

Мультимодальные подходы в неврологии

В Трускавце состоялась XVIII Международная конференция «Мультимодальные подходы в неврологии», в работе которой приняли участие ведущие специалисты-неврологи из Украины, России, Республики Беларусь и Казахстана. В рамках мероприятия прозвучали доклады, посвященные организации неврологической помощи и нейрореабилитации, проблемам инсульта и хронической ишемии мозга, нейроортопедии и хронической боли, диагностике и лечению психоэмоциональных и когнитивных нарушений в неврологической практике. Обзоры некоторых докладов приведены ниже.



Заведующая кафедрой нервных болезней и нейрохирургии факультета последипломного образования ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», доктор медицинских наук, профессор Людмила Антоновна Дзяк доложила о проблеме сосудистой коморбидности в неврологии.

— Согласно А. Feinstein (1970) коморбидность означает сосуществование у одного пациента двух или более синдромов либо заболеваний, которые патогенетически связаны между собой. В последние годы отмечается значительный рост в популяции числа пациентов с коморбидными состояниями. Так, в начале 1990-х годов данный показатель составлял 42%, а в 2003-2008 гг. — уже 58% (Wong C.M. et al., 2014).

Высокая распространенность сосудистой коморбидности обусловлена рядом факторов: пренебрежительным отношением населения к собственному здоровью, отсутствием реально работающей системы профилактики, а также недостаточным вниманием врачей к начальным симптомам патологии.

В исследовании INTERSTROKE (2010), в котором приняли участие 22 страны с высоким, средним и низким уровнем доходов населения, были идентифицированы 10 факторов риска, с которыми ассоциированы 90% всех инсультов: артериальная гипертензия (АГ), курение, изменение индекса талия/бедро, пищевые факторы риска, отсутствие регулярной физической активности, сахарный диабет, алкоголь, кардиальные причины, соотношение аполипопротеина В и аполипопротеина А1, психологические факторы. Наиболее важным модифицируемым фактором риска инсульта оказалась АГ.

Как острые нарушения мозгового кровообращения, так и хроническая мозговая ишемия приводят к сосудистой деменции. АГ — независимый фактор риска развития когнитивной дисфункции во всех возрастных группах. Высокий уровень артериального давления уже в подростковом возрасте сопровождается нарушением ряда когнитивных функций, в частности математических и творческих способностей. В настоящее время АГ рассматривается как фактор, ускоряющий реализацию генетической предрасположенности к дегенеративным процессам в центральной нервной системе (Lande M. et al., 2013).

Чем меньше диаметр сосуда, тем раньше возникает его поражение и клинические симптомы заболевания. Первыми в патологический процесс вовлекаются пенильные артерии, что клинически проявляется эректильной дисфункцией (ЭД). Сегодня ЭД считают субклиническим маркером высокого сердечно-сосудистого риска. В дальнейшем патологические изменения претерпевают артерии большего калибра — коронарные (диаметр 2-5 мм), в последнюю очередь — церебральные (диаметр 6-7 мм). Поэтому на современном этапе сосудистая коморбидность не является патофизиологическим мифом или просто модным термином, за этим понятием стоит конкретное содержание. Морфологическую основу сосудистой коморбидности составляет поражение периферических, коронарных и церебральных артерий.

Патологией сосудистой системы занимаются врачи разных специальностей (сосудистые хирурги, кардиологи, неврологи), хотя с патофизиологической и биологической точек зрения такое разделение не имеет смысла. Известно, что поражение сосудов нескольких бассейнов имеют около 1/4 пациентов с ишемической болезнью сердца, около 2/5 пациентов — с цереброваскулярными заболеваниями, около 3/5 пациентов — с преходящими нарушениями кровообращения (Bhatt D.L. et al., 2006). В результате такого врачебного

подхода с позиций разных специалистов недооценивается объем и тяжесть поражения, несвоевременно проводятся активная профилактика и комплексная терапия.

Патофизиологическая основа развития церебральной дисфункции при сосудистой коморбидности определяется факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний с одной стороны, индивидуальными компенсаторными возможностями — с другой. Гипоксия — ключевой патологический процесс, запускающий целый ряд биохимических реакций. Метаболический дисбаланс вследствие гипоксии проявляется снижением скорости окислительного фосфорилирования, изменением поляризации клеточных мембран, несостоятельностью альтернативных путей образования аденозинтрифосфата (АТФ), внутриклеточным ацидозом. Медиаторный дисбаланс, сопровождающий гипоксию, проявляется нарушением кальциевого гомеостаза клетки, эксайтотоксичностью. В условиях гипоксии возникают оксидативный стресс, цитокинный дисбаланс и транскрипционные нарушения.

Нейропластичность — это способность мозга адаптироваться к изменениям окружающей среды. Она обеспечивается посредством функциональных и микроструктурных изменений ткани мозга, например, изменения уровня нейротрансмиттеров или образования новых ассоциативных связей. В нейропластических процессах участвуют нейроны, глия, сосудистая система, изменяется функциональная активность синапсов и их количество. Ангиогенез также является важным фактором ремоделирования мозговой ткани.

Одной из актуальных проблем признана индивидуальная оценка состояния мозга при церебральной дисфункции. Патологические изменения при церебральной дисфункции можно отследить с помощью специфических биомаркеров — нейроспецифических белков нейронального (глутамат, гомоцистеин, нейронспецифическая энлаза, молекула адгезии нервных клеток) и глиального происхождения (белок S-100, основной белок миеллина, глиальный фибриллярный кислый белок — GFAP).

К примеру, в 1-3-й дни ишемического инсульта высокая вероятность образования антител к белку S-100 отмечалась у больных в тяжелом и крайне тяжелом состоянии, она достигала максимума на 9-е сут и сохранялась в течение месяца. Наличие аутоантител к белку S-100 свидетельствует о нарушении целостности гематоэнцефалического барьера. Основной белок миеллина — маркер деструкции нервной ткани. Высокие показатели антител к основному белку миеллина связаны с тяжестью состояния и большими размерами зоны поражения, их наличие свидетельствует о поражении мембран олигодендроцитов. GFAP — маркер нейроглии. Он входит в состав промежуточных филаментов цитоскелета, регулирует и поддерживает размер и объем клеток, участвует в реализации генетической программы, способствует структурной организации и интеграции метаболизма. Отмечено наиболее высокое содержание этого белка с первых суток заболевания, что свидетельствует о структурных и метаболических нарушениях нейроглии. Фиксация противомозговых антител на структурах мозга может быть обнаружена методом непрямой флуоресценции Кунса при связывании антител с отростками нейронов, ядрами и отростками нейронов мозжечка.

Современная стратегия нейропротекции ориентирована на применение нескольких нейропротекторов, поскольку невозможно контролировать патофизиологический каскад с помощью применения только одного средства, имеющего узконаправленный механизм действия. Нейропротекция будущего — это комбинированная терапия. Повышение уровня трофического обеспечения мозга активизирует репаративные



процессы и способствует регрессу неврологического дефицита. Одним из наиболее хорошо изученных нейропротекторов является цитиколин (Цераксон®). Цераксон® усиливает нейрогенез и миграцию клеток-предшественников нейронов в зону поражения (Diederich K. et al., 2012), повышает нейропластичность и функциональное восстановление после инсульта (Hurtado et al., 2007).

Терапия препаратом Цераксон® индуцирует активацию маркеров пластичности мозга на экспериментальной модели инсульта — цитиколин (цитидиндифосфохолин) значительно улучшал функциональное восстановление и снижал объем повреждения по данным магнитно-резонансной томографии. Цитидиндифосфохолин способствовал повышению концентрации бромдезоксисуридина, сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), синаптофизина и снижению уровня GFAP в перинфарктной зоне по сравнению с аналогичными параметрами в группе контроля (Gutierrez-Fernandez M., 2012).

Эффективность и безопасность перорального применения препарата Цераксон® при когнитивных нарушениях сосудистого генеза легкой степени тяжести была продемонстрирована в открытом мультицентровом клиническом исследовании IDEALE. В нем участвовали 349 пациентов в возрасте ≥65 лет; в основной группе (n=265) применяли цитиколин перорально по 500 мг дважды в день, а в контрольной группе (n=84), сопоставимой по возрасту и уровню образования, использовали плацебо. Оценка когнитивной функции по шкале MMSE оставалась неизменной в группе цитиколина и достоверно снизилась в группе плацебо. По утверждению авторов, цитиколин является эффективным средством лечения легких сосудистых когнитивных нарушений у больных пожилого возраста, имеющим благоприятный профиль безопасности.

Полезным дополнением к лечению постинсультных неврологических расстройств может служить препарат Актовегин. Множественные метаболические эффекты этого средства обеспечивают улучшение энергетического метаболизма мозговой ткани. Под действием лекарственного средства Актовегин отмечаются дозозависимое повышение количества нейронов и синапсов, а также подавление апоптоза и оксидативного стресса. В рандомизированных клинических исследованиях получены положительные результаты при лечении Актовегином пациентов с дегенеративной и смешанной деменцией. В исследовании ARTEMIDA показано положительное влияние 6-месячного курса терапии препаратом Актовегин на когнитивные исходы у пациентов, перенесших ишемический инсульт.



Доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии № 1 Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика (г. Киев) Татьяна Николаевна Слободина остановилась на современных подходах к проблеме когнитивных нарушений.

— Точная диагностика когнитивных нарушений — залог своевременной и успешной терапии, которая в конечном счете определяет прогноз заболевания. Наиболее частыми причинами обратимых деменций являются депрессия, лекарственная или алкогольная зависимость, интоксикация медикаментами, парциальные

эпилептические приступы с эпизодами нарушения когнитивной функции, нормотензивная гидроцефалия, некоторые инфекционные заболевания (боррелиоз, нейросифилис, СПИД, герпетическая инфекция и т. д.). Обратимые когнитивные расстройства также характерны для пациентов с субдуральной гематомой, менингиомой лобной области, неопластическими процессами, метаболическими (эндокринными) заболеваниями (гипер- и гипотиреоз, дефицит витаминов B₁₂, B₁, B₆, гипонатриемия, гиперпаратиреозидизм, гиперкальциемия, болезнь Кушинга, болезнь Аддисона, хроническая почечная и печеночная недостаточность). Потенциально обратимыми когнитивными нарушениями считают таковые при хронических психиатрических расстройствах (шизофрения, биполярное расстройство), болезни Вильсона, а также синдромах, связанных с приемом алкоголя (Корсаковский синдром, энцефалопатия Вернике). К быстро прогрессирующим деменциям относят болезнь Крейтцфельда-Якоба, аутоиммунные энцефалиты (Хашимото, лимбические энцефалиты, в т. ч. паранеопластические, нейросаркоидоз), некоторые психические заболевания.

Среди хронически протекающих деменций выделяют первичную корковую (болезнь Альцгеймера, фронтотемпоральная деменция), первичную подкорковую (сосудистая деменция) и смешанную. Болезнь Альцгеймера – самая частая причина деменции, характеризующаяся прогрессирующей атрофией мозга вследствие гибели нейронов в медиобазальных отделах височной и лобной долей, а также отложениями β-амилоида в тканях мозга и сосудах. Наиболее яркими клиническими проявлениями деменции при болезни Альцгеймера являются нарушения памяти – от забывчивости до резкого снижения памяти на текущие события и проистествия последних лет. В дальнейшем возникает тотальная амнезия. У таких больных отмечаются расстройства речи (от элементов амнестической афазии до речевой аспонтанности и логореи), оптико-пространственная агнозия (неузнавание знакомых мест), нарушение письма (аграфия) и чтения (алексия). Для лечения первичной корковой деменции используют ингибиторы ацетилхолинэстеразы (донепезил, галантамин, ривастигмин) и блокаторы NMDA-рецепторов (мемантин).

Цереброваскулярные заболевания, как правило, тесно сопряжены с атеросклерозом мозговых сосудов и АГ, реже – с миелодной ангиопатией и васкулитами. Причиной цереброваскулярной патологии также могут выступать кардиальные причины, такие как фибрилляция предсердий, эндокардиты, кардиомиопатия и патология крови (гемоглобинопатии). Сосудистая деменция, хоть и вызвана в подавляющем большинстве случаев атеросклерозом мозговых сосудов, в зависимости от уровня поражения имеет свои клинические особенности. Причинами сосудистой деменции могут быть болезнь Бинсвангера, мультиинфарктная деменция, церебральная амилоидная ангиопатия, поражение белого вещества (лейкоареоз) и геморрагические очаги. В отличие от деменции при болезни Альцгеймера сосудистые когнитивные расстройства отличаются психомоторной замедленностью, трудностью в концентрации внимания, нарушением произвольного внимания (сложности при переключении с одного этапа деятельности на другой или отвлечение от намеченной программы), снижением аналитических способностей (в т. ч. в обобщении понятий), подавлением инициативы и мотивации, зрительно-пространственными нарушениями. Ухудшение памяти на текущие события для сосудистой деменции не характерно, в пределах нормы остаются запоминание и воспроизведение событий жизни.

В то же время и болезнь Альцгеймера, и сосудистая деменция характеризуются ремоделированием сосудистого русла. В обоих случаях наблюдается сосудистая дисфункция, которая проявляется утолщением сосудистой стенки и сосудистой окклюзией. На сегодня доказана эффективность некоторых экспериментальных препаратов как в лечении атеросклероза мозговых сосудов, так и болезни Альцгеймера.

Независимо от этиологии деменции и ее характера нейропротекция остается универсальным методом поддержания мозговых функций. Эффективность и хороший профиль безопасности перорального приема препарата Цераксон® показаны в исследовании IDEALE у пожилых пациентов с умеренным когнитивным дефицитом и подтверждены выводами метаанализа. Доказательства в пользу терапевтической результативности Цераксона упоминаются

в Европейских рекомендациях по лечению и профилактике инсульта и транзиторных ишемических атак.

В качестве превентивных мер касательно деменции показаны снижение кардиоваскулярного риска, профилактика и лечение цереброваскулярных заболеваний. Эффективно предотвращают когнитивные расстройства формирование стрессоустойчивости, двигательная и интеллектуальная активность.



Ассистент кафедры медицинской реабилитации, спортивной медицины и лечебной физкультуры терапевтического факультета Харьковской медицинской академии последипломного образования, кандидат медицинских наук Тамара Хачатуровна Михаелян доложила о проблеме постинсультных когнитивных нарушений.

– Качество жизни после перенесенного инсульта во многом определяется степенью выраженности когнитивных и эмоционально-аффективных нарушений, наличием депрессии и сексуальной дисфункции, речевых и двигательных нарушений. Согласно статистическим данным, до 80% пациентов, перенесших мозговую инсульт, имеют различные двигательные нарушения, 48-70% страдают от хронической боли, у 40-70% наблюдаются когнитивные нарушения разной степени выраженности, у 6-7% – постинсультная эпилепсия. Депрессия выявляется у 30-68% пациентов, перенесших инсульт, более 90% таких больных страдают от сексуальной дисфункции.

Деменция вследствие инсульта рассматривается как один из вариантов обратимого процесса, поэтому своевременная диагностика у таких больных имеет огромное значение. Сам по себе факт перенесенного инсульта должен быть основанием для оценки когнитивных функций, даже если пациент производит впечатление внешне «сохранного». У большинства



больных эмоционально-аффективные, в т. ч. и депрессивные, нарушения – составная часть деменции. Перенесенный инсульт в 4-12 раз увеличивает риск возникновения деменции. У пациентов старше 60 лет риск появления деменции в первые 3 мес после инсульта в 9 раз выше, чем в популяции младше 60 лет. Деменция возникает у 10-30% постинсультных пациентов, ранее не имевших выраженных когнитивных нарушений.

Эмоционально-аффективные расстройства являются одновременно наиболее распространенным и наименее часто диагностируемым нарушением после перенесенного инсульта. Помимо депрессии к патологическим симптомам относят тревогу, эмоциональную лабильность, манию, патологический плач. Инсульт признан независимым фактором риска возникновения депрессии. В первые месяцы после инсульта появление признаков депрессии обусловлено повреждением мозговой ткани, но в отдаленном периоде ключевая роль отводится психологическим факторам. Депрессия быстрее развивается при инсульте лобной доли и базальных ганглиев левого полушария. Патогенез постинсультной депрессии связан со снижением содержания моноаминов (серотонина и норадреналина), увеличением концентрации провоспалительных цитокинов (воспалительная реакция на ишемию, сопровождающаяся уменьшением количества серотонина). Постинсультные депрессии по частоте намного превышают другие аффективные нарушения, достигая 30-68%. При этом терапия постинсультной депрессии вызывает определенные трудности. Во-первых, пациенты, имеющие повреждение подкорковых структур, подвержены побочному действию антидепрессантов. Во-вторых, эффект антидепрессантов

в пожилом возрасте наступает не ранее чем через 6-8 нед регулярной терапии. Важным аспектом лечения депрессии у таких больных является необходимость сочетания антидепрессантов и базовой терапии сосудистой патологии головного мозга.

Нейрогенная ЭД является не только следствием поражения различных отделов головного и спинного мозга, но и зачастую обусловлена психогенными причинами. Поэтому инсульт редко бывает непосредственной причиной сексуальной дисфункции, чаще она связана с афатическими и двигательными нарушениями (в т. ч. гемиплегией), тревогой и страхом рецидива инсульта, что приводит к снижению сексуального влечения. Психологические факторы риска сексуальных расстройств при инсульте, как правило, оказывают большее влияние, чем физические. Однако анатомическое поражение структур центральной нервной системы также играет не последнюю роль в формировании сексуальных расстройств. Так, поражение таламуса и других структур лимбической системы, лобной областей приводит к развитию гиперсексуальности, височной области – к аффективным реакциям. При правостороннем патологическом процессе отмечается гипוליбидемия, при поражении корково-лимбических структур головного мозга и повышении уровня гормонов гипофиза (пролактин, фолликулостимулирующего гормона) – ЭД. В исследовании T.N. Monga и соавт. частота ЭД у постинсультных больных достигала 62%. В исследовании A.O. Akinpelu и соавт. (2013) сексуальная дисфункция выявлена у 94,8% постинсультных мужчин в возрасте 38-79 лет. I.M. Thompson и соавт. (2005) изучали время наступления ЭД у пациентов с сердечно-сосудистой патологией и пришли к выводу, что ЭД предшествовала инфаркту миокарда и ишемическому инсульту. Таким образом, есть основания предполагать, что ЭД относится к ранним предикторам развития цереброваскулярных заболеваний.

Одним из направлений этиопатогенетического лечения является нейропротекторная терапия. Идеальная стратегия нейропротекции – одновременное воздействие на нейрометаболический, оксидативный стресс и нейромедиаторный дисбаланс. Обеспечить такое влияние может препарат цитиколина Цераксон®. Антиоксидантное действие лекарственного средства Цераксон® обусловлено его способностью увеличивать синтез глутатиона и угнетать процессы перекисного окисления липидов. Цераксон® активирует биосинтез фосфолипидов на фоне подавления активности фосфолипазы A2, чем объясняется его мембраностабилизирующее действие. Усиление нейропластичности на фоне терапии Цераксоном связано с увеличением плотности и ветвистости дендритов за счет повышения уровня факторов роста и количества циркулирующих эндотелиальных клеток. Известно, что Цераксон® реализует антиапоптотический эффект путем снижения экспрессии прокаспаз и фрагментации ядерной ДНК, а также повышения экспрессии антиапоптотического гена BCL2 (Alvarez-Sabin J. and Roman G., 2013). Цераксон® – антагонист глутамата, он участвует в синтезе холина и ацетилхолина, достоверно увеличивает концентрацию фосфатидилхолина в полосатом теле. Эффективность препарата Цераксон® была показана в многоцентровом клиническом исследовании IDEALE, которое проводилось в шести регионах Италии. Как свидетельствуют его результаты, Цераксон® достоверно замедлял снижение когнитивных функций у пожилых пациентов. Добавление лекарственного средства Цераксон® к нейропсихологической реабилитационной программе значительно повышало эффективность лечения когнитивных нарушений (Leon-Carrion J. et al., 2000).

Актовегин – еще один эффективный препарат, оказывающий болезньюмодифицирующее действие у постинсультных больных. Применение препарата Актовегин у пациентов, перенесших инсульт, было изучено в исследовании ARTEMIDA. Использование данного средства в течение 6 мес было более эффективным в отношении восстановления когнитивных функций по сравнению с плацебо.

Сочетанное назначение препаратов Актовегин и Цераксон® позволяет значительно улучшить качество жизни пациентов после инсульта (Ковальчук В.В., 2013), дает возможность восстановить неврологические функции у постинсультных больных.

Подготовила **Мария Маковецкая**

UA/CNS/0916/0052