

Коррекция когнитивных нарушений при цереброваскулярной патологии: успешный дуэт старых знакомых

По итогам научно-образовательного форума «Академия инсульта» (12-13 ноября, г. Киев)

Артериальная гипертензия, мерцательная аритмия, сахарный диабет, церебральный атеросклероз – подобный «букет» заболеваний считается «нормой жизни» для пациентов, которые на своем пути сталкиваются с мозговым ишемическим инсультом. Иногда по отдельности, чаще – вместе, перечисленные выше заболевания день ото дня разрушают тонкую систему саморегуляции человеческого организма. Ранняя первичная профилактика острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) – лучший способ не допустить мозговой катастрофы и уберечься от ее последствий.

В противном случае врачу, пациенту и его родственникам приходится решать весьма сложные задачи, связанные с коррекцией двигательного и когнитивного дефицита в постинсультном периоде. В рамках пятого научно-образовательного форума «Академия инсульта», проходившего 12-13 ноября в г. Киеве на базе Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, известные ученые-неврологи Украины искали ответы на самые болезненные вопросы, возникающие во время курации пациентов с цереброваскулярными заболеваниями.



Сахарный диабет (СД) – один из основных факторов риска развития мозгового инсульта и других цереброваскулярных заболеваний. **Главный внештатный специалист МЗ Украины**

по специальности «Неврология», руководитель отдела сосудистой патологии головного мозга ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Тамара Сергеевна Мищенко называет его проблемой глобального масштаба. По данным ВОЗ, на планете проживают 282 млн человек, больных диабетом. Считается, что каждые 10-15 лет количество лиц с этим недугом будет увеличиваться в два раза и к 2025 году составит 592 млн. Следовательно, заболеваемость СД в современном мире можно интерпретировать как неинфекционную пандемию.

В европейских странах СД страдают 5-8% населения. В то же время показатели его распространенности в отдельных странах существенно варьируют. Наиболее широко распространено заболевание в старшей возрастной группе (после 65 лет), где 90% всех случаев диабета приходится на СД 2 типа. Однако в последние годы наблюдается определенное «омоложение» СД – в сравнении с показателями предыдущих десятилетий дебют заболевания фиксируется на 10-15 лет раньше.

Согласно статистике Министерства здравоохранения Украины в нашей стране насчитывается 1,2 млн официально зарегистрированных больных СД, что составляет около 3% населения. Однако его истинная распространенность значительно выше (в 3-4 раза), поскольку многие люди не знают о своей болезни. Часто о диабете человек узнает лишь после того, как попадает в стационар с мозговым инсультом или инфарктом миокарда.

Проведенные в последние годы исследования четко показали, что СД является фактором высокого риска развития всех сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Так, наличие у пациента нарушений углеводного обмена увеличивает риск развития ССЗ в 2-4 раза. Собственно говоря, у 80% больных СД причиной смерти становятся кардиоваскулярные заболевания.

В то же время риск возникновения мозгового инсульта на фоне СД еще выше и, по данным некоторых исследований, может быть в 6 раз больше, чем в общей популяции. В том случае, когда СД сочетается с лишним весом, артериальной гипертензией и гиперлипидемией, риск развития мозгового инсульта возрастает до 7 раз.

Вполне естественно, что СД рассматривается как независимый фактор риска мозгового инсульта, хотя возникновение и других форм нарушения мозгового кровообращения (ТИА, острая гипертоническая энцефалопатия; дисциркуляторная энцефалопатия, деменция) не обходится без его участия. Об этом прямо свидетельствует работа P.V. Gorelick (2011), где подтверждается, что СД повышает риск развития мозгового инсульта, умеренных когнитивных нарушений, деменции.

Среди основных патологических механизмов, которые «торпедируют» головной мозг в условиях СД, выделяют глюкозотоксичность, окислительный стресс, накопление конечных продуктов усиленного гликозилирования, поражение сосудистого русла, эпизоды гипогликемии, изменение амилоидного метаболизма (в контексте связи СД с развитием болезни Альцгеймера) (N. Bornstein, 2014).

Как результат вышеперечисленного, показатели смертности больных с мозговым инсультом на фоне СД в 2-5 раз выше, чем у инсультных пациентов без диабета (M. Eriksson, 2012). Ускоренное развитие атеросклероза, повышенный риск тромбозов сосудов, снижение фибринолитической активности крови, повышенные агрегации и адгезии тромбоцитов, высокий уровень фибриногена, а также VII и VIII факторов свертывания – все это последствия СД, ухудшающие долгосрочный прогноз после инсульта (N. Sarwar, 2010). У таких больных выше уровень инвалидизации, чаще развиваются повторные мозговые инсульты, инфаркт миокарда, деменция.

Проблема снижения когнитивных функций у пациентов с СД заслуживает особого внимания. Доказано, что СД повышает риск развития сосудистой деменции в 2,5 раза, болезни Альцгеймера – в 1,5 раза, «потенцирует» возникновение депрессии и тревожных расстройств. Более того, умеренные когнитивные нарушения обнаруживают даже у детей с СД 1 типа (Y.D. Reijmer, 2010).

Важно отметить, что когда за рубежом говорят о когнитивных расстройствах различной степени тяжести, в Украине эти проявления связывают с дисциркуляторной энцефалопатией. Несмотря на отсутствие диагноза ДЭП в Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), в нашей стране он продолжает широко использоваться врачами и учеными.

Предикторами развития ДЭП (когнитивных нарушений) у больных СД служат избыточная масса тела, длительность анамнеза диабета, возраст, дополнительное наличие у пациента артериальной гипертензии, полиневропатии, ретинопатии, катаракты, хронической сердечной недостаточности, пиелонефрита, диабетической комы (в анамнезе), повышение липопротеидов низкой плотности и, что важно, неэффективное лечение.

Патогенетические механизмы развития диабетической деменции можно представить в виде двух «ударных» блоков: хронической гипергликемии и микро-/макрососудистых нарушений. Гипергликемия оказывает непосредственное повреждающее воздействие на нейроны головного мозга, ускоряя тем самым нейродегенеративные процессы. Относительный дефицит инсулина, имеющийся при СД 2 типа, запускает каскад патологических реакций, приводящих в конечном итоге к нарушениям липидного обмена с последующим формированием атеросклероза крупных и средних артерий. Вместе с тем избыточное образование конечных продуктов гликозилирования белков и усиление процессов свободнорадикального окисления приводят к микроангиопатии.

Добавим, что за последние десятилетия были накоплены данные, свидетельствующие о том, что СД является фактором риска развития болезни Альцгеймера. Как показано в работе S. Gazal, оба заболевания имеют общие механизмы патогенеза, связанные с внутриклеточным образованием нерастворимых агрегатов патологического фибриллярного белка.

В недавно проведенном исследовании LADIS СД был назван единственным независимым фактором риска снижения познавательных функций у людей пожилого и старческого возраста (A. Verdelho, 2010). Этим пациентам присущи: снижение скорости психомоторных реакций и речевой активности; поражение

лобных долей; нарушение вербальной памяти и внимания; замедление скорости обработки информации, проблемы ее воспроизведения при относительно сохраненном процессе запоминания.

Что касается принципов лечения когнитивных нарушений у пациентов с СД, то они не отличаются от общих подходов ведения больных с когнитивными расстройствами. При наличии деменции легкой и средней степени выраженности препаратами выбора являются вещества, действующие на нейромедиаторные системы: ингибиторы ацетилхолинэстеразы (донепизил), антагонисты NMDA-рецепторов (мемантин), дофаминергические и норадренергические препараты (пирибедил, ницерголин).

К этой группе можно отнести и препарат цитиколин (Цераксон[®]), множественный механизм действия которого связан с усилением синтеза и высвобождения ацетилхолина (повышение активности холинергической системы), восстановлением уровня фосфатидилхолина, нормализацией работы ионных насосов, ослаблением активности фосфолипазы и снижением уровня арахидоновой кислоты и других медиаторов воспаления, усилением синтеза и высвобождения в мозге дофамина и норадреналина – субстанций, которые отвечают за память и внимание.

Эффективность влияния цитиколина на когнитивные функции была продемонстрирована во многих работах. Например, исследование IDEALE по изучению эффективности и безопасности перорального применения цитиколина при когнитивных нарушениях сосудистого генеза легкой степени продемонстрировало достоверное и длительно сохраняющееся улучшение когнитивных функций (по шкале MMSE) в группе активного лечения по сравнению с группой контроля.

В то же время не стоит забывать о средствах с потенциальным нейропротекторным действием, в том числе веществах метаболического (пирацетам, Актовегин, L-карнитин) и вазоактивного (циннаризин, винпоцетин, пентоксифиллин) действия.

Естественно, в схеме лечения не обойтись без антидиабетических препаратов. Показано, что уже после 2-месячного применения сахароснижающих средств происходит улучшение памяти и других нейропсихических функций. В целом хороший гликемический контроль позволяет улучшить когнитивные функции, а адекватная терапия СД и коррекция других сосудистых факторов (гиперлипидемии, артериальной гипертензии, ожирения) способствует снижению риска развития деменции в пожилом возрасте. Вместе с тем излишне агрессивная терапия, сопровождающаяся развитием гипогликемических эпизодов, может способствовать прогрессированию когнитивных нарушений.



Обсуждая проблему цереброваскулярных заболеваний, говорить об одном «изолированном» факторе риска совершенно неправильно и нелогично. Так считает **руководитель кафедры нервных болезней и нейрохирургии факультета последипломного образования ГУ «Днепропетровская медицинская академия», доктор медицинских наук профессор Людмила Антоновна Дзяк.** В этом случае уместнее использовать понятие «сосудистая коморбидность».

Согласно концепции, предложенной американским профессором Аврамом Фейнштейном, коморбидность – это наличие у одного пациента двух или более синдромов или заболеваний, патогенетически связанных между собой. С каждым годом подобные явления в медицинской практике встречаются все чаще. К примеру, проведенное в Германии ретроспективное исследование (период сравнения 1988-1994 и 2003-2008) показало, что за последние десятилетия количество больных в популяции, имеющие пять заболеваний, возросло с 42 до 58% (C. Wong et al., 2014).

Как свидетельствует Roge (2013), структура коморбидности в клинике внутренних болезней в значительной мере, а это 80% общего числа, представлена заболеваниями сосудистой системы – артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, цереброваскулярными заболеваниями, сосудистой патологией почек.

Некоторые исследователи рассматривают коморбидность как независимый фактор риска летальных исходов, акцентируя внимание на том, что у пациентов с двумя и более заболеваниями трехлетняя смертность составляет 82% (S. Marti et al., 2006).

На современном этапе сосудистая коморбидность перестала быть патофизиологическим мифом или просто модным термином, так как за этим понятием стоит конкретное содержание. Морфологической основой сосудистой коморбидности является одновременное поражение церебральных, коронарных и периферических артерий. А в нашей стране этот конгломерат – обыденное явление. Менталитет населения, которое пренебрегает своим здоровьем, отсутствие реальной системы профилактики, недостаточное внимание врачей к начальным клиническим признакам заболевания не позволяют на раннем этапе взять под контроль сосудистую патологию. Как результат, пациент часто обращается за врачебной помощью, уже имея несколько сопряженных заболеваний. Не секрет, что в Украине общепринято разделять патологии единой сосудистой системы между врачами разных специальностей. Разделение пациентов происходит между сосудистыми хирургами, кардиологами, неврологами (нейрохирургами). Но с патофизиологической и биологической точек зрения, «дробление» единой сосудистой системы на «сегменты» не имеет никакого смысла. Такой подход нередко ведет к недооценке объема и тяжести

поражения, а также несвоевременно началу проведения активной профилактики и комплексной терапии.

В настоящее время выделяют определенную последовательность формирования изменений в сосудистой системе. Совершенно четко установлено: чем меньше диаметр сосуда, тем раньше возникает поражение и его клинические проявления. Исходно меньший в сравнении с церебральными (6-7 мм) диаметр коронарных артерий (2-5 мм) способствует более раннему дебюту именно коронарной патологии. Отсутствие надлежащей реакции на сердечные проблемы неизбежно влечет за собой развитие острых либо хронических нарушений мозгового кровообращения.

В основе развития сосудистой коморбидности лежит поражение эндотелия – самого большого полупроницаемого паракринного органа. Именно эндотелиальная дисфункция играет ключевую роль в процессах развития тромбоза, воспаления, вазоконстрикции, разрыва бляшек, повреждения и ремоделирования сосудов.

Поэтому принято считать, что факторы сосудистого риска выступают в качестве предикторов инсульта, сосудистых когнитивных нарушений/деменции и болезни Альцгеймера. Наличие в этой цепи сосудистых событий тесной взаимосвязи дано ученым основания называть их союз «нейроваскулярным континуумом».

Хотя не все согласны с фактом «плавного перетекания» сосудистой деменции в болезнь Альцгеймера. В работе Battistin (2010) идет речь о том, что в настоящее время продолжаются дискуссии: являются ли сосудистая деменция и болезнь Альцгеймера единым патологическим процессом, или они представляют разные последствия синергических патологических механизмов.

Как бы там ни было, а, представляя принципы разработки лекарственных средств для лечения когнитивных расстройств, Европейское агентство по лекарственным препаратам (EMA) не разводит по разным углам болезнь Альцгеймера и другие виды деменций. В руководстве говорится, что основные цели в лечении деменции – это первичная профилактика, осуществляемая путем влияния на патогенетические механизмы до появления симптомов, а также симптоматическое улучшение, для достижения которого можно использовать препараты, обладающие болезнью-модифицирующим эффектом. Иными словами, при выборе препарата следует учитывать фармакологические свойства действующего вещества, способного (пусть даже в эксперименте) замедлять или предотвращать прогрессирование деменции.

Одним из препаратов, соответствующих данным критериям, является Актовегин. Его множественные метаболические эффекты и дозозависимое влияние на увеличение количества нейронов и синапсов, а также замедление процессов апоптоза и окислительного стресса показаны в лабораторных исследованиях. Вместе с тем получены данные о его эффективности в реальной клинической практике.

Так, недавно завершено исследование ARTEMIDA, в котором оценивались эффективность и профиль

безопасности Актовегина в лечении постинсультных когнитивных нарушений, продемонстрировало, что данный препарат более выражено (статистически достоверно) в сравнении с плацебо улучшает нарушенные функции через 6 месяцев после мозговой катастрофы. И кроме того, имеет хороший профиль безопасности.



Еще одно исследование по изучению влияния Актовегина на постинсультные когнитивные нарушения было проведено в Украине на базе неврологического отделения университетской клиники в г. Запорожье. Правда, эффекты данного препарата оценивались не в «одиночку», а в сочетании с цитиколином. О деталях этого проекта рассказал его руководитель – **заведующий кафедрой нервных болезней Запорожского государственного медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор Александр Анатольевич Козелкин.**

Прежде всего, докладчик акцентировал внимание на том, что в мире наметилась четкая тенденция к старению населения планеты. Важной характеристикой возрастного состава жителей Земли служит его медианный возраст, разделяющий население планеты на две равные части. В 1950 г. значение этого показателя не достигало 24 лет, в 2012 г. оно составляло 29, а к 2050 г. прогнозируемо достигнет отметки в 36 лет. Как видно, с каждым годом общий показатель продолжительности жизни населения планеты будет увеличиваться. Следовательно, продолжится и процесс его старения.

Стремление цивилизации повысить продолжительность жизни привело к постарению населения, а вместе с этим – увеличению распространенности возрастзависимых заболеваний, в частности таких, как инсульт и деменция. Теперь новым ориентиром в работе мировой медицины является не столько продолжительность, сколько качество жизни, один из критериев которого – отсутствие у долгожителей планеты деменции и когнитивных нарушений. Ранее считалось, что самыми разрушительными последствиями инсульта являются глубокие парезы и параличи. В новых реалиях неприятная ситуация, обусловленная двигательной несостоятельностью больного, может усугубляться еще и наличием у него когнитивных нарушений.

Ежегодно в мире регистрируется около 7,7 млн новых случаев деменции. По оценкам клиницистов, в 2010 г. деменцией страдали 35,6 млн человек, а через 15 лет это количество удвоится. Важно, что инсульт увеличивает риск развития деменции приблизительно в 10 раз.

Сосудистая деменция – это выраженные когнитивные расстройства, затрудняющие обыденную жизнь и профессиональную активность. Основными причинами ее развития называют: ишемические инсульты; внутримозговые кровоизлияния, субарахноидальные и субдуральные гемorragии; рецидивирующие эмболии артерий мозга, обусловленные кардиальной патологией; аутоиммунные

и инфекционные васкулиты; неспецифические васкулопатии. А среди морфологических изменений, которые регистрируются у больных с сосудистой деменцией, ключевыми считаются лейкоареоз белого вещества полушарий мозга, наличие лакунарных инфарктов, генерализованная кортикальная и субкортикальная атрофия.

Для установления диагноза сосудистой деменции (согласно МКБ-10) используются четко определенные критерии: нарушение памяти, снижение интеллектуальных способностей, которые приводят к объективному видимому угнетению ежедневной деятельности при отсутствии нарушения сознания, потеря эмоционального контроля, изменение социального поведения, мотивации.

С целью изучения динамики когнитивных нарушений в остром периоде мозгового ишемического инсульта под влиянием комплексной нейрометаболической терапии было проведено открытое сравнительное проспективное когортное исследование. Оно включало 186 пациентов (95 женщин и 91 мужчина, средний возраст – 68 лет) в остром периоде первичного и повторного мозгового ишемического полушарного инсульта (МИПИ). Пациенты были разделены на две группы наблюдения. Основную группу составили 75 пациентов с повторным инсультом (средний возраст – 68,3 года), в контрольную вошли 111 пациентов (66,7) с первичным МИПИ. Интересно, что 65% пациентов с первичным инсультом не знали о возможности осуществления первичной профилактики ОНМК. Вместе с тем 35% больных с повторным инсультом не занимались вторичной профилактикой.

Динамическое наблюдение за состоянием участников исследования проводили в течение 21 дня. Неврологический статус интерпретировался с помощью шкалы NIHSS, оценка когнитивных функций осуществлялась на основании шкал MMSE, FAB и MoCA, а степень инвалидизации оценивалась по модифицированной шкале Rankin. Для изучения эффективности нейрометаболической терапии основная и контрольная группа были дополнительно разбиты на две равноценные по лечению подгруппы: в одной пациенты получали цитиколин, в другой – цитиколин с Актовегином.

Результаты исследования продемонстрировали, что наиболее значимый двигательный и когнитивный дефицит определялся у пациентов с повторным МИПИ в правом полушарии. Установлено, что у пациентов с первичным и повторным МИПИ на фоне приема комбинированной нейротропной терапии препаратами Цераксон® и Актовегин отмечался достоверно более выраженный регресс очагового неврологического и когнитивного дефицитов. Выявлено, что комбинированная нейротропная терапия способствовала более благоприятному исходу острого периода заболевания и прогнозу выздоровления у пациентов с первичным и повторным МИПИ.

Подготовил **Виталий Мохнач**

UA/AVG/1215/0019

