болезнь Паркинсона, болезнь Гентингтона и БА [38].

Положительное влияние винпоцетина при ЦВЗ связывают с несколькими механизмами действия. Винпоцетин улучшает мозговое кровообращение, оказывая сосудорасширяющее действие и усиливая церебральный метаболизм

посредством увеличения поглощения кислорода и глюкозы и повышения выработки нейрональной АТФ [40]. В культуре нейрональных клеток было показано, что винпоцетин действует как антиоксидант и предотвращает нейротоксическое увеличение уровня внутриклеточного Ca^{2+} и Na^{2+} [40]. Это в совокупности определяет нейропротективные свойства препарата.

Одними из наиболее ранних идентифицированных эффектов винпоцетина были блокирование фосфодиэстеразы и увеличение концентрации циклического гуанозинмонофосфата, что может оказывать влияние на многие медиаторные системы: холинергические, адренергические, серотонинергические и определять его ноотропные свойства. Увеличение пула циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) обуславливает релаксацию миофибрилл, расширение кровеносных сосудов и увеличение объемной скорости кровотока в ишемизированных тканях. Кроме того, повышение содержания цАМФ в тромбоцитах сопровождается снижением их агрегации. Помимо вазодилатации, в недавних исследованиях выявлены новые свойства винпоцетина, позволяющие использовать его при хронических сосудистых заболеваниях, связанных с ремоделированием сосудистой структуры. Так, Y. Cai и соавт. [41] установили, что винпоцетин в значительной степени уменьшает утолщение стенки сосуда и развитие неоинтимальных образований в сонных артериях после их лигирования и заметно подавляет спонтанное ремоделирование эксплантов подкожной вены человека в культуре *ex vivo*. Винпоцетин ослабляет неоинтимальную гиперплазию сонной артерии и сосудистый тромбоз после повреждения сосудов, а также эффекты атеросклеротического поражения сосудов [41]. Таким образом, винпоцетин может представлять собой перспективное лекарственное средство для терапии состояний, ассоциированных с атеросклеротическим поражением сосудов.

Исследования последних лет позволили выявить уникальные противовоспалительные свойства винпоцетина [38]. Препарат является ингибитором киназы IкВ, которая играет важную роль в опосредовании клеточных воспалительных реакций и экспрессии разнообразных провоспалительных медиаторов, включая цитокины, хемокины и молекулы адгезии. Что еще более важно, о противовоспалительном действии винпоцетина свидетельствуют результаты многоцентрового исследования, в котором приняли участие 60 пациентов с инсультом: у получавших винпоцетин наблюдалось лучшее восстановление неврологической функции, что коррелировало с более низким уровнем активации провоспалительных медиаторов [42].

Таким образом, винпоцетин является агентом с множественным механизмом действия на различные процессы. Такие его свойства, как вазодилатация, антиоксидантное, противовоспалительное, антитромботическое и сосудистое

антимоделирующее действие, могут оказывать синергический эффект, что обеспечивает значительное преимущество этого препарата при многофакторных цереброваскулярных и сердечно-сосудистых заболеваниях. Эффективность винпоцетина при широком спектре патологических состояний может объясняться тем, что многие хронические, связанные с возрастом заболевания имеют общие факторы риска и перекрывающиеся патофизиологические механизмы, которые могут служить фармакологическими мишенями для винпоцетина.

Заключение

ЦВЗ и БА – самые частые причины КН в пожилом возрасте. Однако между этими патологическими расстройствами гораздо больше общего, чем только их связь со старением. Возникает вопрос: являются ли БА и сосудистая дисфункция самостоятельными процессами или между ними есть причинно-следственная связь?

Можно предположить, что БА и ЦВЗ вносят независимый вклад в формирование деменций в пожилом возрасте и тяжесть КН является результатом влияния двух отдельных форм патологии. Но не исключено, что один процесс усиливает и ускоряет развитие другого. Накоплено достаточно данных, чтобы рассматривать модель синергического действия сосудистых и нейродегенеративных процессов как основную гипотезу на ранних стадиях заболевания [24]. Существуют доказательства того, что цереброваскулярная патология способна ускорить прогрессирование БА, начиная с доклинической стадии [3]. Возможно, что как аддитивные, так и синергические процессы влияют на снижение когнитивных функций на разных стадиях этих патологических процессов. По-видимому, на поздних стадиях заболевания доминирует взаимное аддитивное влияние сосудистых и нейродегенеративных процессов, что на клиническом уровне характеризуется быстрым темпом прогрессирования когнитивного дефицита. С практической точки зрения оправданным является эффективный контроль сосудистых факторов риска, что позволит отдалить манифестацию БА. Согласно заключению экспертов (World Dementia Council), «регулярная физическая активность и лечение сердечно-сосудистых факторов риска (СД, ожирение, курение и АГ) способствуют снижению риска КН и могут уменьшить риск деменции» [24, 25, 35]. Более того, использование некоторых препаратов для лечения ЦВЗ, например блокаторов рецепторов ангиотензина и диуретиков, может снизить накопление Аβ [24].

В настоящее время поиск фармакологических методов коррекции КН продолжается, и предварительные результаты указывают на то, что сложная многофакторная природа этих нарушений требует воздействия одновременно на их множественные факторы риска и механизмы развития на самых ранних стадиях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Oeppen J, Vaupel JW. Broken limits to life expectancy. *Science*. 2002 May 10;296(5570):1029–31.
2. Hebert LE, Weuve J, Scherr PA, Evans DA. Alzheimer disease in the United States (2010–2050) estimated using the 2010 census. *Neurology*. 2013 May 7;80(19):1778–83. doi: 10.1212/WNL.0b013e31828726f5. Epub 2013 Feb 6.
3. van Norden AGW, van Dijk EJ, de Laat KF, et al. Dementia: Alzheimer pathology and vascular factors: From mutually exclusive to interaction. *Biochim Biophys Acta*. 2012 Mar;1822(3):340–9. doi: 10.1016/j.bbadis.2011.07.003. Epub 2011 Jul 14.
4. Ungvari Z, Kaley G, de Cabo R, et al. Mechanisms of vascular aging: new perspectives. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2010 Oct; 65(10):1028–41. doi: 10.1093/gerona/qlq113. Epub 2010 Jun 24.
5. Snyder HM, Corriveau RA, Craft S, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia including Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2015 Jun;11(6):710–7. doi: 10.1016/j.jalz.2014.10.008. Epub 2014 Dec 12.

6. Toth P, Tucek Z, Sosnowska D, et al. Age-related autoregulatory dysfunction and cerebrovascular injury in mice with angiotensin II-induced hypertension. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2013 Nov;33(11):1732-42. doi: 10.1038/jcbfm.2013.143. Epub 2013 Aug 14.
7. Deak F, Freeman WM, Ungvari Z, et al. Recent Developments in Understanding Brain Aging: Implications for Alzheimer's Disease and Vascular Cognitive Impairment. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2016 Jan;71(1):13-20. doi: 10.1093/gerona/gle206. Epub 2015 Nov 20.
8. Sorond FA, Kiely DK, Galica A, et al. Neurovascular coupling is impaired in slow walkers: the MOBILIZE Boston Study. *Ann Neurol.* 2011 Aug;70(2):213-20. doi: 10.1002/ana.22433. Epub 2011 Jun 14.
9. Kress BT, Iliff JJ, Xia M, et al. Impairment of paravascular clearance pathways in the aging brain. *Ann Neurol.* 2014 Dec;76(6):845-61. doi: 10.1002/ana.24271. Epub 2014 Sep 26.
10. Vinters HV. Emerging concepts in Alzheimer's disease. *Annu Rev Pathol.* 2015;10:291-319. doi: 10.1146/annurev-pathol-020712-163927. Epub 2014 Oct 29.
11. Jefferson AL, Hohman TJ, Liu D, et al. Adverse vascular risk is related to cognitive decline in older adults. *J Alzheimers Dis.* 2015;44(4):1361-73. doi: 10.3233/JAD-141812.
12. Viticchi G, Falsetti L, Buratti L, et al. Framingham risk score can predict cognitive decline progression in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2015 Nov;36(11):2940-2945. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2015.07.023. Epub 2015 Jul 26.
13. Остроумова ТМ, Парфенов ВВ, Остроумова ОД. Артериальная гипертензия и когнитивные нарушения: взгляд с позиций доказательной медицины. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(4):70-6. [Ostroumova TM, Parfenov VV, Ostroumova OD. Hypertension and cognitive impairment: the standpoint of evidence-based medicine. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2017;9(4):70-6. (In Russ.).] doi: 10.14412/2074-2711-2017-4-70-76
14. Power MC, Weuve J, Gagne JJ, et al. The association between blood pressure and incident Alzheimer disease: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiology.* 2011 Sep;22(5):646-59. doi: 10.1097/EDE.0b013e31822708b5.
15. Xu G, Bai F, Lin X, et al. Association between Antihypertensive Drug Use and the Incidence of Cognitive Decline and Dementia: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Biomed Res Int.* 2017;2017:4368474. doi: 10.1155/2017/4368474. Epub 2017 Sep 28.
16. Verghese J, Lipton RB, Katz MJ, et al. Leisure Activities and the Risk of Dementia in the Elderly. *N Engl J Med.* 2003 Jun 19;348(25):2508-16.
17. Ruitenberg A, Skoog I, Ott A, et al. Blood pressure and risk of dementia: results from the rotterdam study and the Gothenburg H-70 Study. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2001 Jan-Feb;12(1):33-9.
18. Kennelly SP, Lawlor BA, Kenny RA. Blood pressure and dementia - a comprehensive review. *Ther Adv Neurol Disord.* 2009 Jul;2(4):241-60. doi: 10.1177/1756285609103483.
19. Gregson J, Qizilbash N, Iwagami M, et al. Blood pressure and risk of dementia and its subtypes: a historical cohort study with long-term follow-up in 2.6 million people. *Eur J Neurol.* 2019 Jun 24. doi: 10.1111/ene.14030. [Epub ahead of print].
20. Santos CY, Snyder PJ, Wu WC, et al. Pathophysiologic relationship between Alzheimer's disease, cerebrovascular disease, and cardiovascular risk: A review and synthesis. *Alzheimers Dement (Amst).* 2017 Feb 9;7:69-87. doi: 10.1016/j.dadm.2017.01.005. eCollection 2017.
21. Li G, Larson EB, Sonnen JA, et al. Statin therapy is associated with reduced neuropathologic changes in Alzheimer's disease. *Neurology.* 2007 Aug 28;69(9):878-85.
22. Feldman HH, Doody RS, Kivipelto M, et al. Randomized controlled trial of atorvastatin in mild to moderate Alzheimer disease: LEADe. *Neurology.* 2010 Mar 23;74(12):956-64. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181d6476a. Epub 2010 Mar 3.
23. Schilling MA. Unraveling Alzheimer's: Making Sense of the Relationship between Diabetes and Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2016;51(4):961-77. doi: 10.3233/JAD-150980.
24. Groot C, Hooghiemstra AM, Raijmakers PG, et al. The effect of physical activity on cognitive function in patients with dementia: A meta-analysis of randomized control trials. *Ageing Res Rev.* 2016 Jan;25:13-23. doi: 10.1016/j.arr.2015.11.005. Epub 2015 Nov 28.
25. Anstey KJ, von Sanden C, Salim A, O'Kearney R. Smoking as a risk factor for dementia and cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Epidemiol.* 2007 Aug 15;166(4):367-78. Epub 2007 Jun 14.
26. Kalaria RN. Neuropathological diagnosis of vascular cognitive impairment and vascular dementia with implications for Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol.* 2016 May;131(5):659-85. doi: 10.1007/s00401-016-1571-z. Epub 2016 Apr 9.
27. Schneider JA, Arvanitakis Z, Bang W, Bennett DA. Mixed brain pathologies account for most dementia cases in community-dwelling older persons. *Neurology.* 2007 Dec 11;69(24):2197-204. Epub 2007 Jun 13.
28. Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, et al. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The Nun Study. *JAMA.* 1997 Mar 12;277(10):813-7.
29. Табеева ГР. Смешанная деменция: роль цереброваскулярной патологии. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Косакова. 2018; (9):98-103. [Tabeeva GR. Mixed dementia: the role of cerebrovascular pathology. *Zhurnal neurologii i psikhiatrii im. S. S. Kosakova.* 2018; (9):98-103. (In Russ.).]
30. Iturria-Medina Y, Sotero RC, Toussaint PJ, et al; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Early role of vascular dysregulation on late-onset Alzheimer's disease based on multifactorial data-driven analysis. *Nat Commun.* 2016 Jun 21;7:11934. doi: 10.1038/ncomms11934.
31. Bertram L, Lill CM, Tanzi RE. The genetics of Alzheimer disease: back to the future. *Neuron.* 2010 Oct 21;68(2):270-81. doi: 10.1016/j.neuron.2010.10.013.
32. Strickland S. Blood will out: vascular contributions to Alzheimer's disease. *J Clin Invest.* 2018 Feb 1;128(2):556-563. doi: 10.1172/JCI97509. Epub 2018 Feb 1.
33. Lindemer ER, Salat DH, Smith EE, et al. White matter signal abnormality quality differentiates mild cognitive impairment that converts to Alzheimer's disease from nonconverters. *Neurobiol Aging.* 2015 Sep;36(9):2447-57. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2015.05.011. Epub 2015 May 28.
34. Berman SE, Rivera-Rivera LA, Clark LR, et al. Intracranial arterial 4D-flow is associated with metrics of brain health and Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (Amst).* 2015 Dec 1;1(4):420-428.
35. Kalaria RN, Akinyemi R, Ihara M. Does vascular pathology contribute to Alzheimer changes? *J Neurol Sci.* 2012 Nov 15;322(1-2):141-7. doi: 10.1016/j.jns.2012.07.032. Epub 2012 Aug 11.
36. Hartz AM, Bauer B, Soldner EL, et al. Amyloid-beta contributes to blood-brain barrier leakage in transgenic human amyloid precursor protein mice and in humans with cerebral amyloid angiopathy. *Stroke.* 2012 Feb;43(2):514-23. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.627562. Epub 2011 Nov 23.
37. Davies P, Maloney AJ. Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease. *Lancet.* 1976 Dec 25;2(8000):1403.
38. Zhang YS, Li JD, Yan C. An update on vinpocetine: New discoveries and clinical implications. *Eur J Pharmacol.* 2018 Jan 15;819:30-34. doi: 10.1016/j.ejphar.2017.11.041. Epub 2017 Nov 26.
39. Афанасьев ВВ, Румянцева СА. Механизмы действия и особенности клинического применения кавинтона. Клиническая фармакология. 2010;(2):13-6. [Afanas'ev VV, Rumyantseva SA. Mechanisms of action and clinical application of Cavinton. *Klinicheskaya farmakologiya.* 2010;(2):13-6. (In Russ.).]
40. Bonoczk P, Gulyas B, Adam-Vizi V, et al. Role of sodium channel inhibition in neuroprotection: effect of vinpocetine. *Brain Res Bull.* 2000 Oct;53(3):245-54.
41. Cai Y, Knight WE, Guo S, et al. Vinpocetine suppresses pathological vascular remodeling by inhibiting vascular smooth muscle cell proliferation and migration. *J Pharmacol Exp Ther.* 2012 Nov;343(2):479-88. doi: 10.1124/jpet.112.195446. Epub 2012 Aug 22.
42. Zhang F, Yan C, Wei C, et al. Vinpocetine Inhibits NF-kappaB-Dependent Inflammation in Acute Ischemic Stroke Patients. *Transl Stroke Res.* 2018 Apr;9(2):174-184. doi: 10.1007/s12975-017-0549-z. Epub 2017 Jul 9.

Поступила 3.09.2019

Публикация статьи поддержана ОАО «Гедеон Рихтер Фарма». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.