

Сосудистые когнитивные нарушения у пожилых

Изменения со стороны нервной системы, связанные с процессами биологического старения и/или заболеваниями психоневрологического и соматического профиля, являются наиболее частыми у пожилых и старых людей. Так, почти в 50% случаев клиническая несостоятельность у людей старше 65 лет обусловлена неврологическими расстройствами.

При старении в наиболее значительной мере изменения затрагивают структуры, регулирующие настроение, интеллектуальные процессы. Поэтому при обследовании пожилых значительное внимание необходимо уделять оценке когнитивного статуса. Практически у всех пожилых людей по сравнению с молодыми отмечаются нарушения со стороны памяти на недавние события. В то же время эти изменения не должны проявляться клинически, они фиксируются лишь с помощью специальных нейропсихологических методик, причем лишь у лиц старше 70 лет. Полностью сохраняется ориентировка во времени, пространстве и собственной личности; критичность, мышление, счет. Снижается скорость обработки новой информации, способность к обучению, увеличивается время обработки нейропсихологических тестов. Определенно патологическими следует считать нарушения праксиса, речи, гнозиса. Субъективное отношение к заболеванию, сопровождающемуся изменениями в когнитивной сфере, со стороны пациента часто бывает неадекватным. В процессе предварительной беседы, сбора анамнеза, осмотра уточняется состояние памяти, мышления, эмоциональной сферы. Естественно, следует проявлять при этом максимальную деликатность. Вряд ли обоснованно сразу приступать к оценке памяти с использованием специальных тестов, поскольку у когнитивно сохранного пациента это может вызвать негативизм по отношению к врачу. В связи с этим важную роль имеет предварительная беседа с больным, которая помогает получить определенную информацию о состоянии когнитивной сферы больного.

Для оценки психических функций используются краткие скрининговые шкалы. Количество баллов по Краткой шкале оценки психического статуса (MMSE) 25 и выше соответствует норме, а 20 и менее у взрослых, включая лиц с низким уровнем образования, предполагает наличие деменции. Нормальные или близкие к норме результаты выполнения тестов у пациентов с жалобами на снижение памяти указывают, скорее, не на органическое, а на функциональное заболевание, чаще всего депрессию. Исходными критериями оценки интеллекта, памяти, внимания должна быть возможность полной адаптации к бытовым условиям, сохранность трудовых навыков (если пациент работает). Следует учитывать часто имеющуюся у людей пожилого возраста депрессию, существенно влияющую на интеллектуальные функции, сон, вызывающую хронические болевые синдромы, маскирующуюся соматическими и двигательными расстройствами. У больных с депрессией отмечено снижение показателей иммунной системы, что, вероятно, предрасполагает к развитию разного рода соматической патологии, в том числе инфекционной по своей природе. Помогает оценить состояние психической сферы способность больного выполнять простые или более сложные инструкции, а также степень взаимодействия с врачом при осмотре.

У лиц пожилого и старческого возраста цереброваскулярные заболевания являются частой причиной инвалидизации. Вследствие сосудистых заболеваний головного мозга могут возникать не только двигательные и сенсорные нарушения, но и расстройства нервно-психического профиля, включая когнитивные, в своей выраженной степени достигающие уровня деменции; делирий; личностные изменения; аффективные расстройства; галлюцинации, а также более ограниченные дефекты высших мозговых функций (апраксия, афазия, мнестические расстройства).

Сосудистые поражения головного мозга рассматриваются как вторая по частоте причина деменции у пожилых людей (примерно 20% случаев всех деменций). По некоторым данным, в зависимости от критериев, которые применялись в том или ином исследовании, частота сосудистой деменции составляет до 50% от всех случаев деменции. Считается, что в странах Западной Европы и Северной Америки соотношение болезни Альцгеймера к сосудистой деменции составляет 2:1, а в Японии и Китае сосудистая деменция отмечается почти у половины всех больных с деменцией. Также имеются данные, свидетельствующие о более частой встречаемости сосудистой деменции в Швеции и Италии. Качество жизни пациентов с сосудистой деменцией ниже, чем с деменцией иного генеза, что обусловлено характерным для цереброваскулярных расстройств сопутствующим двигательным и сенсорным дефектом. Средняя продолжительность жизни пациентов с сосудистой деменцией после установления диагноза составляет около 5 лет, что меньше, чем продолжительность жизни пациентов с болезнью Альцгеймера (около 6 лет). Непосредственной причиной летального исхода у данной категории пациентов являются пневмония, инсульт (нередко повторный) или инфаркт миокарда. В целом сосудистая деменция рассматривается как весьма гетерогенное по своему течению состояние, которое в ряде случаев (что отличает ее от болезни Альцгеймера) может протекать с восстановлением когнитивного дефекта.

В последнее время активно разрабатывается концепция сосудистых когнитивных нарушений, объединяющая все случаи когнитивных снижений вследствие цереброваскулярной недостаточности, в том числе и сосудистую деменцию. Эта концепция выходит далеко за рамки традиционных, существовавших в последние десятилетия представлений о проблеме сосудистой деменции. Основная идея, лежащая в основе концепции сосудистых когнитивных нарушений, основывается на предположении о большей эффективности адекватной терапии у этой категории больных, проведение которой позволило бы предотвратить развитие сосудистой деменции. К сожалению, до настоящего времени строгих критериев сосудистых когнитивных нарушений нет, а по своему патогенезу, клинике и прогнозу это состояние представляется весьма гетерогенным. Не так проста и проблема профилактики.

В частности, в исследовании, проведенном в Канаде, был отмечен более значительный риск возникновения сосудистой деменции у пациентов, получивших ацетилсалициловую кислоту. Одним из объяснений этого неожиданного и вроде бы противоречивого факта может быть то, что на фоне терапии ацетилсалициловой кислотой снижается вероятность летальных исходов от острых коронарных и церебральных сосудистых эпизодов и, соответственно, увеличивается продолжительность жизни больных, а значит, и риск возникновения сосудистой деменции.

Несомненным достоинством концепции сосудистых когнитивных нарушений является то, что она призвана вытеснить концепцию «альцгеймеризации» деменции, доминировавшую длительное время, и улучшить точность диагностики заболеваний, приводящих к деменции. Кроме того, концепция сосудистых когнитивных нарушений открывает возможность более активной и патогенетически оправданной терапии на додементной стадии цереброваскулярной недостаточности. В этой связи любопытно заметить, что даже в странах Западной Европы в среднем проходит 2 года после появления клинически явных симптомов деменции до установления правильного диагноза.

Выраженность когнитивных нарушений при сосудистом поражении головного мозга варьирует от легких расстройств до деменции и определяется целым рядом до конца не изученных факторов, включая возраст больных. Когнитивные нарушения сосудистого генеза, не достигающие степени деменции — легкие и умеренные когнитивные расстройства, в последнее время привлекают все большее внимание исследователей.

Некоторые причины сосудистых нарушений

Гипергомоцистеинемия. В основе возникновения сосудистых когнитивных расстройств могут лежать различные этиопатогенетические процессы. Один из этих процессов связан с гипергомоцистеинемией. Гомоцистеин — серосодержащая аминокислота, не входящая в состав белков, повышению уровня которой в последнее время уделяется особое внимание в связи с возможностью развития атеротромботических церебральных, коронарных и периферических сосудистых нарушений, а также нейродегенеративных процессов (болезни Альцгеймера). В норме гомоцистеин метаболизируется двумя путями — с образованием метионина и цистатиона; в качестве кофакторов ферментов, участвующих в этих реакциях, выступают витамин В₁₂, фолиевая кислота и витамин В₆. На уровень гомоцистеина влияет содержание витаминов В₁₂, фолиевой кислоты и В₆, а также генетические факторы (мутации в гене, кодирующем фермент метилентетрагидрофолатредуктазу, один из ключевых ферментов в обмене метионина), возраст, пол (у молодых мужчин уровень гомоцистеина несколько выше, чем у молодых женщин), использование заместительной терапии в постменопаузальном периоде у женщин (снижает уровень гомоцистеина), состояние экскреторной функции почек, использование диуретиков, уровень белков в сыворотке крови. В среднем уровень гомоцистеина у лиц старше 85 лет в два раза выше, чем у лиц до 40 лет. По некоторым данным, влияние мутации в гене,

кодирующем фермент метилентетрагидрофолатредуктазу, на уровень гомоцистеина в сыворотке крови наиболее значительно при сопутствующем дефиците витамина В₁₂ и рибофлавина.

Гипергомоцистеинемия является независимым фактором риска развития вторичных инсультов, а также очаговых и диффузных изменений белого вещества головного мозга. Кроме того, у лиц с высоким уровнем гомоцистеина в сыворотке крови более значительны церебральная атрофия и атрофия гиппокампа. Повышение уровня гомоцистеина в сыворотке крови приводит к увеличению риска развития как сосудистой деменции, так и болезни Альцгеймера, что может свидетельствовать о наличии общих патогенетических механизмов развития этих заболеваний. В частности, о связи гипергомоцистеинемии и болезни Альцгеймера свидетельствуют результаты Фрамингемского исследования. При этом у больных с сосудистой деменцией повышение уровня гомоцистеина встречается чаще, чем у пациентов с болезнью Альцгеймера.

В настоящее время показано, что с повышением уровня гомоцистеина в сыворотке крови у клинически здоровых пожилых связаны более низкая оценка по шкале MMSE и нарушения исполнительных функций, а также скорость психомоторных реакций, мнестические расстройства и снижение способности к усвоению нового материала. В основе развития когнитивных нарушений при гипергомоцистеинемии лежит несколько механизмов: церебральная микроангиопатия, эндотелиальная дисфункция, оксидантный стресс, увеличение нейротоксичности β-амилоида и апоптоз. Гомоцистеиновая кислота, метаболит гомоцистеина, обладает эксцитотоксическими свойствами, стимулируя NMDA-рецепторы. При этом происходит избыточное поступление ионов кальция в клетки и образование большого числа свободных радикалов. Ситуация еще больше усугубляется, поскольку воздействие гомоцистеина на сосуды приводит к церебральной ишемии, гипоксии и повреждению нейронов. В частности, на фоне повышения уровня гомоцистеина в сыворотке крови развивается оксидантный стресс, приводящий, в свою очередь, к повреждению стенок сосудов, пролиферации сосудистых элементов и развитию протромботического состояния. В процессе развития оксидантного стресса особое значение придается усилению перекисного окисления липидов низкой плотности. Повышаются агрегационные свойства тромбоцитов. Все это приводит к развитию клинически явных и асимптомных церебральных инфарктов.

Важно подчеркнуть, что для возникновения когнитивных нарушений у лиц пожилого возраста, связанных с гипергомоцистеинемией, требуется довольно продолжительный период времени, что открывает определенные возможности для превентивной терапии. Причиной гипергомоцистеинемии у лиц пожилого и старческого возраста в большинстве случаев является дефицит витамина В₁₂ и фолиевой кислоты, что связано с нарушением реметилирования гомоцистеина крови (по некоторым данным, подобные изменения отмечаются почти у 30% пожилых людей). В большинстве случаев для лечения гипергомоцистеинемии достаточно употребление с пищей повышенных доз витамина В₁₂, фолиевой

кислоты или бетаина. Кроме того, предполагается, что применение этих витаминов позволяет предотвратить развитие болезни Альцгеймера, однако весомых доказательств этому пока нет. Пиридоксин (витамин В₆) является кофактором ферментов, участвующих в реакции транссульфурирования, при этом его использование с терапевтической целью при высоком уровне гомоцистеина в сыворотке крови (несмотря на снижение риска возникновения острых нарушений мозгового кровообращения) не всегда сопровождается нормализацией уровня гомоцистеина. Имеются экспериментальные данные, свидетельствующие о том, что антиоксиданты – витамины Е и С – способны предотвращать обусловленные действием гомоцистеина нарушения памяти.

Сахарный диабет. Одной из причин когнитивных нарушений является сахарный диабет. В основном у данной категории больных отмечается снижение скорости психических реакций, нарушения памяти и способности к обучению, однако эти расстройства могут носить и более серьезный характер вплоть до развития синдрома деменции (в рамках так называемой диабетической энцефалопатии). Кроме того, наличие сахарного диабета существенно увеличивает риск возникновения сосудистой деменции и болезни Альцгеймера.

Среди факторов, которые лежат в основе развития когнитивных расстройств, наибольшее значение придается колебаниям уровня глюкозы (гипер- и гипогликемии) и артериальной гипертензии. Кроме того, в настоящее время не вызывает сомнений, что наличие сахарного диабета является фактором риска развития и прогрессирования атеросклероза, а также острых нарушений мозгового кровообращения. Еще одной причиной деменции могут быть отмечающиеся при сахарном диабете нарушения метаболизма амилоида, что может способствовать развитию болезни Альцгеймера. Взаимосвязь сахарного диабета и цереброваскулярных расстройств подтверждается результатами нейровизуализационного обследования: у больных сахарным диабетом нередко выявляются церебральные инфаркты; для этой категории больных довольно характерно наличие негрубой церебральной атрофии (наружной и внутренней) и лейкоареоза. Именно наличие диффузных изменений белого вещества головного мозга (лейкоареозу) придается особое значение в патогенезе сосудистой деменции у больных сахарным диабетом, однако этот вопрос требует дальнейших исследований. При патоморфологическом исследовании у пациентов с сахарным диабетом достоверно чаще, чем у лиц аналогичного возраста, выявляются крупные инфаркты, а также изменения мелких сосудов (амилоидная ангиопатия, капилляропатия). Наличие микроваскулярных нарушений приводит к развитию хронической церебральной ишемии.

«Токсическое» влияние гипергликемии может приводить к прогрессирующим структурным и функциональным церебральным расстройствам, в немалой степени связанным с нарушениями синаптической пластичности. В основе подобных нарушений лежат механизмы оксидантного стресса и микрососудистые изменения. Еще одним механизмом повреждения головного мозга и нарушения когнитивных функций является компенсаторная гиперинсулинемия, развивающаяся, по меньшей мере, на начальных стадиях сахарного диабета 2 типа. При повышении содержания инсулина, помимо непосредственного неблагоприятного влияния на мозг (при этом особенно повреждается гиппокамп и кора

головного мозга), может отмечаться усугубление микрососудистых изменений, поскольку инсулин обладает вазоактивными свойствами. Кроме того, инсулин влияет на метаболизм амилоида, стимулируя секрецию β-амилоида в экстрацеллюлярное пространство, где и происходит его агрегация с другими белками с образованием сенильных бляшек.

Кроме того, одной из причин когнитивных нарушений при сахарном диабете могут быть эпизоды гипогликемии, которые, как это было показано при сахарном диабете 1 типа, неблагоприятно влияют на мнестические функции. Церебральная симптоматика может носить обратимый характер; в основе ее возникновения лежит церебральный отек, периваскулярная инфильтрация, изменения аксиальных цилиндров, дегенерация ганглиолярных нейронов. Возникновение преходящей гипогликемии может быть связано с применением гипогликемических средств или с употреблением алкоголя. Важным механизмом возникновения очаговых неврологических расстройств при гипогликемии является эксайтотоксичность. Избыточная стимуляция постсинаптических рецепторов эндогенным глутаматом, являющаяся одной из причин нейронального повреждения при гипоксических/ишемических поражениях головного мозга, также лежит в основе гибели нейронов при выраженной гипогликемии. Макроскопически при гипогликемии развивается ламинарный некроз серого вещества головного мозга, наиболее выраженный в коре и несколько менее выраженный в области базальных ганглиев, мозжечке и ядрах ствола, при сохранности белого вещества. Микроскопически выявляются признаки поражения нейронов (вакуолизация, сморщивание), особенно расположенных в слоях 2 и 3, и глиоз. Следует подчеркнуть и то, что на начальном периоде никаких изменений при компьютерной томографии не выявляется, однако в течение нескольких дней, пока существует гипогликемия, появляются гиподенсивные участки в зонах смежного кровообращения коры, накапливающие контраст.

Таким образом, патогенетические механизмы возникновения когнитивных расстройств при сахарном диабете носят сложный (смешанный) характер и заключаются в сочетании связанных с диабетом изменений (включая гипер- и гипогликемию), альцгеймеровские и возрастные изменения (в том числе и отложение β-амилоида), а также изменения сосудистые, обусловленные поражением как крупных, так и мелких церебральных сосудов. У некоторых больных сахарным диабетом ведущими являются альцгеймеровские изменения, что в конечном итоге реализуется клинической картиной болезни Альцгеймера, у других – сосудистые, что проявляется клиникой сосудистой деменции. Однако у большинства пациентов имеется промежуточное между этими двумя состояниями поражение.

Ведение данной категории больных должно проводиться неврологами совместно с эндокринологами. При этом своевременная и адекватная противодиабетическая терапия снижает риск возникновения деменции практически до уровня, характерного для популяции аналогичного возраста без сахарного диабета.

Некоторые терапевтические аспекты использования Актовегина при деменциях

Несмотря на серьезный прогноз, все же следует подчеркнуть потенциальную обратимость сосудистых когнитивных расстройств при проведении адекватного

лечения. В частности, у больных с выраженным стенозом сонных артерий после хирургического лечения отмечено существенное уменьшение глобального когнитивного дефекта по Краткой шкале оценки психической сферы, нарушений памяти и внимания. При этом в 45% случаев после операции когнитивный статус не отличался от нормального. В профилактике возникновения сосудистой деменции важное значение придается использованию дезагрегантов. Адекватное лечение артериальной гипертензии уменьшает риск развития у лиц пожилого возраста не только деменции, но и когнитивных нарушений, не достигающих степени деменции.

В настоящее время в неврологической практике для лечения когнитивных нарушений различного генеза широко применяются лекарственные препараты, улучшающие мозговой кровоток и метаболизм. К таким препаратам относятся Актовегин, длительное время использующийся в медицинской практике и продемонстрировавший свою эффективность при различных по патогенезу поражениях центральной нервной системы. В литературе отмечается, что Актовегин в определенной мере потенцирует действие ноотропов и обладает иммуностимулирующей активностью. При инсультах он способствует более благоприятному течению заболевания. Актовегин представляет собой высокоочищенный депротеинизированный гемодиализат, который получают методом ультрафильтрации из крови телят. Препарат содержит органические низкомолекулярные соединения молекулярной массой до 5000 Дальтон и является химически и биологически стандартизированным. Помимо неорганических веществ, Актовегин содержит 30% органических веществ – пептидов, аминокислот, нуклеозидов, липидов, олигосахаридов и др.

Ранее было показано, что Актовегин способствует увеличению скорости окислительно-восстановительных процессов в гепатоцитах, уменьшает ультраструктурные и функциональные повреждения митохондрий кардиомиоцитов, повышает сниженный уровень метаболизма глюкозы при хроническом алкоголизме. В условиях гипоксии препарат обладает нейротропным действием, что подтверждается экспериментальными и клиническими данными. Основанием для применения Актовегина при деменциях различного генеза является его способность нормализовать церебральный метаболизм. Под его действием улучшается транспорт глюкозы в клетки и поглощение кислорода в тканях.

Фармакологический эффект Актовегина изучался в целом ряде исследований. Было показано, что под действием этого препарата нормализуются окислительные процессы, что, в свою очередь, приводит к нормализации клеточного метаболизма и стабилизации клеточных мембран, особенно при патологических состояниях. Проведенные исследования показали, что под действием Актовегина активируется переносчик глюкозы (GLUT), располагающийся на клеточной мембране, что в конечном итоге приводит к усилению поступления глюкозы через гематоэнцефалический барьер и внутрь клеток. Этот эффект препарата является инсулинонезависимым.

Было показано, что под действием входящих в состав Актовегина олигосахаридов не только активируется транспорт глюкозы, но также происходит активация ферментов, обеспечивающих окислительно-восстановительные процессы в клетках. При этом улучшаются окислительно-восстановительные

процессы, в частности увеличение образования макроэргов, под влиянием этого препарата носит дозозависимый характер. Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что под влиянием Актовегина происходит увеличение кровотока в сером веществе головного мозга. Нейротропный эффект Актовегина при гипоксии подтверждается как экспериментальными, так и клиническими данными.

Отмеченные особенности имеют важное практическое значение, поскольку снижение транспорта глюкозы в клетки и связанные с этим нарушения метаболизма и энергетического баланса в нейронах отмечаются и при сосудистой деменции, и при болезни Альцгеймера. Результатом сниженного поступления кислорода является накопление в тканях лактата, что ведет к повышению кислотности среды и последующему снижению активности ферментов.

Было проведено несколько клинических исследований по изучению эффективности Актовегина при легкой и умеренной деменции. Все они соответствовали требованиям, предъявляемым к исследованиям по изучению препаратов ноотропного действия при деменции, то есть были двойными слепыми плацебо контролируемые и рандомизированными. Актовегин назначался как перорально, так и парентерально.

Пероральный прием препарата является более предпочтительным при длительной терапии хронической сосудистой мозговой недостаточности. Исследование, проведенное W. Oswald и соавт., показало, что после курса терапии Актовегином (препарат назначался перорально по 2 таблетки 3 раза в сутки в течение 8 нед) у пациентов достоверно возросла скорость психических процессов. В этом исследовании статистически значимых изменений памяти и активности в повседневной жизни отмечено не было.

Результаты использования Актовегина в виде инфузий свидетельствуют об улучшении социальных функций, уменьшении выраженности аффективных расстройств, а также нарушений внимания и мнестических функций. Следует подчеркнуть, что эффективность препарата возрастает при увеличении длительности курса инфузионной терапии. Улучшение отмечается как при сосудистой деменции, так и при болезни Альцгеймера. Имеющиеся в настоящее время данные свидетельствуют о том, что парентеральный метод применения препарата приводит к более выраженному терапевтическому улучшению как с точки зрения быстроты наступления эффекта, так и с точки зрения его выраженности. Поэтому считается, что курс терапии Актовегином предпочтительнее начинать с парентерального введения препарата, а затем переходить на его пероральный прием.

Побочные явления на фоне назначения Актовегина не носят выраженного характера и могут проявляться в виде ощущения жара и усталости, а также головокружения, головной боли и негрубых желудочно-кишечных расстройств. Вместе с тем препарат не влияет на системную гемодинамику.

Таким образом, Актовегин широко применяется в лечении сосудистых когнитивных нарушений у лиц пожилого и старческого возраста. Препарат обладает высокой степенью эффективности и безопасностью.

Список литературы находится в редакции.

Русский медицинский журнал.
Неврология. Психиатрия, 2009,
том 17, № 11.