

Сосудистые когнитивные нарушения и эндотелиальная дисфункция: современные подходы к терапии

По материалам XIX Международной конференции «Возрастная стратегия профилактики, терапии и реабилитации в неврологии» (25-27 апреля, г. Трускавец)

Мозговой инсульт и его последствия стабильно занимают лидирующие позиции в структуре причин смертности и инвалидности населения. Актуальным направлением является изучение ранних форм цереброваскулярных заболеваний, когда патологические процессы еще обратимы, а патогенетически обоснованные лечебно-профилактические мероприятия помогают надолго сохранить человеку активную жизнедеятельность и уменьшить риск мозговой катастрофы. Вопросам терапии дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ) и сосудистых когнитивных нарушений посвятила лекцию заведующая кафедрой неврологии № 1 Харьковского национального медицинского университета (ХНМУ), доктор медицинских наук, профессор Ирина Анатольевна Григорова.

Хронические нарушения мозгового кровообращения традиционно объединяют термином «дисциркуляторная энцефалопатия», под которой подразумевается прогрессирующая недостаточность кровоснабжения головного мозга, приводящая к развитию множественных мелкоочаговых повреждений нервной ткани и нарушений неврологических и психических функций.

Особенности клинических проявлений ДЭ обусловлены мультифокальным характером поражения мозга. Симптоматика ДЭ формируется в результате нарушения связей между корой и подкорковыми структурами. Причина «разобщения» — диффузные изменения белого вещества головного мозга, коры, базальных ядер. При ДЭ в наибольшей степени страдают функция лобных долей и их связи с подкорковыми и стволовыми отделами. Это поясняет доминирующую роль когнитивных расстройств лобного типа и сложных нарушений двигательного контроля в клинической картине ДЭ.

Клинические изменения при ДЭ характеризуются стадийностью и без лечения имеют тенденцию к прогрессированию.

При ДЭ I стадии преобладают неврастенические нарушения, а явные неврологические нарушения, как правило, отсутствуют.

Но тестирование с применением простых скрининговых инструментов, например мини-теста психического статуса (MMSE), выявляет легкие (26-27 баллов) или умеренные (24-25 баллов) когнитивные нарушения.

На II стадии ДЭ нарастает частота нарушений памяти. Результат MMSE ухудшается до 20-23 баллов, что соответствует деменции легкой степени выраженности. Отчетливой становится очаговая неврологическая симптоматика. Например, следствием поражения пирамидной, экстрапирамидной систем и мозжечка являются нарушения ходьбы и равновесия.

На III стадии ДЭ когнитивный дефицит приобретает тотальный характер и накладывает ограничения на жизнедеятельность больных. Тест MMSE выявляет умеренную (11-19) или тяжелую деменцию (>10 баллов). Наблюдается дальнейшее прогрессирование неврологических нарушений вплоть до утраты контроля тазовых органов.

Первыми шагами в диагностике ДЭ являются выделение основных синдромов — неврологических, когнитивных, эмоционально-аффективных и их подтверждение инструментальными и психометрическими методами.

На втором этапе диагностики проводится оценка сосудистых факторов риска.

Они могут быть неустраняемыми (возраст, наследственность) и устраняемыми или потенциально модифицируемыми (артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, курение, злоупотребление алкоголем).

По возможности следует стремиться к точной идентификации сосудистого процесса, вызывающего ДЭ (по данным доплерографии, нейровизуализации и ангиографии). Диагноз ДЭ и сосудистой деменции правомочен лишь в тех случаях, когда доказана временная причинно-следственная связь нарушений гемодинамики с развитием клинической, неврологической, нейропсихологической и психиатрической симптоматики, а также исключены другие (не сосудистые) причины наблюдаемых симптомов.

Соответственно в клинико-патогенетической картине выделяют следующие цели терапии ДЭ:

- снижение темпов прогрессирования цереброваскулярной недостаточности;
- устранение или уменьшение выраженности неврологических и психических проявлений;
- предупреждение развития транзиторной ишемической атаки, первого или повторного инсульта, инфаркта миокарда, заболеваний периферических артерий;
- предотвращение развития и прогрессирования деменции.

Сосудистая деменция — это не единое состояние, а несколько клинико-морфологических и клинико-патогенетических синдромов, общей для которых является взаимосвязь цереброваскулярной патологии с когнитивными нарушениями. Деменция патогенетически тесно связана с ключевыми факторами развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний — дисфункцией эндотелия, артериальной гипертензией, атеросклерозом.

Эндотелий в настоящее время рассматривается не просто как эпителиальная выстилка сосудов, а как автономный сердечно-сосудистый и эндокринный орган. Его общий вес (1,5-2 кг) сопоставим с весом печени, а площадь достигает размеров футбольного поля. Эндотелий продуцирует более 30 важнейших медиаторов, которые участвуют в фибринолизе, регуляции тонуса сосудов, пролиферации, иммунного ответа.

Эндотелиальная дисфункция признана экспертными ассоциациями, включая Европейское общество кардиологов, ключевым звеном в развитии кардио- и цереброваскулярной патологии — атеросклероза, ишемической болезни сердца, острых и хронических нарушений мозгового кровообращения, облитерирующих заболеваний сосудов нижних конечностей. Под воздействием различных модифицируемых и немодифицируемых факторов способность эндотелиальных клеток синтезировать вазодилатирующие субстанции снижается, тогда как синтез сосудосуживающих факторов сохраняется или усиливается. При участии системной воспалительной реакции, усиленной пролиферации гладкомышечных клеток, адгезии и агрегации клеток крови эндотелиальная дисфункция становится прямым предшественником прогрессирования атеросклероза и связанной с ним сосудистой патологии (рис.).

Основным проявлением эндотелиальной дисфункции является нарушение биодоступности универсального вазодилатора оксида азота (NO) за счет дефицита субстрата для его синтеза — L-аргинина. На кафедре неврологии № 1 ХНМУ проведено новаторское исследование, направленное на поиск дополнительных маркеров дисфункции эндотелия сосудов



И.А. Григорова

у пациентов с ишемическим инсультом (ИИ). Для этого производился подсчет количества циркулирующих десквамированных эндотелиоцитов (ЦДЭ) венозной крови по методу J. Hladovec (1978) с определением их морфологических характеристик (площади, максимального размера) у больных в раннем восстановительном периоде каротидного ИИ (Патент на корисну модель № 66974 від 25.01.2012 «Спосіб визначення циркулюючих ендотеліоцитів крові», О.О. Гелетка, І.А. Григорова, О.Ю. Степаненко). Выявлена взаимосвязь между количеством ЦДЭ, их морфологическими показателями и сосудистыми факторами риска у пациентов с ИИ. Так, была выделена группа из 19 больных, перенесших ИИ в возрасте от 30 до 42 лет, которые являлись заядлыми курильщиками. Показатель количества ЦДЭ у них составил $19,6 \pm 5,2 \times 10^5$ в 1 л крови, а среднее значение площади фрагмента десквамированного эндотелиоцита — 38279 ± 9521 условных единиц (пикселей). Это значительно отличается от показателей некурящих больных, перенесших ИИ, у которых количество ЦДЭ составило $9,4 \pm 2,62 \times 10^5$ в 1 л крови, а площадь десквамированного эндотелиоцита — 27353 ± 9745 условных единиц. Таким образом, было выявлено, что кроме увеличения количества ЦДЭ в группе курящих пациентов достоверно выше степень их фрагментации за счет увеличения площади и максимального размера. Эти дополнительные маркеры эндотелиальной дисфункции у лиц, перенесших ИИ (в том числе молодого возраста), были более выражены у курильщиков, а также пациентов, которые нерегулярно принимали антигипертензивные препараты и статины.

Основой ведения пациентов с ДЭ являются адекватная терапия атеросклеротического заболевания сосудов и контроль модифицируемых факторов риска: назначение статинов, подбор эффективной антигипертензивной терапии, модификация образа жизни и питания с целью нормализации массы тела. Регулярные умеренные физические нагрузки, кроме того, благотворно влияют на функционирование сосудистого эндотелия.

Кроме того, для симптоматической терапии когнитивных нарушений у пациентов с ДЭ применяются препараты с нейропротективными и ноотропными свойствами:

- антагонисты NMDA-рецепторов (мемантин);
- модуляторы ГАМК-эргической нейротрансмиссии (гопантеновая кислота — ГПК);
- ингибиторы холинэстеразы (донепезил, ривастигмин);
- препараты с метаболическим механизмом действия (мельдоний);
- донаторы L-аргинина для синтеза эндотелиального NO;
- предшественники фосфолипидов нейрональных мембран (цититколин) и др.

Для коррекции когнитивных расстройств, наблюдаемых при I и II стадии ДЭ, мы рекомендуем применять препарат отечественного производства Когнум (кальция гопантенат). Фармакологические свойства ГПК



**Ноотроп,
нейропротектор**



Когнум
Ноотропний засіб
30 таблеток по 250 мг

гопантенат кальцію



**Збереження
пам'яті та інтелекту**



МЕМБРАЛ
лікування деменції
30 таблеток,
вкритих плівковою оболонкою

мемантину гідрохлорид



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

Регістраційне посвідчення МОЗ України:
Когнум - НР/А/13717/01/01 від 03.07.2014;
Мембрал - НР/А/14982/01/01 від 16.03.2016



Рис. Ендотеліальна дисфункція – універсальний механізм розвитку кардіо- і цереброваскулярних захворювань

обумовлені наявністю в структурі молекули гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК) – основного тормозного медіатора центральної нервної системи. Посредством модуляції ГАМК-рецептор-канального комплексу ГПК підвищує стійкість нейронів до гіпоксії і дії токсичних речовин, сприяє нормалізації обмінних процесів в стінці церебральних судів, проявляє антивазоспастичне і мембраностабілізуюче дії, стимулює білок-синтетичні процеси в нейронах.

Терапевтичні ефекти ГПК:

- покращує пам'ять, увагу;
- регулює рівень бодрості (умеренне седативне діє);
- регулює тонус м'язів, зменшує моторну збудливість;
- протисудорожне діє;
- протитревожне діє;
- покращує емоційний фон;
- запобігає побічним ефектам фенобарбіталу, карбамазепіну, нейролептиків.

Рекомендовані суточні дози препарату Когнум у дорослих пацієнтів – 1500-3000 мг. Препарат можна застосовувати у дітей з 3 років, починаючи з дози 750 мг/сут, що свідчить про його безпеку. Курс лікування становить від 1 до 4 міс, в окремих випадках – до 6 міс. Через 3-6 міс можливо повторення курсу лікування.

У пацієнтів з деменцією в схему лікування ми рекомендуємо додавати вітчизняний препарат мемантину гідрохлориду – Мембран. Субстанція для його виробництва постачається компанією Merz Pharma GmbH (Німеччина). Остановимся на дії мемантину.

Дієвість мемантину пов'язана з покращенням міжнейронної передачі і захороною нейронів від пошкодження в умовах надмірного викиду глутамату. Мемантин є неконкурентним низкоафінним антагоністом N-метил-D-аспаратичних (NMDA) рецепторів з низкою селективністю по відношенню до різних підтипів NMDA-рецепторів і швидкої кінетикою зв'язування з ними. Одним з основних лігандів NMDA-рецепторів є збуджуючий нейромедіатор глутамат. Модулюючи ефект мемантину в відношенні NMDA-рецепторів згладжує негативні наслідки посиленої глутаматергічної передачі, яка спостерігається при ішемії мозку (судинній деменції), так і в результаті токсичного дії β-амілоїда (при деменції Альцгеймера). Вторичні механізми дії мемантину пов'язані з впливом мемантину на серотонінові рецептори підтипу 5-HT₂, ацетилхолінові, дофамінові (D₂) рецептори, а також потенціал-залежні канали для іонів Na⁺. Посредством перелічених механізмів мемантин знижує рівень окислювального стресу в нервовій тканині, запобігає утворенню патологічного β-амілоїда і фосфорилування тау-протеїнів, зменшує вираженість нейровоспалення, покращує нейрогенез. Все перелічене ефекти протистоять дисфункції нейронних мереж, яка спостерігається при деменції, і, можливо, уповільнює прогресування патологічного процесу.

Мембран застосовується поступовим підвищенням дози до 5 мг/сут в перші 3 нед по наступній схемі:

1-я тиждень (1-7-й день) – 5 мг/сут (0,5 таблетки);

2-я тиждень (8-14-й день) – 10 мг/сут (1 таблетка);

3-я тиждень (15-21-й день) – 15 мг/сут (1,5 таблетки);

починаючи з 4-ї тижня – 20 мг/сут (2 таблетки). В подальшому рекомендована підтримуюча доза становить 20 мг/сут.

В клінічній практиці часто виникає питання про те, в яких ситуаціях слід зазначати комбіновану нейропротекторну терапію. Відповідь на це питання був отриманий, в частині, при проведенні на базі нашої кафедри дослідження з участю 120 хворих з додементними когнітивними розладами і судинною деменцією. Всі досліджувані були розділені на дві групи: I група – хворі з гіпертензивною енцефалопатією II стадії в віці 50-60 років, II група – хворі з гіпертензивною енцефалопатією II-III стадії в віці 65-80 років. У пацієнтів I групи виявлялися додементні когнітивні порушення, а у пацієнтів II групи – деменція легкої і середньої ступеня тяжкості.

Хворі були досліджені згідно українського протоколу. Психодіагностичне дослідження проводилося з використанням Монреальської шкали, застосовуваної для виявлення когнітивних порушень (шкала MoCA), ступінь вираженості психоемоційних розладів і депресії визначалася за допомогою шкали Спілберга-Ханіна і Бека. У пацієнтів I групи відзначено зниження когнітивних функцій на 3 бали за шкалою MoCA (зменшення концентрації уваги, погіршення короткочасної і довготривалої пам'яті, дезорієнтація, апрактичні розлади). У хворих II групи виявлено зниження когнітивних функцій на 5 балів за шкалою MoCA. У даного контингенту хворих к аналогічним розладам, наявним у хворих I групи, приєдналися емоційні, поведінкові зміни, труднощі в самообслуговуванні. У 50% пацієнтів I групи і у 80% пацієнтів II групи виявлялися психоемоційні порушення в формі тривоги і депресивного синдрому. Нами відзначено позитивний ефект при застосуванні препарату Когнум у хворих I групи. У хворих II групи частинний регрес когнітивних розладів спостерігався при застосуванні комбінованої терапії препаратом Когнум і Мембран. Таким чином, у осіб середнього віку з додементними судинними розладами в ряді випадків достатньо призначення одного препарату – Когнуму. У більшості пацієнтів і у осіб з деменцією, навіть легкої і середньої ступеня, цілком доцільно призначати препарат Когнум і інгібітор NMDA-рецепторів Мембран. Це підтверджує думку про доцільність комбінованої терапії у осіб з когнітивними судинними розладами, особливо в старшій віковій групі при деменції.

Таким чином, своєчасний і адекватний вибір терапевтичної тактики при ДЗ дозволить запобігти прогресуванню цереброваскулярної недостатності і забезпечити позитивну динаміку порушень в інтелектуально-мнестическій, емоційно-мотиваційній і руховій сферах.

Підготував Дмитрій Молчанов



Здоров'я України

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

Передплатити наші видання Ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» чи в редакції «Видавничого дому «Здоров'я України».

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку. При оплаті в призначенні платежу вказати обране видання та термін передплати;
- надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
- повідомити адресу доставки з зручним для Вас способом: тел./факс відділу передплати: **+380 (44) 364-40-28 (29)**; поштою: «Видавничий дім «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2, електронною поштою: **podpiska@health-ua.com**

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»

Нове в медицині та медичній практиці

Передплатний індекс – **35272**

Періодичність виходу – 2 рази на місяць / 24 рази на рік

Вартість редакційної передплати:

- на 3 місяці – 270 грн
- на 6 місяців – 540 грн
- на 12 місяців – 1080 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя»

03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.

e-mail: **podpiska@health-ua.com**

ЄДРПОУ 38419790, р/п 26000628915800

у ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005

Тематичні номери

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Гінекологія, акушерство, репродуктологія»

Передплатний індекс – **89326**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 200 грн, на півріччя – 100 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»

Передплатний індекс – **37635**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 200 грн, на півріччя – 100 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»

Передплатний індекс – **37632**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 200 грн, на півріччя – 100 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»

Передплатний індекс – **37639**

Періодичність виходу – 6 разів на рік

Вартість передплати на рік – 300 грн, на півріччя – 150 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»

Передплатний індекс – **37633**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 200 грн, на півріччя – 100 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»

Передплатний індекс – **37634**

Періодичність виходу – 5 разів на рік

Вартість передплати на рік – 250 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Педіатрія»

Передплатний індекс – **37638**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 200 грн, на півріччя – 100 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Пульмонологія, алергологія, риноларингологія»

Передплатний індекс – **37631**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 200 грн, на півріччя – 100 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія»

Передплатний індекс – **49561**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 200 грн, на півріччя – 100 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»

Передплатний індекс – **86683**

Періодичність виходу – 3 рази на рік

Вартість передплати на рік – 150 грн

Журнал «Серцева недостатність»

Передплатний індекс – **49291**

Періодичність виходу – 3 рази на рік

Вартість передплати на рік – 150 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»

03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.

Тел./факс відділу передплати **+380 (44) 364-40-28 (29)**;

e-mail: **podpiska@health-ua.com**

ЄДРПОУ 38419785, р/п 26007628853200

у ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005

НАША АДРЕСА:

Видавничий дім

«Здоров'я України»,

03035, м. Київ,

вул. Механізаторів, 2

Відділ передплати:

тел.: **+ 380 (44) 364-40-28,**

e-mail: **podpiska@health-ua.com**

www.health-ua.com



www.health-ua.com

