

# Церебральная ишемия и когнитивные нарушения: актуальные вопросы

**Неуклонное старение населения планеты способствует постоянному росту cerebrovasкулярных заболеваний. Количество инсультов и деменций растет не только в развивающихся, но и в высокоразвитых странах. Вместе с тем возможности их лечения не соответствуют цивилизационным запросам времени. Во время научно-практической конференции, которая в конце прошлого года состоялась в Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, ведущие неврологи страны обсуждали острые проблемы менеджмента пациентов с острыми и хроническими церебральными ишемиями. Борьба с сосудистыми заболеваниями головного мозга, профилактика их развития являются одной из важнейших задач здравоохранения. Наиболее грозные осложнения сосудистой патологии мозга – это мозговой инсульт и сосудистая деменция. Во всем мире идет нарастание сосудистой деменции, в основе которой в подавляющем большинстве случаев лежит прогрессирующая гипертоническая ангиоэнцефалопатия (Х. Ферстл, 2011).**

Как отметил в своем докладе член-корреспондент НАМН Украины, заведующий кафедрой анестезиологии, интенсивной терапии и медицины неотложных состояний факультета последипломного образования Донецкого национального медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор В.И. Черний, применение тромболитика возможно



у достаточно небольшой группы пациентов. Из-за достаточно большого перечня противопоказаний (в США существует 22 запретительных пункта, в Испании – 24) внутривенное введение тканевого активатора плазминогена показано лишь 5-15% больных.

В связи с этим на первый план выходят особые требования к ведению больных с ишемическим инсультом (ИИ) на догоспитальном этапе, где рекомендуют не снижать артериальное давление, поддерживать на достаточном уровне сатурацию кислорода (>94%), не вводить препараты, содержащие декстрозу, не давать лекарства перорально и как можно быстрее доставить пациента в инсультный центр. Также важно четко придерживаться выписанных стратегий в вопросах первичных лечебных мероприятий, когда нужно обеспечить достаточное насыщение крови кислородом, упредить возможность возникновения аспирации, поддерживать нормогликемию, нормотермию и нормоволемию, обдуманно корректировать артериальную гипертензию (снижение артериального давления проводить, если его показатели составляют >185/110 мм рт. ст.).

В целом согласно предложению D. Leys, сделанному на 14-м Европейском конгрессе неврологов, в лечении острого ИИ следует придерживаться унифицированной стратегии, которая предусматривает: проведение неспецифических мероприятий, направленных на поддержание жизненных функций и биологических параметров в пределах нормы, профилактику осложнений; госпитализацию в инсультный блок; внутривенное введение – в пределах 4,5 часов после появления первых симптомов – тканевого активатора плазминогена, а в случае, когда тромболитик не проводится, назначение ацетилсалициловой кислоты (160-300 мг). В то же время пациентам с повышенным внутричерепным давлением или риском развития злокачественного инфаркта мозга рекомендуется выполнение декомпрессионной краниотомии.

После появления английской версии японских рекомендаций по ведению больных с ИИ интересным выглядит сравнение подходов, применяемых развитыми медицинами мира. При оценке европейского и японского протоколов было выявлено много сходных моментов, однако имеются и различия. К примеру, в отличие от европейцев, их азиатские коллеги назначают меньшую дозу рекомбинантного тканевого активатора плазминогена – 0,9 против 0,6 мг/кг. Разнятся их подходы

и в борьбе с отеком мозга. В Японии отказались от использования маннитола и гормональных препаратов, сделав ставку на 10% гипертонический раствор глицерола.

Интересным выглядит и факт назначения японскими врачами пациентам с ИИ внутривенных антикоагулянтов, а также поглотителей свободных радикалов. Вместе с тем нейротекторы остаются «за бортом» данных протоколов, поскольку до сих пор клинический подход к нейротекторной терапии в остром периоде ИИ не показал положительных результатов в клинических испытаниях.

За прошедшее время в более 100 клинических исследованиях были изучены более 1000 препаратов, и ни один из них не показал своей эффективности при инсульте.

Ученые предполагают, что причина таких результатов кроется в невозможности адаптации методов доказательной медицины к мультифакторным заболеваниям.

Возможно, поэтому найти универсальный моносейротектор, который применялся бы при ИИ, так и не удалось. Исследователи склоняются к мысли, что необходимо применять подход полинейротекции, используя при этом несколько препаратов, каждый из которых воздействовал бы на конкретное патологическое звено ишемического каскада. На 23-й Европейской конференции по инсульту (2014) американский невролог Марк Фишер высказал предположение, что перспектива нейротекции при ИИ заключается в альтернативной стратегии применения мультимодальных препаратов, обладающих нейротекторными и нейрорегенераторными свойствами. А для этого необходима разработка новых дизайнов исследований.

Важно отметить, что одним из первых препаратов с доказанным нейротекторным механизмом, пригодным для применения у больных, оказался цитиколин (A. Davalos, 2002). Его действующая форма – цитидин-5-дифосфохолин – является незаменимым предшественником фосфатидилхолина (лецитина), основного фосфолипида всех клеточных мембран, включая нейрональные. В остром периоде ишемии принципиально важно сохранить дееспособную мембрану нейронов, а благодаря своим способностям поддерживать нормальные уровни кардиолипина и сфингомиелина, активировать синтез лецитина, предотвращая его катаболизм из мембраны, цитиколин в этом процессе играет ключевую роль. Опираясь на собственные исследования, проведенные на базе Донецкого национального медицинского университета, профессор В.И. Черний отмечает особенно высокую эффективность цитиколина в сочетании с Актовегином у больных с ИИ, которая была подтверждена, в частности, положительными количественными изменениями на ЭЭГ.

**Научный руководитель Харьковского городского центра острой cerebrovasкулярной патологии, профессор кафедры невропатологии и нейрохирургии Харьковской**

**медицинской академии последипломного образования, заслуженный врач Украины В.А. Яворская** провела клинко-радиологические параллели в диагностике и лечении когнитивных нарушений (КН) при cerebrovasкулярной патологии.



Продолжительность жизни и ее качество напрямую зависят от сохранности познавательных функций (S. Seshadri, 2006). Одна из главных причин их нарушения – сосудистые заболевания головного мозга (ГМ). Прогрессирование хронической церебральной ишемии, а также формирование острых ишемических очагов в стратегических зонах ГМ приводят к КН и деменции.

При этом степень выраженности КН является одним из опорных критериев клинической диагностики стадии хронической церебральной ишемии (дисциркулярной энцефалопатии – ДЭ).

При первой стадии ДЭ у 80% лиц имеются когнитивные расстройства легкой степени. У большей части больных (55%), которым выставляется ДЭ второй стадии, фиксируются умеренные КН, наличие которых не всегда им позволяет обходиться без посторонней помощи, вызывая трудности в принятии и реализации решений. А диагностирование третьей стадии хронической церебральной ишемии правомочно лишь при наличии у больного признаков деменции любой выраженности.

Развитию хронической церебральной ишемии способствуют гемодинамические, метаболические и гемостатические механизмы. На фоне артериальной гипертензии, болезней сердца, повышения вязкости крови и ухудшения микроциркуляции возникают ишемические очаги, преимущественно в семиовальных центрах, белом веществе лобных и затылочных долей, подкорковых образованиях, наличие которых и обуславливает манифестацию КН сосудистого типа.

В условиях артериальной гипертензии раннее развитие ишемических изменений в подкорковых ядрах, субкортикальных и перивентрикулярных отделах, в белом веществе ГМ обусловлено поражением артерий мелкого и среднего калибра. Хотя кроме ишемических изменений, хорошо визуализирующихся на МРТ-снимках, возможно также развитие и микрогеморрагий, являющихся следствием разрыва микроаневризм. В дальнейшем вследствие поражения корковых артерий среднего калибра происходит поражение и корковых отделов ГМ.

В практике врача-радиолога степень выраженности сосудистого поражения ГМ, особенно когда идет речь о диагностировании когнитивных расстройств, принято оценивать по шкале Fazekas.

При нулевой стадии, которая соответствует «норме», на МРТ-снимках нет ни перивентрикулярно, ни субкортикально расположенных патологических очагов. Наличие «шапочек» у передних

и задних рогов боковых желудочков, сочетающихся с единичными или множественными не сливными очагами, дает основания для выставления Fazekas 1. Вторая степень характеризуется участками лейкоареоза, распространяющегося вокруг желудочков в виде гладкого ореола, и очаговыми изменениями, которые имеют тенденцию к слиянию. Для третьей степени выраженности сосудистого поражения ГМ (по Fazekas) характерно наличие больших неправильной формы перивентрикулярно визуализирующихся участков лейкоареоза и субкортикально расположенных очагов-конгломератов в белом веществе. Примечательно, что патологические изменения, которые согласно данной шкале градуируются как Fazekas 2-3, могут не сопровождаться нарушением когнитивных функций, однако имеющаяся картина позволяет заявить о высоком риске развития деменции.

Собственно говоря, деменция – приобретенный синдром, характеризующийся хроническим прогрессирующим снижением когнитивных функций, которые приводят к дезадаптации в повседневной жизни и затрудняют профессиональную деятельность (J. Bowler, 2005). Как правило, к деменции приводят поражения глубоких отделов ГМ, но также когнитивный дефицит возникает у пациентов, у которых имеются несколько кортикальных инфарктов (мультиинфарктная деменция). В 70% случаев причиной деменции является болезнь Альцгеймера (БА), которая патоморфологически характеризуется церебральной атрофией, с уменьшением объема и массы мозга, атрофией извилин коры, расширением корковых борозд и желудочковой системы.

Патогномоническим признаком БА, по данным МРТ, является изменение (уменьшение) объема гиппокампа. При поражении гиппокампа, ядер Мейнерта и миндалевидного тела нарушается холинэргическая передача, приводящая к нарушению кратковременной памяти и эмоциональным расстройствам. В случае поражения подкорковой области – стратегически важной зоны для когнитивных функций – страдают мезолимбические и мезокортикальные пути (медиатор – дофамин), дисфункция которых приводит к нарушениям мотивации, а также аффективным нарушениям в виде депрессии, тревоги.

Кроме того, дисфункция мезокортикальных путей может быть следствием инфарктов в зонах смежного кровоснабжения, где заканчиваются концевые отделы корковой, лентикюлостриарной и ворсинчатой артерий. Одной из стратегических зон для развития деменции является область гиппокампа в доминирующем полушарии. Также развитие КН может возникать в случае двустороннего поражения медиальных отделов таламусов.

Для всех дементирующих процессов общим является дефицит ацетилхолина в ГМ. Следовательно, схема лечения должна включать антихолинэстеразные препараты (донепезил, ривастигмин, галантамин) и антагонисты глутаматных NMDA-рецепторов (мемантин). Однако, как показывают проведенные ранее исследования, обеспечить значимость клинического улучшения данные препараты не могут (G. Waldemar, 2007). Более того, отмечается, что на сегодняшний день адекватного лечения деменции нет – проводимая терапия оказывается успешной лишь в отдельных случаях (A. Qaseem, 2008). Поэтому выбор препарата можно производить с учетом его переносимости, удобства приема, стоимости.

Для увеличения церебральной перфузии, улучшения реологических свойств крови и микроциркуляции назначают низкомолекулярные декстраны. Учитывая развивающийся в условиях церебральной ишемии оксидантный стресс, уместно использование метаболитических препаратов, которые увеличивают нейрональную пластичность при легких и умеренных сосудистых КН.

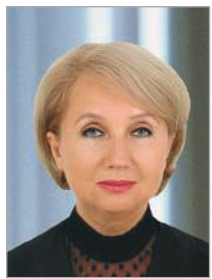
Нарушение энергетического питания нейронов может уменьшить Актотегин, обладающий способностью улучшать метаболизм аденозинтрифосфата в условиях ишемии/гипоксии.

По данным IDEALE (2013), эффективным и безопасным при лечении легких КН сосудистого генеза является цитиколин.

Такие препараты, как ницерголин, препараты гинкго билоба, кальция гопантенат, также показали свою способность улучшать память, внимание у больных с КН (А. Qaseem, 2008).

Однако, как отмечают ученые, наиболее важным аспектом в борьбе с КН является их профилактика.

Сообщение **руководителя отдела возрастной физиологии и патологии нервной системы ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», доктора медицинских наук, профессора Н.Ю. Бачинской** было посвящено факторам риска КН при старении.



Несмотря на усилия, направленные на выяснение механизмов развития БА и сосудистой деменции (СД), а также наличие серьезных достижений в теоретическом плане, оказалось, что усилия по лечению этих состояний мало-

эффективны.

По прогнозам, в ближайшем будущем к 2050 году ожидается значительное увеличение количества больных с деменцией до уровня эпидемии, если не наступит прорыв в решении данной проблемы. Сегодня в передовых клиниках, которые занимаются БА, на первый план выступает изучение факторов риска развития заболевания и защитных факторов. В вопросе ведения таких больных большое внимание уделяется здоровому образу жизни, правильному питанию, интеллектуальной и физической активности.

Важная роль в развитии КН при старении принадлежит дисметаболическим энцефалопатиям, нейроинфекции, демиелинизирующим заболеваниям, черепно-мозговым травмам, опухолям, ликвородинамическим нарушениям и др., но все же основными причинами деменции являются БА, сосудистые нарушения и их комбинация.

Возраст был и остается основным фактором риска развития КН. Возрастная синаптическая дисфункция приводит к возрастзависимому когнитивному снижению. Однако в условиях развития генетически детерминированного повреждения при БА к патогенетической цепи приобщаются такие механизмы, как микроглиальная активация, воспалительный процесс, отложение бета-амилоида, формирование нейрофибриллярных клубочков, нейротрансмиттерные нарушения, изменения клеточной физиологии, выраженная синаптическая дисфункция, ведущие к развитию деменции.

На современном этапе произошли серьезные изменения в диагностической классификации БА. Если ранее, говоря о БА, подразумевали деменцию, то теперь в «классификацию» входят и доклинические стадии болезни. Как оказалось, механизмы амилоидного каскада, которые лежат в основе БА, — отложение белка амилоида, формирование амилоидных бляшек, нейрофибриллярных клубочков, — развиваются десятилетиями до возникновения клинических проявлений

деменции. Таким образом, при начальных патогенетических проявлениях заболевания пациент не испытывает проблем в когнитивной сфере.

На этапе стадии начальных и особенно умеренных КН уже можно выявить определенные изменения, используя специальные исследования. Так, в спинномозговой жидкости обнаруживается снижение бета-амилоида, а его отложение в центральной нервной системе (ЦНС) можно обнаружить с помощью позитронно-эмиссионной томографии с Pittsburgh Compaund-B.

Вместе с тем гипотеза амилоидного каскада не оправдала ожиданий, касающихся подходов к терапии БА. Сегодня в этом контексте рассматривается гипотеза динамической многосторонности, согласно которой на когнитивные функции влияет целый ряд факторов (генетические, ожирение, артериальная гипертензия, воспаление, инсульт, сердечно-сосудистые заболевания, диабет, когнитивный резерв и т.д.). При этом большое внимание уделяется понятию модифицируемых и немодифицируемых факторов риска.

Очевидно, что модифицировать каким-либо образом возрастной фактор нельзя, однако курение, ожирение, повышение артериального давления, уровня глюкозы, стресс можно устранить. В последние годы все больше внимания уделяется метаболическому синдрому, поскольку он не только выступает неблагоприятным фактором в развитии сахарного диабета, артериальной гипертензии, но и имеет значение для возникновения КН.

При наличии метаболического синдрома запускается целый ряд изменений — возникает инсулинорезистентность, гиперлипидемия, развивается воспалительный процесс. Все это приводит к тому, что через гематоэнцефалический барьер проникают токсические липиды и, по сути дела, реализуются те же механизмы (отложение бета-амилоида, нейрофибриллярных клубочков), что и при развитии БА.

Отмечено, что наличие кардиоваскулярных факторов риска уже в среднем возрасте, таких как курение, сидячий образ жизни, ожирение, диабет, гиперлипидемия, приводит к КН в старшем возрасте.

Сегодня существует большое количество лекарственных веществ, которые назначают для коррекции когнитивных расстройств. Однако надо помнить, что часть пациентов с КН хорошо реагируют на проводимую терапию, другие — к ней оказываются нечувствительными. Поэтому работать с каждым пациентом нужно индивидуально, оценивая его реакцию на каждый препарат. Рекомендуется постепенно подключать новые препараты в схему лечения, чтобы правильно оценить эффективность каждого из них.

Цераксон как донатор фосфатидилхолина активно участвует в синтезе клеточных мембран и в метаболизме ацетилхолина (R.M. Adiphatla, 2005).

Кроме своей функции влиять на нейротрансмиссию, он обладает способностью поддержания целостности клеточных мембран нейронов за счет ускорения синтеза фосфатидилхолина и снижения активности фосфолипаз (R.M. Adiphatla, 2005).

**Цитиколин обеспечивает (R.M. Adiphatla, 2005):**

- целостность митохондриальных мембран, сохраняя уровень кардиолипина, основного структурного белка мембран митохондрий;
- поддержание функциональной активности K-Na-АТФ-азы и митохондриальной АТФ-азы, способствуя нормализации ионного транспорта и уменьшению выраженности и нарастания отека мозга;
- уменьшение выброса глутамата во внеклеточное пространство и активацию его обратного захвата астроцитами, блокируя таким образом глутаматную эксайтотоксичность;
- увеличение синтеза глутатиона и ослабление процессов перекисидации липидов;

• **снижение уровня арахидоновой кислоты в очаге ишемии, препятствуя тем самым каскадным процессам;**

• **подавление глутамат-индуцированного пути апоптоза.**

Совместно с О.О. Копчак было проведено исследование по оценке терапевтической эффективности Цераксона у пациентов пожилого возраста с метаболитическим синдромом, которые перенесли инсульт (С.М. Кузнецова, 2012). 60 пациентов были разделены на две группы: основную и группу сравнения, равнозначные по возрасту, полу, уровню образования, степени КН и особенностям неврологического статуса.

Больные основной группы в дополнение к стандартной терапии получали цитиколин в дозе 1000 мг внутривенно струйно 10 дней, с последующим переходом на пероральный прием по 500 мг 2 раза в сутки — 1 месяц. Пациенты как основной, так и контрольной группы получали стандартную терапию, которая была назначена задолго до начала исследования и включала гипотензивные, сахароснижающие препараты, статины, антиагреганты.

Оценка динамики состояния когнитивных функций согласно данным шкалы MMSE, методике запоминания 10 слов, тесту заучивания парных взаимосвязанных слов, выполнению заданий по таблицам Шульте, тесту цвето-словесного взаимодействия позволила сделать вывод о достоверном улучшении показателей у пациентов основной группы в сравнении с группой контроля.

В то же время важно помнить, что правильный образ жизни, диета, ментальная стимуляция, полноценный сон, социальная активность, уход от стресса позволяют снизить риск развития деменции.

Об аспектах менеджмента умеренных КН рассказал **ведущий научный сотрудник отдела возрастной физиологии и патологии нервной системы Института геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины В.А. Холин.**



Синдром умеренных когнитивных нарушений (УКН) — это приобретенные КН различного характера вследствие структурных, в том числе сосудистых, дисметаболических, токсических повреждений ГМ, не приводящие

к социальной, профессиональной и бытовой дезадаптации, но вызывающие трудности в сложных формах деятельности (R. Petersen, 2005).

Выделяют несколько подтипов данного синдрома. По количеству вовлеченных в патологический процесс когнитивных функций (одна или несколько) выделяют однодоменные и мультидоменные варианты синдрома УКН. Таким образом, синдром УКН может быть:

- амнестическим однодоменным, характеризующийся преимущественно изолированным расстройством памяти;
- мультидоменным, когда имеют место нарушения и других когнитивных функций, в частности внимания, речи, зрительно-пространственной ориентации;
- однодоменным неамнестическим, при котором не страдает память, но нарушаются другие когнитивные функции.

Использование данной классификации позволяет предсказывать возможную клиническую конверсию подтипов синдрома УКН. Так, амнестический тип УКН, как правило, трансформируется в БА. При наличии мультидоменного типа в равных пропорциях могут развиваться БА и СД. В случае наличия у пациента однодоменного неамнестического типа в последующем могут формироваться деменция с тельцами Леви, фронтотемпоральная деменция, а также первичная прогрессирующая афазия.

Переход с додементной фазы (синдром УКН) в стадию деменции происходит постепенно. Согласно данным долгосрочных наблюдений за 1 год наблюдения данная трансформация отмечалась у 15% пациентов. Через 3 года этот показатель составлял 35% (N. Bachinskaya, V. Kholin и соавт., 2010), через 6 лет — 80%.

Для надлежащего клинического менеджмента синдрома УКН следует выделить прогностически неблагоприятные признаки. К таковым относят отягощенный семейный анамнез по деменции, исходно низкий уровень образования, низкие результаты нейропсихологических тестов (нарушение семантической памяти и речи, тест рисования, название слов), атрофия гиппокампа и височных долей мозга на МРТ, носительство аллеля АПОЕ 4, обнаружение биомаркеров нейродегенерации.

В диагностике синдрома УКН ключевую роль играют клинические критерии, однако обязательным является проведение нейропсихологического тестирования (Mini-Cog, MOCA-test, MMSE).

Использование нейровизуализации дает возможность как исключить иные заболевания, сопровождающиеся КН, так и определить ведущий характер патологического процесса — сосудистый или нейродегенеративный.

Из дополнительных методов исследования уместно проведение измерения когнитивных вызванных потенциалов, оценки биомаркеров нейродегенерации и сосудистого повреждения. Оценка фосфорилированного тау протеина и 42 бета-амилоида в спинномозговой жидкости позволяет на ранней стадии достаточно надежно верифицировать БА.

Стоит остановиться на ключевых различиях между сосудистыми и дегенеративными КН. Сосудистые КН нейропсихологически представлены лобным типом, когда нарушены фронтальные функции мозга. При нейродегенеративных КН наблюдается височно-темпоральный тип, связанный с атрофией медиальных отделов височных долей, гиппокампа.

Сосудистый нейропсихологический профиль характеризуется замедлением темпа мышления, нарушением произвольного внимания, аналитических способностей, наличием персевераций, повышенной импульсивности. Особенностью нейродегенеративного профиля при нейропсихологическом исследовании являются ограничение объема отсроченного вспоминания, нарушением зрительно-пространственной деятельности и речи.

Основными задачами терапии синдрома УКН являются поддержание оптимального уровня нейротрансмиссии и сосудистого обеспечения, нейропротекция и стимуляция нейропластичности в условиях продолжающейся гибели нейронов.

Ингибиторы ацетилхолинэстеразы и антагонисты NMDA-рецепторов могут использоваться на стадии УКН при наличии высокого риска трансформации в деменцию либо в случае, когда амнестический подтип синдрома УКН обусловлен развивающейся БА.

Вместе с тем другие группы препаратов — нейропротекторы, вазоактивные препараты, ноотропы — находят свое отражение в схемах лечения синдрома УКН. Следует повторно упомянуть о цитиколине, использование которого обосновано как при нейродегенеративных, так и при сосудистых КН.

Важно не забывать и о нефармакологической эмоционально-когнитивной стимуляции, которая улучшает показатель биологического возраста ЦНС и повышает общий когнитивный уровень у пожилых лиц с УКН.

Подготовил **Виталий Мохнач**

UA/AVG/0516/0063