

Т.М. Соломенчук, д.м.н., професор, кафедра сімейної медицини ФПДО Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького

Судинна деменція: сучасні погляди на причини розвитку та заходи профілактики

Судинна деменція (СД) – це порушення когнітивних функцій у людей літнього віку, що переважно є наслідком тривалої неконтрольованої артеріальної гіпертензії (АГ) й одним із проявів гіпертензивного ураження головного мозку. Унаслідок прогресивного постаріння населення планети зростає актуальність медико-соціальних проблем, пов'язаних з деменцією. Для України, де спостерігається невисока тривалість життя, але частка осіб з неконтрольованою АГ є значною, проблема СД набуває особливої ваги.

Фактори, які сприяють виникненню деменції, можна розподілити на дві групи: соціально-демографічні та медичні. До першої групи належать: вік (понад 60 років), чоловіча стать, генетична схильність, негроїдна або азіатська раса, низький рівень освіти, вживання алкоголю у надмірних дозах, фізична й інтелектуальна пасивність тощо. Серед медичних проблем найбільше значення мають АГ, цукровий діабет, куріння, миготлива аритмія, серцева недостатність, перенесений ішемічний інфаркт мозку тощо.

АГ – найважливіший фактор ризику розвитку і прогресування деменції, особливо СД. Велике значення має вік, у якому виникає і прогресує АГ. Під час дослідження Honolulu-Asia Aging Study помірно підвищений рівень артеріального тиску (АТ) у середньому віці асоціювався з когнітивною дисфункцією у старості. Підвищення систолічного АТ (САТ) на кожні 10 мм рт. ст. збільшувало ризик помірних когнітивних порушень на 7%, важких – на 9%. При цьому найбільший ризик деменції мали недовідані пацієнти. Подібні результати отримано в інших дослідженнях. Наприклад, відносний ризик деменції зростає майже втричі, якщо у 50-літньому віці рівень САТ перевищує 160 мм рт. ст., удвічі – при діастолічному АТ (ДАТ) понад 95 мм рт. ст. або рівні загального холестерину більше ніж 5 ммоль/л.

Серед показників АТ для розвитку СД найбільше значення мають рівень САТ і циркадний ритм. Доведено, що у таких хворих коливання САТ упродовж доби більше, а вночі немає достатнього його зниження. Ці ознаки характерні для систолічної АГ (САТ >140 мм рт. ст., ДАТ <90 мм рт. ст.), яка виникає переважно в осіб похилого віку. Тривала або неадекватно лікована систолічна АГ стає причиною не лише функціональних, а й структурних змін у церебральних судинах. За деякими даними, лише у третині випадків у хворих із цереброваскулярною патологією на тлі АГ спостерігається нормальна реактивність артерій. У решті випадків реакція судин може бути фізіологічно зниженою (до 20%), різноспрямованою (до 25%), неадекватною (до 15%) або відсутньою (10%). Такі функціональні порушення пов'язані насамперед з підвищенням жорсткості артеріальних стінок, за якої коливання АТ призводять до порушення перфузії й ураження тканин головного мозку.

Патоморфологічні зміни при СД

Найбільш значущі патоморфологічні зміни – ліпогіаліноз й артеріосклероз відбуваються в інтрацеребральних артеріях діаметром 70-500 мкм і мікроциркуляторному руслі. Атеротромботичні процеси, які є невід'ємною їх складовою, стають підґрунтям для виникнення множинних малих інфарктів мозку – одного з морфологічних субстратів когнітивних порушень у пацієнтів із систолічною АГ. При цьому вражається не тільки кора мозку, а й біла речовина, переважно в лобних відділах. Утрата нейро-медіаторних зв'язків між окремими структурами центральної нервової системи лежить в основі виникнення і прогресування клінічних проявів СД. Зокрема, за визначенням МКХ-10, СД – це результат невеликих інфарктів головного мозку атеротромботичного генезу, наслідки яких накопичуються і сприяють розвитку когнітивних порушень.

Іншим домінуючим механізмом хронічного ураження головного мозку вважають кардіогенну гемодинамічну церебральну

ішемію, зумовлену персистуючим зниженням серцевого викиду, яку часто спостерігають у хворих на ішемічну хворобу серця. Маркером ураження інтрацеребральних артерій при ішемічній хворобі серця є потовщення комплексу інтима-медія й атеросклеротичні бляшки (навіть поодинокі), виявлені в сонних і хребтових артеріях під час дуплексного сканування.

Пароксизми фібриляції передсердь, а тим більше постійна її форма, – ще одна суттєва причина розвитку СД. Істотне погіршення когнітивних функцій хворого відбувається унаслідок як прогресування кардіогенної ішемії мозку, так і перенесених кардіоемболічних макро- та мікроінсультів. У низці досліджень продемонстровано пряму кореляцію між ФП і ризиком деменції. Постійна форма ФП достовірно асоціюється зі зниженням когнітивних функцій незалежно від рівня освіти, соціального статусу, циркадного ритму, наявності діабету, перенесеного великого інсульту і стану скоротливості лівого шлуночка.

Іншим проявом ураження головного мозку при АГ є хронічна гіпертензивна енцефалопатія, формування якої пов'язане з погано контрольованим рівнем САТ і зумовленим ним порушенням кровообігу в мозкових судинах. Плазматичне й геморагічне просочування стінок церебральних артерій призводить спочатку до їх потоншення, некрозу окремих елементів, надалі до адаптивного потовщення і виникнення змін за типом гіпертонічної ангіоенцефалопатії. Окремі клінічні прояви когнітивних порушень при цьому можна спостерігати навіть у пацієнтів порівняно молодого віку.

У літературі описано патоморфологічні варіанти розвитку СД на ґрунті **поєднання механізмів**, які лежать в основі розвитку хвороби Альцгеймера і СД. Виявляється, що β-амілоїд може відкладатися не лише у тканинах мозку, а й у судинній стінці, сприяючи прогресуванню атеротромботичної мікроангіопатії.

Як окремий варіант СД розглядають **постінсультну деменцію**, яка виникає майже відразу після перенесеного гострого порушення церебрального кровообігу. Виражені когнітивні розлади при цьому виникають у кожного п'ятого-шостого пацієнта. Мозковий артеріотромбоз збільшує ризик виникнення СД у 4-12 разів і вважається безпосередньою причиною деменції приблизно у 50% постінсультних хворих з когнітивними розладами. Проблема постінсультної деменції особливо активно вивчають протягом двох останніх десятиліть. Множинні, іноді безсимптомні або малосимптомні атеротромботичні інсульти можуть призводити до розвитку так званої мультиінфарктної деменції. У хворих віком понад 60 років ризик виникнення деменції у перші три місяці після інсульту в 9 разів вищий, ніж в осіб без інсульту. Наявність деменції на третину підвищує смертність хворих, які перенесли інсульт, і значно знижує якість їх відновного лікування.

Заходи з профілактики СД

Первинна і вторинна профілактика СД полягає у корекції факторів ризику атерогенезу: атерогенної дисліпідемії, АГ, куріння, цукрового діабету, ожиріння тощо. Великого значення надають також розширенню рухового режиму. Поряд з помірною аеробною фізичною активністю (ходьба, їзда на велосипеді, гімнастика) рекомендовано постійний когнітивний тренінг (читання, розв'язування кросвордів, ребусів або задач, вивчення мов тощо).

Особливості антигіпертензивної терапії

Ангіопротекторна антигіпертензивна терапія є основним засобом зниження ризику гострих і хронічних цереброваскулярних ускладнень. Навіть невелике зменшення рівня АТ протягом року (САТ – на 10 мм рт. ст., ДАТ – на 5 мм рт. ст.) допомагає суттєво (на 30-40%) обмежити частоту атеротромботичних мозкових подій, у тому числі попередити розвиток когнітивної дисфункції.

У наш час не існує єдиної думки щодо оптимального рівня АТ у хворих на АГ із клінічними проявами хронічної цереброваскулярної патології. Згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів і Європейського товариства з вивчення АГ (2007, 2009) цільовим тиском у хворих на АГ має бути рівень менше ніж 140/90 мм рт. ст. Відомо, що частота цереброваскулярних подій зменшується прямо пропорційно до інтенсивності зниження рівня АТ. У субаналізі дослідження SPARCL й інших епідеміологічних досліджень найменша кількість інсультів і найнижчий ризик деменції зареєстровано в осіб, АТ яких утримувалися на рівні <120/80 мм рт. ст. Однак у подальшому було встановлено наявність J-подібної кривої збільшення судинних ускладнень і смертності у разі досягнення рівня АТ, нижчого від указаних значень. Особливої уваги вимагають пацієнти похилого віку, у яких надмірно і/або швидко зниження рівня АТ може призводити до суттєвої гіперперфузії мозку та розвитку (або поглиблення) цереброваскулярних проблем. Тому нормалізації АТ треба досягати поступово, іноді впродовж декількох місяців, уникаючи епізодів гіпотензії як уночі, так і вдень. В окремих випадках у разі появи виражених когнітивних порушень і вогнищевих неврологічних симптомів на тлі призначеної терапії зменшувати АТ нижче за «робочий» рівень у конкретного пацієнта не рекомендують, оскільки це може збільшити церебральну ішемію і спровокувати прогресування СД. На думку неврологів, підтримка АТ на рівні 140-150/80 мм рт. ст. у хворих старечого віку зі стартовими рівнями САТ понад 180-200 мм рт. ст. дає змогу запобігти у них зниженню психічних і рухових розладів.

Ще однією проблемою сучасної антигіпертензивної фармакотерапії є вибір конкретного лікарського засобу (ЛЗ), здатного не лише адекватно знижувати АТ, а й зменшувати при цьому ризик деменції. Наприклад, у низці досліджень лікування діуретиками, ІАПФ, сартанами, бета-блокаторами (SHER, MRC, SCOPE) не призводило до зменшення деменції порівняно з плацебо, незважаючи на успіхи у попередженні розвитку інсультів. Лише у дослідженні PROGRESS поряд з позитивним ефектом комбінації ІАПФ і діуретика у профілактиці повторного інсульту вдалося отримати зниження частоти окремих типів когнітивної дисфункції. Однак це стосувалося лише постінсультної деменції (на 34%, $p=0,03$). Зменшення кількості випадків інших видів деменції (на 12%) виявилось недостатнім.

Заслуговують на увагу результати випробування MOSES, присвяченого вторинній профілактиці інсульту. Незважаючи на те що на старті середній вік і когнітивні порушення пацієнтів були більш вираженими, ніж у дослідженні PROGRESS, на тлі чотирирічного лікування епросартаном або дигідропіридиновим антагоністом кальцію нітрендіпіном помітного погіршення останніх не зареєстровано. Вважають, що



Т.М. Соломенчук

порівнювані між собою ліки (сартан й антагоніст кальцію) мають подібний позитивний церебропротекторний ефект, пов'язаний з активацією в судинах головного мозку рецепторів ангіотензину II. Важливо відзначити, що отриманий ефект стосувався всіх видів деменції: судинної, постінсультної й альцгеймерівської. Нейропротекторний вплив дигідропіридинових антагоністів кальцію пов'язують з їх здатністю попереджувати кальцієві механізми загибелі нейронів у ділянках мозку (корі, таламусі, гіпокампі), де часто виникає їх апоптоз; проникати через гематоенцефалічний бар'єр і стимулювати синтез нейротрансмітерів, дефіцит яких спостерігають при деменції; знижувати активність тромбоцитів, які вважають основним джерелом амілоїду та β-амілоїду; пригнічувати продукцію тромбіну – одного з головних компонентів каскаду тромбоутворення. Крім того, дигідропіридинові антагоністи кальцію другого-третього покоління – це найбільш ефективні ЛЗ стосовно нормалізації САТ, що має особливе значення під час ведення пацієнтів похилого віку з підвищеним ризиком СД.

Однак для повноцінного антигіпертензивного лікування згідно з останніми настановами ESH/ESC у пацієнтів високого ризику треба використовувати не моно-, а комбіновану фармакотерапію. Поєднання двох-трьох ЛЗ дає змогу впливати на різні ланки патогенезу АГ і remodelювання судин, унаслідок чого значно збільшуються шанси досягнення як цільового АТ, так і максимального покращення прогнозу, у тому числі когнітивного. Пріоритетні комбінації антигіпертензивних ЛЗ стали відомими після завершення дослідження ACCOMPLISH. Виявилось, що комбіноване використання блокаторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи та кальцієвих каналів забезпечує суттєво – 20-відсоткове зниження ризику будь-якого кардіоваскулярного ускладнення і смерті. Важливо підкреслити, що ця комбінація виявилась особливо корисною у хворих з максимальною ймовірністю розвитку серцево-судинних ускладнень, зокрема в осіб віком понад 70 років, зменшуючи у них ризик смерті й судинних ускладнень на 21%.

Комплексний підхід до вторинної профілактики СД в осіб з підвищеним її ризиком передбачає також використання антиагрегантів (на вибір аспірин, клопидогрель або комбінація аспірину з дипіридамолом тривалої дії), за частих пароксизмів або наявності постійної форми фібриляції передсердь – варфарину (чи новітніх непрямих антикоагулянтів); статинів, нейрометаболических препаратів (ноотропи, вазопротектори та ЛЗ, які покращують церебральну мікроциркуляцію). За необхідності рекомендують каротидну ендартеректомію.

Таким чином, вік і АГ є головними чинниками розвитку порушення когнітивних функцій у хворих похилого віку. Поряд з розширенням фізичного і когнітивного тренінгу для профілактики розвитку і прогресування СД необхідна адекватна антигіпертензивна терапія з переважним використанням комбінації блокатора РААС з антагоністом кальцію другого-третього покоління. Цільовим має бути рівень АТ менше ніж 140-130/90-80 мм рт. ст., а темп його зниження – адекватними. Вторинна профілактика СД додатково включає антиагреганти, антикоагулянти, статини і нейротропну терапію.

Список літератури знаходиться в редакції. 37