

Когнитивные нарушения и их коррекция при старении

Ежегодное увеличение в мире количества людей старшего возраста приводит к тому, что заболевания, связанные со старением человека, приобретают все большую актуальность и особое значение.

Они требуют существенных финансовых затрат и привлечения значительных человеческих ресурсов. В последнее время повышенное внимание исследователей привлекает деменция, поскольку каждые 3-4 секунды в мире возникает новый случай этого тяжелого когнитивного нарушения.

Согласно данным MBA Healthcare Management (2015) ежегодно около 7,7 млн человек заболевают этой болезнью. Согласно прогнозам экспертов к 2050 году на планете деменцией будут страдать 135 млн людей – количество вполне сопоставимое с населением большого государства. Не случайно проблеме деменции уделяется большое внимание на крупных медицинских форумах.

В рамках научно-образовательного форума «Академия инсульта», проходившего 10-11 ноября в г. Киеве, руководитель отдела возрастной физиологии и патологии нервной системы ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Наталья Юрьевна Бачинская подробно рассказала о проблеме когнитивных нарушений при старении, уделив особое внимание болезни Альцгеймера и сосудистой деменции.



Как отметила докладчик, основные причины когнитивных нарушений (КН) достаточно разнообразны – это нейродегенеративные, сосудистые заболевания головного мозга, дисметаболические энцефалопатии, нейроинфекции, черепно-мозговая травма, опухоли головного мозга, демиелинизирующие заболевания, ликвородинамические нарушения и др. В контексте старения и развития КН наибольшее значение имеют

нейродегенеративные и сосудистые заболевания головного мозга, а также их комбинация. В этой группе причин деменций доминируют болезнь Альцгеймера, сосудистая деменция и сочетание сосудистых и нейродегенеративных заболеваний (J. Cummings, 2008).

Говоря о болезни Альцгеймера, нужно напомнить об амилоидогенной гипотезе развития данного заболевания. В отличие от нормального процессинга белка-амилоида при нейродегенеративных заболеваниях, в частности при болезни Альцгеймера, происходит развитие данного процесса по патологическому пути, который, осуществляясь при помощи бета- и гамма-секретазы, приводит к отложению нерастворимого бета-амилоида и последующего формирования амилоидных бляшек. Параллельно этому запускается гиперфосфорилиция тау-протеина, что обуславливает формирование нейрофибриллярных клубочков. Отметим, что именно нейрофибриллярные клубочки с парными спиралями филаментов и нейритные пластинки с амилоидной сердцевинкой являются нейропатологическими признаками болезни Альцгеймера. При этом нужно помнить, что данные изменения развиваются на фоне возрастных изменений в центральной нервной системе (ЦНС), синаптической дисфункции, которая приводит к так называемому нормальному когнитивному снижению.

Болезнь Альцгеймера – это прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, сопровождающееся целым рядом патологических процессов, которые приводят к атрофии коры и нейромедиаторным изменениям. Нужно сказать, что эти изменения имеют свои временные рамки. Ранняя стадия болезни Альцгеймера, когда задолго до появления первых клинических симптомов болезни в головном мозге возникают патоморфологические изменения, может длиться до 20 лет. Вторая (умеренная) стадия уже короче по времени – от 2 до 10 лет, третья (тяжелая) – 1-5 лет.

В настоящее время предложена схема старения мозга в виде континуума. В результате общебиологического феномена изнашивания и повреждения возникают определенные изменения в ЦНС, которые приводят к возраст-зависимому снижению памяти или возраст-зависимому снижению других когнитивных функций. По мере прогрессирования этого процесса может возникнуть синдром умеренных КН. А дальше – процесс может идти разными путями. Не исключены обратное развитие или стабилизация когнитивных изменений, однако возможно и дальнейшее прогрессирование с трансформацией в клиническую стадию болезни Альцгеймера или другого типа деменцию.

Важно, что уже на досимптомной стадии, при которой нет признаков когнитивного снижения, благодаря современным методам исследования существует возможность определения характерных для данного патологического процесса изменений концентрации бета-амилоида в цереброспинальной жидкости и его отложения в тканях мозга. К примеру, проведение позитронно-эмиссионной томографии головного мозга с использованием питебургского компонента В и фтор-дегидроглюкозы (L. Mosconi, 2010) позволяет выявить пациентов с высоким риском развития болезни Альцгеймера.

Учитывая тот факт, что диагноз болезни Альцгеймера, которая имеет неуклонно прогрессирующее течение, раньше ставился довольно-таки поздно – как правило, когда у пациента уже имелись начальные проявления деменции (по шкале MMSE – 24 балла), в 2011 году в США Ассоциацией по борьбе с болезнью Альцгеймера и Национальным

институтом старения были предложены новые критерии диагностики и выделена новая преклиническая стадия течения заболевания. Согласно данным критериям I фаза болезни рассматривается как пресимптоматическая или доклиническая; II фаза – симптоматическая – характеризуется умеренными изменениями в когнитивной сфере; III фаза имеет симптомы возможной и вероятной болезни Альцгеймера.

Для клинических проявлений деменции характерны: изменения в когнитивной деятельности (ухудшение памяти, мышления, понимания речи, способности ориентироваться, нарушение исполнительных функций, гнозиса, праксиса); «некогнитивные» поведенческие симптомы (плаксивость, раздражительность, подозрительность, нарушение ритмов сна и бодрствования, тревога, фобии); тяжелые психические нарушения (бред, галлюцинации, агрессивность, аффективные и депрессивные расстройства).

Если в вопросе ранней диагностики деменции произошел прорыв, то лечебные мероприятия не всегда позволяют достичь реального терапевтического прогресса, большей степени лишь приводящие к облегчению состояния. Касательно гипотезы амилоидного каскада, на которую возлагались очень большие надежды и вокруг которой велись и продолжают вестись исследования по поиску новых препаратов, сегодня становится очевидным, что она себя не оправдала. Поэтому все больше внимания уделяется коррекции факторов риска, способствующих развитию КН.

Предложенная гипотеза динамического многоугольника (M. Fotuhi et al., 2009) гласит, что в патологический процесс развития КН вовлекается целый ряд состояний, таких как, к примеру, ожирение, гипертензия, нейрофибриллярные клубочки, амилоидные пластинки, диабет, низкий когнитивный уровень, инсульт. При этом факторами риска являются как немодифицируемые (возраст >65 лет, пол, наследственность, этнические особенности, генетика), так и модифицируемые (высокое АД, высокий холестерин, ожирение, диабет, курение, травмы головы, питание, образование, физическая нагрузка) «триггеры». У людей старшего возраста параллельно могут развиваться нейродегенеративный и сосудистый процессы. При этом один способен потенцировать прогрессирование другого: возрастные факторы риска приводят к запуску нейродегенеративных изменений – в частности, отложению бета-амилоида, а также ишемии, геморрагии – и последующему развитию деменции комбинированного типа.

Ведущую роль в формировании деменции при сосудистых поражениях головного мозга играет поражение белого вещества головного мозга, базальных ганглиев, структуры гиппокампового круга, таламуса, что приводит к нарушению связи лобных отделов и подкорковых структур – возникновению феномена корково-подкоркового разобщения. Стратегически важными для когнитивной деятельности являются ассоциативные зоны лобной доли коры и зоны стыка теменно-височно-затылочной коры, а также структуры гиппокампового круга, таламуса, угловая извилина, хвостатое ядро. Патология деменции при цереброваскулярных заболеваниях, безусловно, связана с кардиоваскулярными факторами риска, последующим нарушением церебрального кровоснабжения в виде мозговых инфарктов, геморрагий, гипоперфузии. Финальный каскад – повреждение критических кортикальных и субкортикальных структур, повреждение/прерывание субкортикальных кругов и проекций – приводит к нейротрансмиттерным нарушениям и деменции.

Когда мозг находится в состоянии риска, связанным с развитием цереброваскулярных заболеваний, и в это время возникает ишемический инсульт, приходится говорить о возможной манифестации синдрома умеренных КН, начальной деменции, причем это может быть и болезнь Альцгеймера, и сосудистая деменция, и их комбинация. При сосудистых нарушениях в первую очередь страдает внимание, исполнительные функции, речь, пространственные способности, тогда как при болезни Альцгеймера в большей степени нарушается память. У пожилых больных имеется несколько факторов риска развития КН в постинсультный

период – очаговое сосудистое поражение мозга, дегенеративные, инволютивные процессы, диффузное поражение мозга. При этом происходит усиление их неблагоприятного воздействия, а не просто сложение эффектов каждого из факторов.

Лечение деменции включает основные терапевтические подходы, применяемые при болезни Альцгеймера. Это симптоматическое (антихолинэстеразная терапия, антиглутаматергические агенты), болезнь-модифицирующее (антиоксиданты, нейротрофические факторы, средства, влияющие на процессинг формирования бляшки бета-амилоида) и превентивное лечение. Большую роль имеет назначение антигипертензивных препаратов, антиагрегантов, нейтропротекторов, метаболитических препаратов, контроль гиперлипидемии, контроль гипергликемии, хирургическая коррекция атеросклеротического сужения магистральных артерий, лечение других соматических заболеваний. Эти мероприятия способствуют профилактике нарастания когнитивных расстройств, а в ряде случаев – некоторому уменьшению выраженности имеющегося когнитивного дефекта.

Важно понимать, что лечение уже развившихся когнитивных нарушений малоэффективно. Поэтому на сегодняшний день наиболее действенными следует считать мероприятия, направленные на модифицируемые факторы развития деменции.

Поскольку инсульт является одним из триггеров, а в ряде случаев – и причиной манифестации сосудистой либо смешанной деменции, определенный интерес могут представлять результаты исследования ARTEMIDA, продемонстрировавшего возможность снижения риска развития постинсультных когнитивных расстройств и деменции как наиболее тяжелой их формы.

В данном исследовании длительностью 12 месяцев (6 месяцев терапия Актовегином или плацебо в дополнение к стандартной терапии и 6 месяцев наблюдения) приняли участие 503 пациента, соответствующие следующим критериям включения – возраст >60 лет; супратенториальный ишемический инсульт, подтвержденный на КТ или МРТ; оценка по шкале NIHSS3-18 баллов включительно; признаки когнитивной недостаточности; способность выполнения шкалы MoCA (с поправкой на уровень образования); оценка по шкале MoCA ≤25 баллов. Скрининг, рандомизация и последующее назначение Актовегина (или плацебо) больным ишемическим инсультом проводились не позднее седьмого дня после начала заболевания в дозе 2000 мг/сут внутривенно до 20 дней, после чего продолжался пероральный прием препарата (или плацебо) в суточной дозе 1200 мг.

Оценка результатов осуществлялась с учетом взятой за основу первичной конечной точки – изменения по когнитивной подшкале Шкалы оценки тяжести болезни Альцгеймера (ADAS-Cog+) от исходного значения через 6 месяцев в сравнении с плацебо.

В итоге было отмечено, что Актовегин более выражено в сравнении с плацебо ($p=0,005$) улучшал когнитивные функции через 6 месяцев у пациентов с постинсультными КН. Важно, что достигнутое улучшение когнитивных функций не только сохранялось с течением времени, но и усиливалось в течение 6 месяцев после прекращения терапии.

А выбранные вторичные конечные точки относительно КН согласовались с первичной: изменения по шкале ADAS-Cog+ в сравнении с исходным имели статистическую достоверность ($p<0,001$) через 12 месяцев наблюдения; доля ответивших на лечение по ADAS-Cog+ в основной группе также была выше – через 3 ($p=0,032$), 6 ($p=0,034$) и 12 месяцев ($p=0,035$); изменения по шкале MoCA в сравнении с исходным были отмечены через 3 ($p=0,016$), 6 ($p=0,013$) и 12 месяцев ($p=0,003$).

Интересны также результаты в отношении частоты развития деменции в когорте исследуемых пациентов. Хотя разница между группами не достигла статистической значимости, однако отмечался отчетливый позитивный тренд с более низкой частотой развития деменции в группе Актовегина в сравнении с плацебо через 6 и через 12 месяцев после инсульта.

В целом Актовегин показал хороший профиль безопасности и хорошо переносился пациентами (общее количество побочных эффектов было сопоставимо в обеих группах: плацебо – 37,9%, Актовегин – 35,6%).

Вместе с тем не стоит забывать, что реабилитация КН у больных с деменцией должна включать: тренинг, направленный на улучшение памяти; программы, основанные на прослушивании музыки, регулярные занятия танцами; повышение активной деятельности больных дома (в частности, приготовление пищи); арттерапия и т.д.

Подготовил **Виталий Мохнач**

Статья публикуется при содействии ООО «Такеда Украина»
UA/AVG/1216/0150

