

Р.В. Свістільнік, к.м.н., доцент кафедри неврології та нейрохірургії факультету післядипломної освіти Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця; **Л.В. Степанюк**, лікар-невролог, завідувачка Інсультного центру та реабілітації КНП «Хмельницька обласна лікарня» ХОР, м. Хмельницький

Церебральна хвороба дрібних судин: механізми виникнення, клінічні прояви, діагностика та ведення пацієнтів



Р.В. Свістільнік

Церебральна хвороба дрібних судин (ЦХДС) — це багатогранний цереброваскулярний синдром, який складається із чітких клінічних, невропатологічних та нейровізуалізаційних знахідок. ЦХДС уражає судини головного мозку малого калібру, в т. ч. артеріоли, капіляри, венули, що спричиняє гостре і хронічне (часто прогресувальне) ушкодження білої та сірої речовини головного мозку [40].

ЦХДС характеризується захворюванням дрібних перфорантних артерій, які визначаються як судини діаметром <50 μm і всі судини всередині паренхіми мозку + судини діаметром <500 μm у лептоменінгеальному просторі [16]. Дрібні судини відіграють важливу роль у підтримці перфузії церебральної тканини, нервів (*vasa nervorum*) і власної судинної мережі (*vasa vasorum*). Водночас малі судини допомагають підтримувати метаболічний попит структур, які вони постачають, а також є основою взаємодії з центральною нервовою системою (ЦНС) через гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) [40].

Епідеміологічні дані

ЦХДС – найпоширеніше хронічне та прогресувальне судинне захворювання, що здебільшого відповідає за випадки інсульту, порушення ходи, депресію, когнітивні порушення, деменцію в людей похилого віку. ЦХДС є причиною ≈25% ішемічних інсультів і 45% випадків розвитку деменції. Це найпоширеніша випадкова знахідка при скануванні головного мозку [3].

Рівень поширеності гіперінтенсивності білої речовини пов'язаний з віком, зростає від 50 до 95% в осіб віком від 45 до 80 років. Рівень поширеності церебральних мікрокровоотеч становить 24% та поступово зростає з віком від 17,8% у людей віком 60-69 років до 38,3% в осіб віком >80 років. Когнітивна дисфункція, спричинена ЦХДС, становить 36-67% усіх судинних деменцій [37]. ЦХДС зумовлює кожен четвертий лакунарний інсульт [23].

Підвищення обізнаності про захворювання дрібних судин головного мозку як модифікованого фактора ризику може мати потенціал для зниження його неврологічних ускладнень та смертності серед різних груп населення всього світу [40].

Етіопатогенез захворювання

Етіопатогенез ЦХДС включає декілька механізмів. Патологічні процеси, пов'язані з гіпертонічною хворобою та старінням, у судинній стінці спричиняють розвиток ліпогіалінозу і фіброгіалінозу із проліферацією сполучнотканинних волокон, розширенням периваскулярних просторів, що зумовлює втрату еластичності судин. Окрім того, виникає дисфункція ендотелію судин через порушення ГЕБ. Ці зміни спричиняють гіперперфузію або порушення судинного кровотоку, зміну авторегуляції та порушення проникності судинної стінки [3]. Отже, порушується авторегуляція в залучених дрібних судинах, що зумовлює зниження мозкового кровотоку та хронічну церебральну гіперперфузію

(рис. 1). Оклюзія просвіту артерій спричиняє гостру ішемію, викликаючи лакунарні інсульти [23]. Більшість випадків інсультів є ішемічними (81-89%), а не геморагічними (11-19%) [3, 27], тоді як критичний стеноз і гіперперфузія із залученням декількох дрібних артеріол у глибокій білій речовині зумовлюють неповну ішемію, яка візуалізується як гіперінтенсивність білої речовини на нейровізуалізації (лейкоареоз).

Два патофізіологічні шляхи часто можуть перекриватися, тому лакуни й ураження білої речовини часто співіснують в одного і того самого пацієнта [27].

Основні патогенетичні механізми виникнення ЦХДС представлено на рисунку 2.

Біла речовина є найуразливішою ділянкою гіпоксії/гіперперфузії унаслідок ефекту водорозділу, що сприяє розвитку лейкоареозу. Лейкоареоз виникає унаслідок порушення роботи дрібних кровоносних судин, розпаду ГЕБ, розвитку мікроінфарктів у білій речовині, гліальної активації, втрати олігодендроцитів, а також демієлінізації, спричиненої хронічною дифузною гіперперфузією або зниженням церебрального кровотоку [27].

Старіння імунної системи та запальна відповідь із залученням цереброваскулярної системи також складають основу цього захворювання. Імунодефіцит виникає через погіршення роботи імунних органів, спричинене клітинним старінням, яке завдає літнім людям більшої уразливості. Кореляція між старінням імунної системи та хронічним тліючим запаленням є фундаментальною щодо патогенезу вікової ЦХДС. Вироблення медіаторів запалення, спричинене запаленням, сприяє старінню клітин і зниженню адаптивної імунної відповіді. І навпаки, виснаження адаптивних імунних механізмів сприяє стимуляції вродженої імунної системи та виробленню медіаторів запалення, що зумовлює хронічне запалення з його відповідними наслідками [7].

Класифікація ЦХДС

Двома найпоширенішими патологіями, що лежать в основі ЦХДС, є артеріосклероз, спричинений старінням, гіпертонією, іншими судинними факторами ризику, та церебральна амілоїдна ангіопатія (ЦАА), зумовлена відкладенням β-амілоїду в судинах. Інші (рідкі) причини ЦХДС включають моногенні захворювання, як-от церебральна автосомно-домінантна артеріопатія з підкірковими інфарктами та лейкоенцефалопатією (CADASIL), венозні колагенози (ВК), пострадіаційну ангіопатію [30].

Європейська експертна група класифікує ЦХДС (за етіологією) на 6 основних типів:

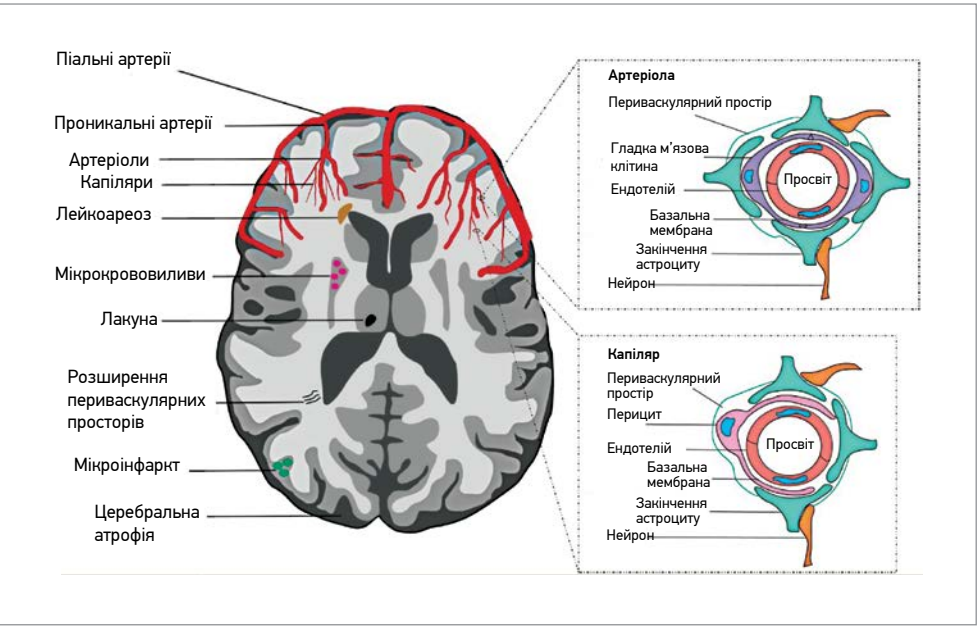


Рис. 1. Мережі дрібних судин головного мозку, в т. ч. піальні та проникальні артерії, артеріоли, капіляри. Маркерами нейровізуалізації ЦХДС на МРТ є лейкоареоз, церебральні мікрокрововиливи, лакуни, розширені периваскулярні простори, мікроінфаркти, церебральна атрофія (модифіковано згідно з Yang Q. et al., 2022) [51]

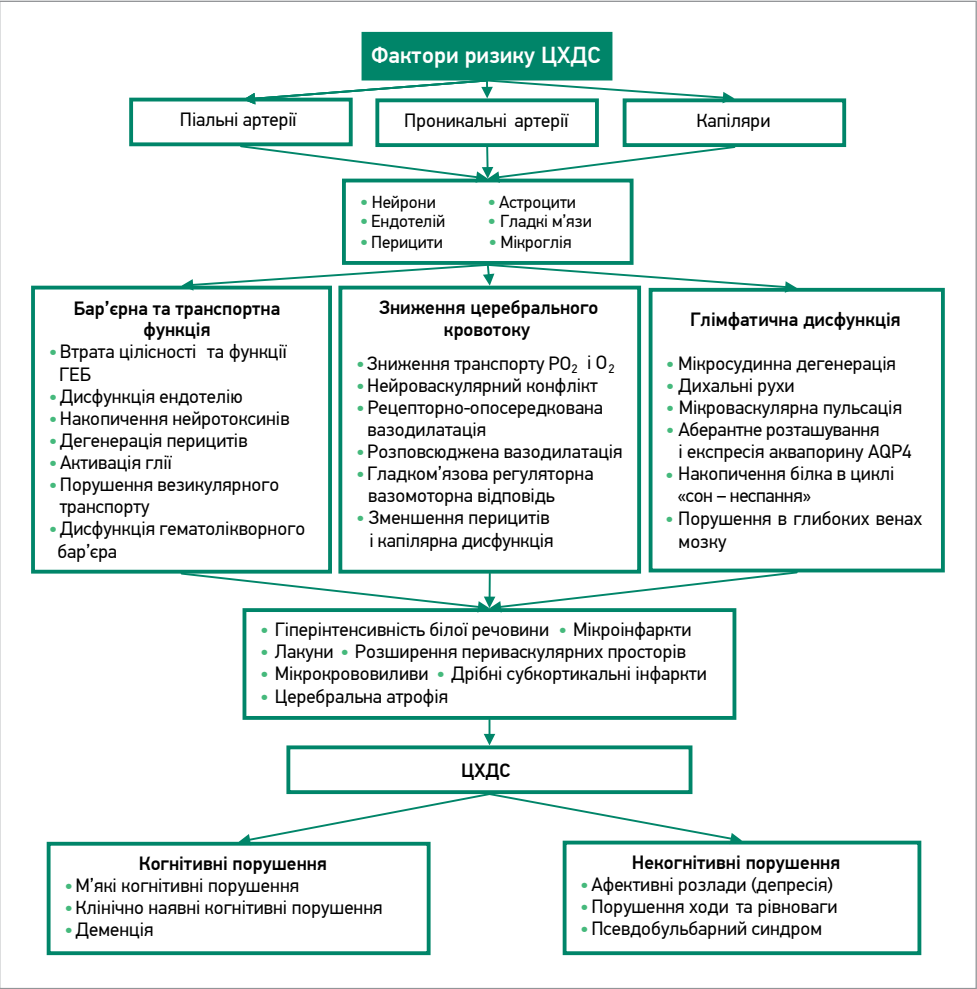


Рис. 2. Узагальнення потенційних механізмів патогенезу мікроциркуляторних порушень, асоційованих із ЦХДС (модифіковано згідно з Yang Q. et al., 2022) [51]

- тип 1 – артеріосклероз (або пов'язана з віком і судинними факторами ризику ЦХДС);
- тип 2 – ЦАА (спорадична, спадкова);
- тип 3 – спадкова чи генетична ЦХДС: відмінна від ЦАА, наприклад, CADASIL, CARASIL, MELAS, хвороба Фабрі (ХФ), ЦХДС через мутації COL4A1 тощо;
- тип 4 – запальна й імуноопосередкована ЦХДС: системний церебральний

васкуліт, який виникає на тлі гранулематозу Вегенера, синдрому Черджа – Стросса, пурпури Шенлейна – Геноха, синдрому Шегрена, а також інфекційний васкуліт ЦНС;

- тип 5 – ВК;
- тип 6 – інші ЦХДС (наприклад, пострадіаційна ангіопатія та неамілоїдна дегенерація мікросудин за хвороби Альцгеймера) [16, 27].

Продовження на стор. 31.

Р.В. Свістільнік, к.м.н., доцент кафедри неврології та нейрохірургії факультету післядипломної освіти Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця;
Л.В. Степанюк, лікар-невролог, завідувачка Інсультного центру та реабілітації КНП «Хмельницька обласна лікарня» ХОР, м. Хмельницький

Церебральна хвороба грібних судин: механізми виникнення, клінічні прояви, діагностика та ведення пацієнтів

Продовження. Початок на стор. 25.

Клініка

ЦХДС залишається клінічно мовчазною патологією протягом тривалого часу та не впливає на стан хворих, проявляючись у разі випадково виявлених змін на МРТ [3].

Розташування, ступінь і кількість уражень є вирішальними факторами наявності чи тяжкості стану пацієнта із симптомами ЦХДС [37].

Клінічні прояви ЦХДС відрізняються залежно від причини захворювання, а також ділянки головного мозку, яка постраждала. В пацієнтів можуть з'явитися раптові симптоми інсульту, прогресувальне когнітивне погіршення, деменція, порушення ходи, дисфункції сфінктера та психічні розлади у вигляді апатії, лабільності настрою, депресії, тривоги. Серед інших клінічних проявів можуть спостерігатися розлади сну, запаморочення, шум у вухах. В окремих хворих можуть виявлятися порушення сечовипускання у вигляді ніктурії, нетримання сечі, часте сечовипускання й імперативні позиви. Порушення ходи, що характеризується порушенням локомоції, рівноваги з уповільненням ходи, є ще одним поширеним проявом ЦХДС. Ураження білої речовини (лейкоареоз) і лакунарні інфаркти незалежно пов'язані з декількома параметрами ходи, включаючи зменшення швидкості ходи, коротшу довжину кроку, зменшення темпу ходи [27, 30].

За класифікацією Oxfordshire Community Stroke Project, лакунарний інсульт перебігає у формі 1 із 5 синдромів (табл. 1). У більшості випадків (≈50-70%) він розпочинається як чистий моторний інсульт – ізольований, руховий парез. Інші клінічні прояви: чистий сенсорний інсульт, сенсомоторний інсульт, атактичний геміпарез і синдром дизартрії – незграбної руки [3].

Таблиця 1. Синдроми лакунарного інсульту (модифіковано згідно з Rost N.S. і Etherton M., 2018) [40]		
Синдром	Клінічні прояви	Нейроанатомічна локалізація
Чистий моторний інсульт	Контралатеральний геміпарез, немає сенсорних порушень	Кортикоспінальний тракт: основа мосту, задня ніжка внутрішньої капсули, променистий вінець
Чистий сенсорний інсульт	Контралатеральні сенсорні порушення, немає моторних порушень	Вентральне задньолатеральне ядро таламусу
Змішаний сенсомоторний інсульт	Контралатеральний геміпарез і гемісенсорні порушення	Таламокапсулярна
Синдром дизартрії – незграбної руки	Дизартрія, контралатеральна слабкість руки	Основа мосту, коліно внутрішньої капсули
Атактичний геміпарез	Контралатеральний геміпарез, атаксія контралатеральної руки та ноги	Основа мосту, внутрішня капсула

Ушкодження білої речовини головного мозку зумовлює екстрапірамідний синдром із домінуванням порушення пози та ходи, раннє і симетричне залучення нижніх кінцівок, легке тремтіння кінцівок, псевдобульбарний синдром, дисфункцію сфінктерів, а також симптоми депресії [3].

Асоційовані захворювання із ЦХДС виначають із церебральним, а також нецеребральним компонентом. Захворювання із церебральним компонентом включають хворобу Альцгеймера та Паркінсона, які мають тісний зв'язок із ЦХДС. Захворювання з нецеребральним компонентом включають субклінічний гіпотиреоз, вірусний гепатит С та оклюзію гілок артерії сітківки, які мають прямий чи опосередкований зв'язок із патологією

Таблиця 2. Терміни, визначення та особливості патології для ключових нейровізуалізаційних маркерів ЦХДС [3, 27]	
Маркер візуалізації	Опис (рекомендація STRIVE)
Нещодавні невеликі підкіркові інфаркти	Нещодавні невеликі підкіркові інфаркти від гострої тяжкої ішемії однієї перфорантної артерії являють собою ураження, що виникають протягом декількох попередніх тижнів із нейровізуалізаційними ознаками чи клінічними симптомами нещодавно перенесеного інфаркту. Інфаркти розцінюються як круглі або овоїдні ураження <20 мм у діаметрі в білій речовині, базальних гангліях чи стовбурі мозку. Вони гіперінтенсивні на DWI, FLAIR/зображенні T2, гіпоінтенсивні в послідовності T1
Гіперінтенсивність білої речовини	Гіперінтенсивні в послідовностях T2, FLAIR і GRE-T2 (gradient-echo T2); ізоінтенсивні в DWI; гіпоінтенсивні в T1. Відмінність сигналу від ліквору. Утворення низької щільності на КТ. Ураження підкіркової сірої речовини та стовбура мозку не входять до цієї категорії
Лакуни	Округла чи яйцеподібна, підкіркова, заповнена рідиною, порожнина діаметром від 3 до 15 мм, оточена гіперінтенсивним обідком. Сигнал схожий на ліквор. Вони узгоджуються з попереднім гострим малим підкірковим інфарктом або крововиливом на території однієї перфорантної артерії. Локалізуються в базальних гангліях, внутрішній капсулі, таламусі, семіовальному центрі, стовбурі мозку; є ізоінтенсивними в послідовності DWI, гіпоінтенсивними – в FLAIR і T1, гіперінтенсивними – в послідовності T2
Периваскулярний простір	Заповнені рідиною простори, що відповідають типовому курсу судини, коли вона проходить через сіру чи білу речовину. Зазвичай діаметр є <3 мм. Інтенсивність сигналу схожа на ліквор. Виглядають лінійними, якщо зображення є паралельним курсу судини, круглими чи овальними, якщо зображення є перпендикулярним курсу судини. Ураження гіперінтенсивні в послідовності T2, гіпоінтенсивні – у FLAIR і T1, ізоінтенсивні – у GRE-T2
Церебральні мікрокрововиливи	Маленькі, круглі чи яйцеподібні (зазвичай 2-5 мм у діаметрі, але іноді можуть бути до 10 мм) зони відсутності сигналу, спричинені периваскулярними накопиченнями відкладень гемосидерину, що спостерігається на T2-зваженому зображенні МРТ. Зазвичай не спостерігаються на КТ. Ураження найкраще видно в градієнтного-хвосту T2 (гіпоінтенсні ураження); в послідовностях T2, T1 і FLAIR вони ізоінтенсивні. Найчастіше розташовані в кірково-підкірковій частині та глибокій сірій або білій речовині півкуль мозку, стовбура, мозочка
Атрофія мозку	Зменшення об'єму мозку, не пов'язане з конкретним макроскопічним вогнищевим ушкодженням, як-от травма чи інфаркт на зображенні

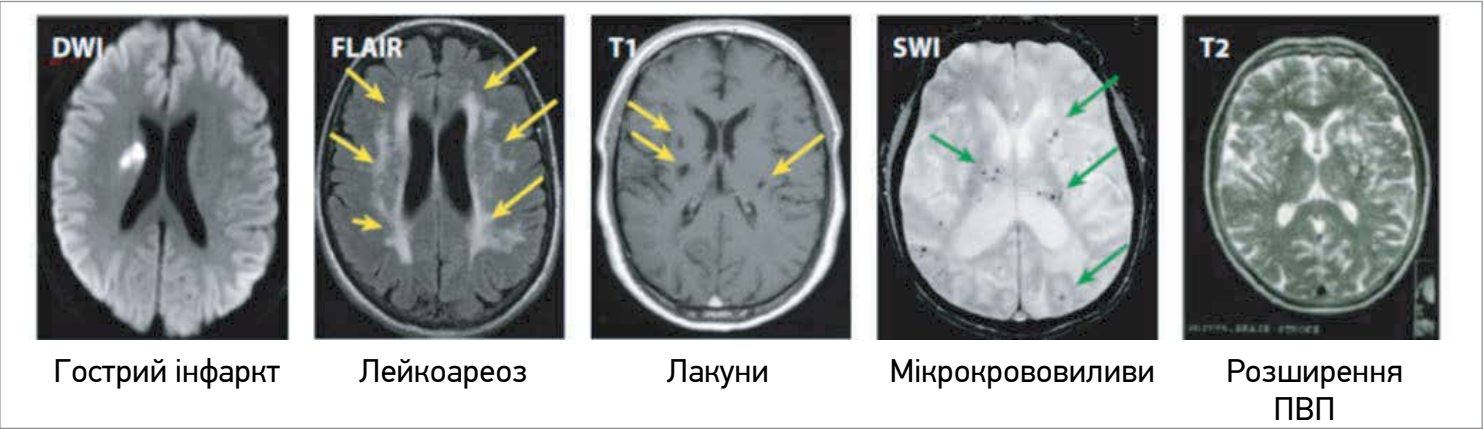


Рис. 3. Ключові ураження ЦХДС, які зазвичай спостерігаються на МРТ головного мозку

Примітки: DWI (дуже чутливий до гострої ішемії) показує невеликий гострий підкірковий (лакунарний) інфаркт (яскрава біла ділянка) в білій речовині, що прилягає до правого бічного шлуночка; зображення FLAIR демонструє дифузну гіперінтенсивність білої речовини чи лейкоареоз (жовті стрілки); T1-зважене зображення показує декілька лакун у базальних гангліях (жовті стрілки); послідовність градієнтного ехо (SWI; чутлива до крові) демонструє численні мікрокрововиливи (зелені стрілки); T2-зважене зображення демонструє численні розширені периваскулярні простори (маленькі білі крапки та лінії) (згідно з Wardlaw J.M. et al., 2022) [50].

і проявом ЦХДС. Також встановлено асоціацію ЦХДС із когнітивним зниженням, деменцією та депресією. Зв'язок між ЦХДС та епілепсією недостатньо досліджений. Деякі випробування свідчать про те, що ЦХДС і гіпертонія можуть підвищувати ризик розвитку епілепсії. Порушення ходи та рівноваги значно переважають у літніх людей, що підвищує ризик падінь і смертності. Порушення ходи вважається другим за поширеністю наслідком ЦХДС після когнітивних порушень [5].

Окрім лакунарних ішемічних інсультів за ЦХДС можуть зустрічатися нетравматичні внутрішньомозкові крововиливи (ВМК), структура яких складає 15-20% усіх інсультів, пов'язаних із високим ризиком смерті, функціональних порушень та деменції. За допомогою окремих досліджень виявлено, що ЦХДС (хоча й рідше, ніж у пацієнтів похилого віку) є частою причиною ВМК у дорослих молодого віку, що становить >25% випадків ВМК [38].

Найчастіші клінічні прояви ЦХДС – когнітивні порушення та деменція, які складають майже 45% усіх судинних деменцій [3].

Когнітивні порушення охоплюють множинні порушення когнітивної сфери, як-от пам'ять, виконавчі функції, увага, мова, зорова просторова функція тощо. Легкі когнітивні порушення належать до прогресувального погіршення пам'яті чи інших когнітивних здібностей і функцій, які не впливають на здатність повсякденного життя, не відповідають діагностичним критеріям деменції. Деменція – це синдром, де когнітивне порушення спричинило значне зниження функціональної здатності в повсякденному житті, навчання, роботи, соціальної взаємодії [37].

Діагностика

ЦХДС зазвичай добре визначається на таких візуалізаційних дослідженнях, як МРТ і КТ, але МРТ має більшу чутливість та

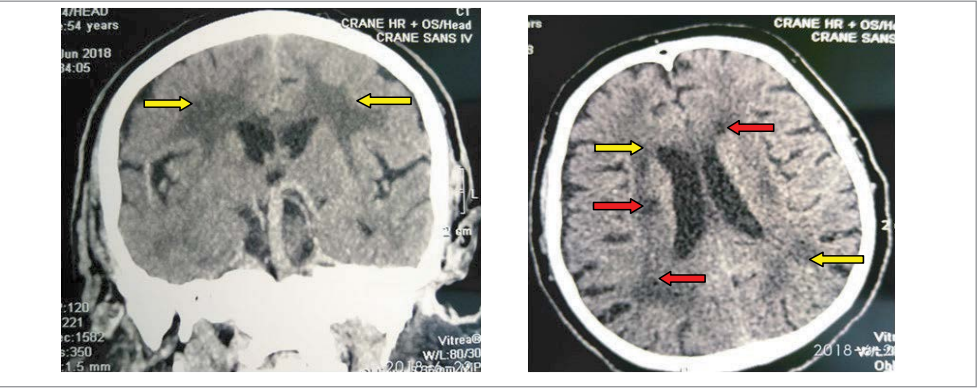


Рис. 4. КТ-зміни при ЦХДС у вигляді зливних гіподенсних перивентрикулярних ділянок (жовті стрілки), множинних лакун (червоні стрілки), атрофії речовини мозку в хворого віком 54 роки (із множинними судинними факторами ризику: гіпертензія, цукровий діабет, ожиріння III ступеня, дисліпідемія), де єдиним клінічним проявом була деменція (власне спостереження)

специфічність. Надійна радіологічна оцінка можлива лише при використанні щонайменше 1,5 Тл для МРТ, включаючи такі послідовності, як FLAIR, T2 або SWI, T1 і DWI [3].

Звичайні КТ і МРТ не можуть відмежувати невеликі гострі інфаркти в ділянці лейкоареозу, тому певні послідовності, як-от дифузійно-зважені зображення (DWI), часто необхідно використовувати в діагностиці цих станів. Послідовність «інверсія – відновлення» (FLAIR) із послабленим сигналом від рідини усуває сигнал від води та ліквору, може бути ще кориснішою і зазвичай використовується, оскільки допомагає охарактеризувати лакунарні інфаркти, відрізнити ураження білої речовини від розширення периваскулярних просторів Вірхова – Робіна, що спостерігаються в літньому віці. Форма T2 зваженого зображення з використанням градієнтних ехопослідовностей є дуже чутливою для виявлення мікрокровотеч [16].

Номенклатура та радіологічні фенотипи ЦХДС були опубліковані в 2013 році на основі єдиної позиції Центрів передового досвіду з нейродегенерації. Протокол STRIVE

(Standards for Reporting Vascular changes on neuroimaging) встановлює стандарти діагностики й оцінює індивідуальні рентгенологічні фенотипи ЦХДС та їхні клінічні наслідки (табл. 2, рис. 3, 4) [46].

Ураження білої речовини на МРТ спостерігаються як дифузні ділянки білого кольору розрідженої мозкової тканини, що отримали назву «лейкоареоз» (походить від грецьких слів leuko, що означає «білий», araios – «розріджений»). Лейкоареоз – це зливні вогнища мікроінфарктів та енцефаломалачії, що виникає на кордоні каротидного і вертебробазиллярного басейнів унаслідок хронічної ішемії, мікроангіопатії.

На КТ зміни білої речовини, пов'язані з ЦХДС, виглядають як гіподенсні ділянки, які ніколи не наближаються до щільності ліквору, оскільки це може свідчити про повне руйнування тканин. Патологічно такі ділянки характеризуються здебільшого втра-тою мієліну й аксонів [16].

Далі буде.