

С.М. Стаднік, к.м.н., Військово-медичний клінічний центр Західного регіону, м. Львів

Судинні когнітивні розлади та сучасні підходи до їх превентивно-терапевтичної корекції



С.М. Стаднік

Хронічні цереброваскулярні захворювання, до яких належать початкові прояви недостатності кровопостачання мозку та дисциркуляторна енцефалопатія (ДЕ), з одного боку, є чинниками ризику розвитку інсульту, а з іншого – причиною поступового наростання неврологічних і психічних розладів. За останнє десятиліття відзначається помолодшання цереброваскулярних уражень. Таким чином, проблема хронічних прогресуючих судинних захворювань мозку висувається на одне з провідних місць у сучасній ангіоневрології. Актуальність цього питання визначається також його соціальною значимістю: неврологічні й психічні розлади при ДЕ можуть призводити до тяжкої інвалідизації хворих.

Термінологія хронічних порушень мозкового кровообігу

Широке розповсюдження мають хронічні розлади мозкового кровообігу. Хворі з такими розладами становлять значну частку у структурі пацієнтів як неврологічного стаціонару, так і амбулаторного прийому. У вітчизняній класифікації такі стани описуються як ДЕ, або хронічна церебральна ішемія (ХЦІ). ДЕ – прогресуючий багатоглибший розлад функцій головного мозку, обумовлений недостатністю його кровопостачання. ДЕ може бути викликана повторними епізодами дисциркуляції (гострого порушення мозкового кровообігу) і/або стійкою тривалою недостатністю мозкового кровообігу. Клінічно проявляється неврологічними, емоційними, когнітивними, психічними порушеннями, що мають у більшості випадків прогресуючий характер.

У МКХ-10 такого терміну, як «дисциркуляторна енцефалопатія», немає, проте у вітчизняній неврології він найчастіше використовується та, можливо, більш чітко відображає суть захворювання – органічне ураження головного мозку внаслідок порушення церебрального кровообігу.

Уперше термін «хронічна ішемія головного мозку» запропонував у 1962 р. М.К. Боголепов для об'єднання різноманітних ішемічних порушень мозкового кровообігу, в основі яких лежить поняття «невідповідність мозкового кровотоку метаболічним потребам мозкової тканини». Нині ХЦІ розглядається як патологічний процес, що характеризується загальними етіологічними чинниками та патофізіологічними механізмами, які об'єднують клінічні форми хронічної цереброваскулярної недостатності. У іншомовній літературі ХЦІ не розглядається як самостійна нозологічна форма, а позначається як судинний паркінсонізм, хвороба Бінсвангера, лакунарна деменція, мультиінфарктна деменція. Сьогодні кожна зі стадій цієї патології означає різну глибину когнітивного зниження – аж до тяжкої деменції.

Одночасно встановлено, що, незважаючи на наявність універсальних закономірностей, процес церебральної ішемії є багато в чому індивідуальним, особливості його перебігу визначаються тяжкістю передуючої ХЦІ, фоновим станом метаболізму мозку, статусом та реактивністю нейроімунноендокринної системи. За результатами досліджень сформовано положення про динамічний характер і потенційну зворотність церебральної ішемії, а також необхідність проведення невідкладних заходів стосовно поєданого відновлення кровообігу і захисту головного мозку від ішемічного ураження.

Сучасна концепція судинних когнітивних розладів

Окрім вогнищевої неврологічної симптоматики до клініки хронічної цереброваскулярної недостатності відносяться когнітивні порушення, яким останнє десятиліття приділяється велика увага у зв'язку із зростанням їх поширеності. Розлади в пізнавальній сфері представляють одну з важливих проблем сучасної неврології, що має як медичне, так і соціальне значення. Запропоновано спеціальні терміни «судинні когнітивні розлади» (vascular cognitive impairment) і «судинні помірні когнітивні порушення».

Судинні помірні когнітивні розлади (ПКР) розглядаються як предементна форма за наявності хронічної цереброваскулярної недостатності. Проте їх вираженість при судинному ураженні головного

мозку визначається цілою низкою до кінця не вивчених чинників, у тому числі віком хворих та їх соціальним статусом.

Пацієнти з ПКР є більш уразливими за будь-яких стресів, їм важко переключатися на нові об'єкти уваги й види діяльності, вони мають труднощі стосовно збереження й відтворення інформації. У деяких випадках когнітивні розлади (КР) виходять за межі вікової норми, викликаючи у хворого певні труднощі при здійсненні складних повсякденних дій, але не призводячи до побутової та професійної дезадаптації.

В останні роки проблема ПКР викликала значний інтерес дослідників і практичних лікарів, що пов'язано перш за все з великими терапевтичними перспективами цієї форми патології у порівнянні з деменцією. На синдромальному рівні виділяють два основних види розладів пам'яті: первинні порушення довготривалого запам'ятовування (інструментальні) та недостатність самостійного відтворення інформації (динамічні). В основі першого типу мнестичних розладів лежить патологія гіпокампа. Особливостями цього типу порушень є значна різниця безпосереднього й відтермінованого від пред'явлення матеріалу відтворення, неефективність підказок при відтворенні або семантичній організації матеріалу. Динамічні порушення пам'яті розвиваються за патології підкіркових церебральних структур, їх зв'язків із лобними частками головного мозку, іноді при нормальному старінні або емоційних розладах. Головна характеристика цього виду порушень – складність самостійного відтворення інформації при збереженні сліду довготривалої пам'яті. При цьому збереження сліду виявляє себе при полегшенні умов відтворення: при введенні зовнішніх підказок або дослідженні відтворення у формі впізнання.

Значного прогресу у вивченні молекулярних і патохімічних механізмів КР, які з'являються при нормальному старінні мозку і нейродегенераціях, було досягнуто завдяки відкриттю ролі префронтальної кори головного мозку в організації цих функцій. З'ясувалося, що префронтальна кора має двобічні зв'язки з дофамінергічними й норадреналінергічними структурами стовбура мозку (чорна субстанція, блакитна пляма), формуючи основи поведінки, уваги, робочої пам'яті та відтворення інформації. До числа найбільш значущих нейротрансмітерів префронтальної кори належать катехоламіни – дофамін і норадреналін, недостатність яких лежить в основі дезінтеграції префронтальних зв'язків. Поділ дофамінових рецепторів на два великих класи D₁ і D₂ зумовлено здатністю стимулювати (D₂) або інгібувати (D₁) клітинну аденілатциклазу, їх взаємодією з ГТФ-зв'язуючими білками, локалізацією на пре- і постсинаптичних терміналях, а також характером аферентних й еферентних зв'язків.

Сьогодні вважається загальноприйнятим, що глутамат є ключовим швидко збуджуючим нейротрансмітером у центральній нервовій системі. Він активує основні типи іонотропних рецепторів. У деякій мірі глутамат бере участь практично у всіх функціях центральної нервової системи – від первинного сприйняття до пізнавальної здатності. Гіпокамп є структурою, з якою пов'язане формування пам'яті. Усі швидко збуджуючі шляхи в гіпокампі використовують глутамат у якості трансмітера. Хоча глутамат є ключовим медіатором фізіологічної комунікації між

нейрональними клітинами, за певних умов активація глутаматних рецепторів призводить до загибелі нейронів – ексайтотоксичності. Вчені висловлюють припущення, що ексайтотоксичність пов'язана з гіпернавантаженням Ca²⁺.

Також однією з ключових ланок патогенезу є нейротрансмітерні порушення у холінергічній системі. Глутаматергічна та холінергічна гіпотези не заперечують одна одну. Навпаки, їх комбінування, вірогідно, дає більш повну картину патологічних змін усередині нейротрансмітерних систем у головному мозку. Глутамат може бути «виконавцем» нейродегенеративних процесів, а холінергічні нейрони – однією з «жертв».

Відомо, що превентивно-терапевтичний вплив на розвиток і перебіг КР можливий на рівні механізмів дії патогенетичних чинників. У зв'язку з цим з практичної точки зору в мультифакторному патогенезі КР можна виділити дві основні групи предикторів ризику: кориговані й некориговані. Так, наприклад, вік, стать, освіта, спадковий анамнез відносяться до некоригованої групи чинників ризику, тобто не можуть бути піддані будь-якому впливу. У той же час існує низка патогенетичних факторів ризику розвитку КР судинного генезу, корекцію яких можна й треба проводити як у превентивному, так і в терапевтичному аспектах, – паління, артеріальна гіпертензія, гіперхолестеринемія, атерогенез серцево-судинні розлади, ендокринопатії, коагулопатії.

Особливого значення у з'ясуванні патогенетичних механізмів формування й прогресування КР судинного генезу набуває вивчення біохімічної ланки, що обумовлено як діагностичним, так і терапевтичним аспектами. Визнаючи мультифакторність виникнення й розвитку когнітивного дефіциту при ХЦІ, сучасні дослідники вважають, що формування та прогресування КР перебувають у прямій залежності від ступеня вираженості церебрального атеросклерозу. Відомо, що наявність у дузі аорти атеросклеротичної бляшки завтовшки від 4 мм разом із низькою фібринолітичною активністю крові та мікроальбумінурією є важливим чинником розвитку КР у хворих на ХЦІ. Дослідники відзначають, що, за даними ультразвукової доплерографії, у міру того як формуються судинні КР відбувається значне зниження кровотоку як у каротидному, так і у вертебро-базиллярному басейні. При цьому у міру прогресування порушень гемодинаміки із залученням усіх екстра- та інтракраніальних судин КР стають більш вираженими. Цікаво, що при порівнянні гемодинамічних параметрів у пацієнтів із когнітивним дефіцитом судинного генезу і КР альцгеймерівського типу, у перших відмічено достовірно більш значуще зниження середнього і діастолічного кровотоку, що зумовило можливість використання транскраніальної доплерографії в диференційній діагностиці різних типів деменцій. За даними літератури, значну роль у цьому процесі відіграє також звуження просвіту магістральних судин, які кровопостачають мозок. При дослідженні кровотоку в екстракраніальних судинах у пацієнтів із судинними КР майже у всіх випадках спостерігають ознаки дифузного атеросклеротичного стенозування, що проявляються неоднорідним потовщенням стінок судин. При цьому встановлено, що локалізація атеросклеротичних бляшок відрізняється

Продовження на стор. 46.

С.М. Стадник, к.м.н., Військово-медичний клінічний центр Західного регіону, м. Львів

Судинні когнітивні розлади та сучасні підходи до їх превентивно-терапевтичної корекції

Продовження. Початок на стор. 45.

в ділянці біфуркації загальної сонної артерії (40%) та в дистальному її відділі (35%). Відмічено, що звивистості й вигини, які призводять до звуження судини більш ніж на 50,0%, встановлені у 20,8% випадків і найчастіше виявляються в гирлі внутрішньої сонної артерії та в сегменті V₃ хребетної артерії. Як свідчать результати досліджень, ступінь вираженості КР прямо пропорційний ступеню локального стенозу, а характер КР у переважній більшості випадків відповідає топічній локалізації ділянок мозку, які кровопостаються ураженими артеріями.

Відомо, що у колатеральному кровообігу мозку головну роль відіграють судини вілізівського кола та перестроєна екстра- та інтракраніальних артерій. Зважаючи на це, логічно припустити, що поєднання оклюзійних процесів у магістральних артеріях голови з дефектами судин вілізівського кола, яке проявляється в недостатньому колатеральному кровопостачанні, може супроводжуватися КР різного ступеня вираженості.

У патогенезі формування та прогресування КР судинного генезу важливе значення має порушення реологічних властивостей крові та гемостазу. Оскільки зміни реологічних властивостей крові є однією з важливих ланок складного ланцюга патофізіологічних механізмів формування й прогресування судинних КР, слід звернути увагу на те, що істотну роль відіграє мікроциркуляторне русло, зважаючи на особливості його ендотелію. Патогенетичні особливості ендотеліальної дисфункції при атерогенезі мають неспецифічний характер, що дозволяє розглядати її у якості коригованого чинника ризику розвитку судинних КР.

Відомо, що атеросклеротичний процес викликають чинники запалення (інтерлейкіни, основний фактор росту фібробластів тощо), внаслідок чого пошкоджується ендотелій. Клітинно-мембранні порушення в судинній стінці, які виникають під впливом пошкоджуючих чинників ризику (паління, артеріальної гіпертензії, дисліпідемії, цукрового діабету тощо), обумовлюють порозність ендотелію, сприяючи проникненню в субендотеліальний простір тромбоцитів, що, у свою чергу, активізує проліферацію гладком'язових клітин і фібробластів, вивільняючи фактор росту. Активовані тромбоцитами адгезивний білок Р-селектин індукуює продукцію цитокінів, які, протеолітично ушкоджуючи ендотелій, підвищують активність глікопротеїнів і викликають їх агрегацію. Проникність ендотелію забезпечує проникнення у субендотеліальний простір також моноцитів. Останні, трансформуючись у макрофаги, адсорбують ліпіди й перетворюються на пінисті клітини, які секретують протеолітичні ензими, що, в свою чергу, пошкоджують ендотелій. Виникає багатоступеневий циклічний процес, у результаті якого на тлі гемодинамічних особливостей (підвищеної турбулентності, високого рівня поверхневого тертя у місцях біфуркації судини) відбувається запуск атеротромботозу. Важливу роль у процесі тромбоутворення відіграє розрив атеросклеротичної бляшки, при якому її різні компоненти вступають у контакт із кров'ю, зумовлюючи активацію гемокоагуляції. При цьому розрив фіброзної оболонки бляшки відбувається під дією як екзогенних, так і ендогенних чинників (активація цитокінів).

На думку дослідників, до атеросклерозу призводять порушення ліпідного обміну: підвищення рівня холестерину (ХС) ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), висока концентрація в крові загального ХС тощо. Відмічено, що зниження рівня ХС припиняє розвиток атероматозної бляшки, оскільки множинні атероми, які спостерігаються при церебросклерозі, є облігатним передвісником когнітивного зниження. Окрім того, слід враховувати ще один можливий механізм формування КР при церебросклерозі – прискорення нейродегенеративного процесу.

Традиційні та перспективні підходи до лікування та профілактики КР

За останнє десятиліття вивчення чинників ризику розвитку КР при цереброваскулярній патології дозволило розширити перелік необхідних превентивно-терапевтичних заходів. Так, було встановлено, що гіполіпідемічні препарати, зокрема статини, мають патогенетичний лікувально-профілактичний ефект відносно судинних КР. Маючи протизапальні властивості та пригнічуючи запальний процес у судинах, препарати групи статинів у короткі терміни значно зменшують вираженість атеросклеротичної хвороби головного мозку.

Окрім основної гіполіпідемічної дії статини мають безліч плейотропних ефектів. Основна плейотропна дія статинів полягає у впливі на судинний ендотелій. Ці препарати сприяють відновленню бар'єрної функції ендотелію, мають вазодилатуючий і антиішемічний ефект. Нормалізація ліпідного спектру, а саме підвищення рівня ліпопротеїнів високої щільності на тлі зниження концентрації ХС ЛПНЩ, супроводжується також інгібуванням синтезу та каскадним вивільненням прозапальних цитокінів, іншими патобіохімічними процесами. Крім того, статини сприяють впливаю на систему гемостазу, знижуючи показники агрегації тромбоцитів, а також активуючи систему фібринолізу. Отримано дані про дію статинів на процеси тромбогенезу: під їх впливом достовірно знижується концентрація тромбіну в порівнянні з такою у контрольній групі, що сприяє запобіганню тромбоутворення і зниженню частоти атеротромбозу. Статини здатні інгібувати процеси проліферації неосмугованих м'язових клітин стінок артерій, запобігаючи їх атеросклеротичним змінам, що має важливе значення для профілактики розвитку КР.

Стабілізація атеросклеротичної бляшки сприяють не лише антипроліферативний, протизапальний та імунодепресивний ефекти статинів, але й інші механізми їх дії. Так, знижуючи рівні загального ХС і ХС ЛПНЩ, статини перешкоджають їх переокисленню окисленню з утворенням пероксинітриду. Статини здатні впливати на функціональну активність ендотеліальної NO-синтази, посилюючи її експресію переважно за допомогою посттрансляційних механізмів. Збільшення активності NO-синтази призводить до підвищення вироблення оксиду азоту, за рахунок якого здійснюється регуляція багатьох фізіологічних процесів на люмінальній поверхні ендотелію. Окрім нормалізації клітинно-мембранних процесів у ендотеліальній стінці статини створюють вазодилатуючий ефект, збільшуючи кровотік у середньому на 45%. При цьому дослідниками підкреслюється важливість агресивного зниження рівня ХС не лише при гіперхолестеринемії, але й при нормальних значеннях ліпідогрामी. Показанням для призначення статинів може бути як високий рівень ХС, так і госпіталізація з приводу ішемічної хвороби серця або інсульту.

Про те, що застосування статинів пов'язане із станом когнітивних функцій, пишуть у багатьох іноземних джерелах. Згідно з проведеними дослідженнями, прийом статинів знижує ризик розвитку КР у літніх людей. Так, С. Стамг і співавт. упродовж 5 років проводили спостереження за групою, до якої увійшли 1700 американців мексиканського походження віком понад 60 років, звертаючи увагу на прийом певних препаратів та щорічно оцінюючи інтелектуальний рівень учасників дослідження. До кінця дослідження серед пацієнтів, що приймали статини, частота деменції та інших КР була удвічі нижчою в порівнянні з таким показником у тих, хто не приймав ці препарати. При цьому автори підкреслюють необхідність продовження подібних досліджень. Аналіз результатів дослідження 1674 американців літнього віку, проведений М. Наан і співавт. (University of Michigan in Ann Arbor, США), показав, що застосування статинів знижує ризик розвитку деменції практично удвічі з відносним ризиком 0,52. За даними іншого дослідження, застосування статинів зменшує вірогідність КР на 57%. Цікаво, що в одному з досліджень показано,

що низький рівень загального ХС може розглядатися як показник, який відображає зниження когнітивних функцій у осіб літнього віку.

Статини, які мають плейотропний вплив на безліч патогенетичних чинників виникнення й прогресування КР судинного генезу, можуть бути рекомендовані не лише як терапевтичний, але й превентивний засіб для попередження розвитку й прогресування КР.

Лікування ПКР при ХЩ – вкрай складне й відповідальне завдання як для лікаря-спеціаліста, так і для лікаря загального профілю. Дуже часто пацієнти трактують КР (особливо в дебюті захворювання) як потенційно небезпечне для якості життя. Це призводить до частих звернень пацієнтів до лікарів різного профілю, проведення численних діагностичних досліджень, що, в свою чергу, може призвести до виникнення в пацієнта уявлення про труднощі діагностики й медикаментозної корекції захворювання. Неправильні уявлення пацієнта про суть захворювання ведуть до формування іпохондричних ідей, сприяють погіршенню перебігу хвороби. Наприклад, оціночна установка першого епізоду когнітивного дефекту є важливим компонентом в розвитку депресії. У пацієнтів із тривалою першою епізоду як катастрофічної події швидше розвивається депресія в порівнянні з хворими, які правильно розуміють суть інволюційного процесу. Тому лікування КР окрім специфічної фармако- або психотерапії має обов'язково включати елементи неспецифічної, раціональної терапії. Метаболічні, ноотропні й вазоактивні препарати традиційно призначають хворим із КР. У цілому використання цих лікарських засобів виправдане, якщо врахувати можливий вплив на мікроциркуляцію. Патогенетичні механізми КР різноманітні, що призводить до використання лікарських засобів, різних за механізмом дії.

Особливе значення має нейротрансмітерна терапія. Антагоністи MNDA-рецепторів є препаратами, що зменшують вираженість порушень пам'яті, уваги, нейродинамічних розладів і лобної дисфункції. В основі ефективності лікарських засобів цієї фармакологічної групи лежать пряма блокада MNDA-рецепторів, зменшення вираженості феномена ексайтотоксичності, а також, відповідно, уповільнення процесу апоптозу або програмованої клітинної смерті.

Існує припущення про можливий вплив дофамінергічних препаратів на КР у рамках ПКР. На сьогодні доведено вплив цих лікарських засобів на прояви вікової когнітивної дисфункції. Морфологічним і патохімічним субстратом для вікових КР є зниження рівня дофаміну в підкіркових утвореннях і передніх відділах головного мозку. Таким чином, призначення дофамінергічних препаратів, зокрема агоністів дофаміну, може сприяти зменшенню вираженості КР, що є проявом вікової когнітивної дисфункції.

Однією з ключових ланок патогенезу є нейротрансмітерні порушення у холінергічній системі. У зв'язку з дефіцитом холінергічної передачі за наявності цієї патології багато авторів вказують на доцільність використання інгібіторів ацетилхолінестерази.

Рання адекватна превентивно-терапевтична корекція статинами, яку проводять у хворих із високим ризиком розвитку КР на тлі цереброваскулярної патології, здатна попереджати формування латентних КР, їх розвиток і прогресування на більш пізніх етапах захворювання до судинної деменції – тяжкого інкурабельного стану, що обумовлює збільшення тривалості й поліпшення якості життя цієї категорії хворих.

Таким чином, вивчення методів лікування та профілактики КР різної вираженості при хронічній судинній патології головного мозку на сьогодні залишається актуальним та має перспективу подальшого розвитку.