

Л.Г. Гимоян¹, Г.Г. Силванян²Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци, ¹кафедра неврологии, ²кафедра ангионеврологии, г. Ереван, Армения

НАРУШЕНИЕ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ: АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ, ФАКТОРЫ РИСКА, ВОЗМОЖНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Резюме

Когнитивная дисфункция всё больше привлекает внимание врачей и исследователей. В статье дан подробный анализ факторов риска, клинических вариантов и возможностей когнитивной реабилитации. Нейропротективная терапия наряду с адекватной коррекцией гомеостаза и гемодинамики имеет важное практическое значение. Авторами обоснована методика применения препаратов Милдронат, Актовегин, Цераксон, направленная на улучшение антиоксидантной защиты, энергетического внутриклеточного метаболизма клеток головного мозга и процессов холинэргической передачи, что повышает эффективность медикаментозной терапии пациентов с когнитивной дисфункцией.

Ключевые слова: когнитивные нарушения, цереброваскулярные заболевания, реабилитация, нейропротекторы.

Abstract

Cognitive dysfunction draws more and more attention of doctors and researchers. The article contains a detailed analysis of risk factors, clinical features and possibilities for cognitive rehabilitation. Neuroprotective therapy in conjunction with adequate correction of homeostasis and hemodynamic is of high practical importance. The suggested methodology directed towards improvement of cholinergic transmission with the use of Mildronat, Actovegin and Ceraxon is rather efficient and can be recommended as medicine of choice not only as cognitive preserved but also as cognitive restoring medicines.

Key words: cognitive dysfunction, cerebrovascular diseases, rehabilitation, neuroprotectors.

В конце XX в. возрос интерес к проблеме когнитивных нарушений. С одной стороны, актуальность проблемы обусловлена открытием патогенетических механизмов нарушения когнитивных функций и выдвижением новых подходов по восстановлению нейронов головного мозга, с другой — увеличением доли людей старшего возраста среди населения и резким повышением выживаемости пациентов с инфарктом миокарда и инсультом. Поскольку когнитивные функции связаны с интегративной работой головного мозга в целом, когнитивная недостаточность закономерно развивается при самых разнообразных очаговых и диффузных поражениях головного мозга [1–3, 5–7]. По данным Всемирной организации здравоохранения, более 20 млн человек в мире страдают деменцией и когнитивными нарушениями, и этот показатель неуклонно растёт как среди лиц старческого возраста, так и среди трудоспособного населения. Проблема сохранения и восстановления когнитивных функций становится междисциплинарной и одной из глобальных в современной медицине [8–10].

При выборе тактики коррекции когнитивных нарушений особое значение имеет понимание патогенетиче-

ских механизмов их развития, которые в немалой степени определяются наличием тех или иных факторов риска. Так, возраст является одним из самых существенных предикторов когнитивных нарушений в целом и сосудистых когнитивных нарушений в частности. Риск развития деменции прогрессивно увеличивается с возрастом. Так, в общей популяции лиц старше 65 лет частота встречаемости деменции составляет 3,0–7,7%, в то время как среди лиц 85 лет и старше этот показатель составляет 20–45% [7, 8].

Заболевания сердечно-сосудистой системы рассматриваются в качестве факторов риска не только сосудистой, но и первичной дегенеративной деменции [12, 14–16]. Перенесённый инсульт и/или транзиторные нарушения мозгового кровообращения, мерцательная аритмия, атеросклеротический стеноз магистральных артерий головы, артериальная гипертензия, так же как и неадекватная коррекция последней увеличивают риск развития когнитивных нарушений. Снижение когнитивных функций, предшествующее инсульту, также рассматривается в качестве одного из основных предикторов постинсультных когнитивных нарушений и деменции. Несмотря на значительный процент

Памятка для врача. Классификация когнитивных нарушений

В соответствии с классификацией, предложенной академиком Н.Н. Яхно (2005), выделяют 3 степени когнитивных нарушений:

1. Лёгкая степень. Минимальный когнитивный дефицит: больной полностью ориентирован, хорошо выполняет психологические тесты, определяющие состояние оперативной памяти, контролирует своё поведение и эмоции, легко выполняет 2–3 сложные инструкции, но вместе с тем у него отмечается определённое снижение концентрации внимания, умственной работоспособности, запоминания нового материала.

2. Умеренная степень. Больной периодически путается во времени и пространстве; отмечается умеренное снижение оперативной памяти, при выполнении двусложных инструкций допускает ошибки.

3. Выраженная степень — деменция: отмечаются разной степени нарушения памяти и интеллекта в сочетании с разной степенью социальной дезадаптации. Согласно МКБ-10, деменция представляет собой приобретённые нарушения памяти и других когнитивных функций, которые оказывают клинически значимое влияние на поведение и повседневную активность пациентов. Условиями диагностики деменции являются наличие органического поражения головного мозга, которое лежит в основе нарушений, ухудшение когнитивных способностей по сравнению с более высоким уровнем в прошлом, наличие когнитивных нарушений на фоне ясного сознания, стойкость когнитивного дефекта во времени (при длительности симптомов не менее 6 мес.). До этого срока диагноз может быть сформулирован как предположительный.



РЕКЛАМА



отсутствия клинических признаков когнитивных нарушений в остром периоде инсульта, уже через год от начала заболевания у 15% больных констатируется сосудистая деменция, частота которой возрастает через 3 года до 50% и через 6 лет до 80%. Особенно опасна агрессивная гипотензивная терапия у лиц с атеросклеротическим стенозом магистральных артерий головы. Довольно часто клинические и патоморфологические признаки сосудистой мозговой недостаточности и нейродегенеративного процесса определяются одновременно у одного и того же пациента. Встречаемость смешанной (сосудисто-дегенеративной) деменции составляет не менее 10–20% деменций в пожилом возрасте [12, 15, 16].

Неблагоприятный наследственный анамнез также является фактором риска развития когнитивных нарушений и деменции в пожилом возрасте. Особенно велик риск развития деменции, если в семье есть родственники, страдающие нейродегенеративными заболеваниями (в частности, в возрасте до 60 лет). Повышает вероятность развития когнитивных расстройств наличие дисметаболических нарушений: заболеваний щитовидной железы, печени, почек, сахарного диабета, дефицита витамина В₁₂, фолиевой кислоты, повышенного уровня гомоцистеина, а также интоксикаций (алкоголизм, наркомания, отравления тяжёлыми металлами). Однако при этом когнитивная патология считается потенциально обратимой.

Когнитивное расстройство может быть результатом нежелательного действия лекарственных препаратов

(холинолитики, трициклические антидепрессанты, некоторые гипотензивные, нейролептики, бензодиазепины). Депрессия или хронический стресс приводят к потере синапсов и даже объёма головного мозга, вызывая аффективные и когнитивные нарушения. Депрессия является весьма распространённым эмоциональным расстройством в пожилом возрасте. Депрессия у пожилого человека может быть как ситуационно обусловленной, так и иметь органическую природу. Органическая природа депрессии отмечается при таких состояниях, как сосудистая мозговая недостаточность, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера и др. Депрессия может усугублять имеющиеся когнитивные нарушения или сама по себе быть их причиной (так называемая псевдодеменция) [8, 10]. Травматические повреждения головного мозга являются частой причиной деменции у лиц моложе 50 лет. Неблагоприятными факторами в плане восстановления являются повреждение лобно-височных отделов головного мозга и более низкий когнитивный уровень пациентов до травмы [4, 11]. Предикторами когнитивных расстройств также являются нормотензивная гидроцефалия, нарушение абсорбции ликвора и артериальная гипертензия, субарахноидальное кровоизлияние [13, 14], нейроинфекции, паранеопластический лимбический энцефалит, рассеянный склероз. Предлагается даже особый термин для обозначения когнитивных нарушений при рассеянном склерозе — «субкортикальная деменция вследствие разобщения» (англ. — subcortical disconnection dementia).

Проведённое международное мультицентровое исследование ISPOCD (International Study of Post-

Когнитивными нарушениями называют снижение одной или нескольких из шести когнитивных способностей (память, праксис, гнозис, речь, «управляющие» функции, внимание) по сравнению с исходным уровнем. Следует отметить, что не менее чем в 10–30% случаев когнитивные нарушения носят смешанный сосудисто-дегенеративный характер.

Operative Cognitive Dysfunction in middle age) выявило высокую частоту послеоперационной когнитивной дисфункции у пациентов среднего возраста, подтвердив необходимость проведения нейропсихологических исследований больных, подвергавшихся воздействию общей анестезии. Кроме того, до 80% пациентов аортокоронарное шунтирование, ангионеврологические операции в послеоперационный период имеют легкое или умеренное повреждение головного мозга, которое проявляется прежде всего когнитивным снижением.

Исходя из патогенетических представлений профилактические мероприятия должны быть направлены на коррекцию известных факторов риска когнитивных нарушений. Учитывая патогенетическую роль артериальной гипертензии и других сосудистых факторов риска своевременное и адекватное лечение сердечно-сосудистых заболеваний может считаться профилактикой когнитивных нарушений. Коррекция уже развившихся когнитивных нарушений — когнитивная реабилитация включает как неспецифические (общие) принципы: лечение сердечно-сосудистой патологии, коррекцию дисметаболических нарушений, антиоксидантную терапию, усиление холинергических процессов, так и специфические (занятия, упражнения, нейропсихологические манипуляции, коррекция поведенческих расстройств). На сегодняшний день отсутствует единая стандартизированная терапия когнитивных расстройств. Выбор основной стратегии терапии зависит от степени выраженности дисфункции и

профиля переносимости препаратов. Между тем задачи лечения лёгких и умеренных когнитивных расстройств церебрально-сосудистого генеза уже давно перешли в разряд наиболее актуальных и составляют повседневное содержание деятельности как неврологов и психиатров, так и врачей общей практики. В многочисленных работах доказано, что головной мозг обладает низкой резистентностью к гипоксии и ишемии, а применение препаратов, улучшающих кровоснабжение мозга, обладающих антиоксидантными и нейропротективными свойствами, способно предотвратить или ослабить повреждение мозга. Ведение пациентов с когнитивными расстройствами должно включать выявление и лечение сопутствующих соматических заболеваний, выявление и лечение депрессии, проведение вазоактивной, метаболической и нейротрансмиттерной терапии.

Целью настоящего исследования была оценка эффективности комплексной терапии с применением антиоксидантных и нейропротекторных препаратов у больных с когнитивными нарушениями, имевших в анамнезе заболевание, влияющее на мозговое кровообращение (инсульт, транзиторную ишемическую атаку, дисциркуляторную энцефалопатию, артериальную гипертензию).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 60 пациентов в возрасте 50–80 лет (15 мужчин и 45 женщин), средний возраст $69,8 \pm 8,3$ года (табл. 1). Больных отбирали с помощью методики стратифицированной рандомизации с применением критериев включения и исключения. Критерием включения было наличие у больного когнитивных расстройств на фоне перенесённых цереброваскулярных нарушений, а исключения — наличие тяжёлых двигательных, чувствительных, речевых нарушений. Всем пациентам проводили стандартное терапевтическое, неврологическое, нейропсихологическое, нейровизуализационное обследование. При анализе артериальной гипертензии учитывали длительность заболевания,

Таблица 1. Клиническая характеристика больных ($M \pm m$)

Показатель	Значение
Пол, мужчины/женщины	15/45
Возраст, годы	$69,8 \pm 8,3$
Давность цереброваскулярного заболевания, годы	$3,7 \pm 2,7$
Атеросклероз каротидных артерий, число пациентов	43
Артериальная гипертензия, число пациентов	55
Лёгкие когнитивные нарушения (MMSE 27–24 балла)	20
Умеренные когнитивные нарушения (MMSE 23–20 баллов)	20
Выраженные когнитивные нарушения (MMSE 19–11 баллов)	20

Милдронат (3-(2,2,2-триметилгидразин)пропионата) хорошо проникает через гемато-энцефалический барьер, как и другие липофильные молекулы. К несомненным достоинствам препарата следует отнести возможность одновременного воздействия на метаболизм нейрона, микроциркуляцию, оптимизацию работы сердца, уменьшение потребляемости кислорода другими тканями и ацетилхолиновую трансмиссию. **Цераксон** (цитидин 5-дифосфохолин, или ЦДФ-холин или цитиколин) как источник фосфатидилхолина участвует в репарации клеточных мембран, восстанавливая его уровень в нейронах, подвергнутых ишемии. Цитиколин в результате гидролиза в стенке кишечника и печени распадается на свои основные компоненты цитидин и холин, которые попадают в системный кровоток и участвуют в различных метаболических процессах. Они пересекают гематоэнцефалический барьер, после чего в клетках мозга из них вновь ресинтезируется цитиколин. **Актовегин** нормализует энергообеспечение нервных клеток путём увеличения потребления и утилизации глюкозы и кислорода в нервных клетках, что приводит к улучшению мозговых функций. Глюкоза и кислород необходимы клеткам мозга для осуществления аэробного гликолиза, в процессе которого вырабатывается 38 молекул АТФ, которые, в свою очередь, обеспечивают клеткам адекватный уровень функционирования. Многочисленные исследования показали, что Актовегин, улучшая усвоение глюкозы и кислорода нервными клетками, оказывает активизирующее действие на метаболические процессы. В условиях повышения потребления глюкозы соответственно возрастает и потребление кислорода. Эти процессы приводят к ускорению синтеза АТФ, стимуляции всего клеточного метаболизма, что обеспечивает отчётливый терапевтический эффект при нарушениях мозгового кровообращения.

обычные средние значения артериального давления, степень подъёма и суточный профиль, наличие и регулярность гипотензивной терапии. Для определения когнитивных функций применяли следующие методики [8]:

- краткую шкалу оценки психического статуса MMSE (Mini Mental State Examination);
- тест рисования часов;
- исследование слухо-речевой памяти по методике А. Лурии;
- заучивание и воспроизведение пяти слов;
- показатели внимания и беглости речи;
- литеральные и категориальные ассоциации;
- повторения цифр в прямом и обратном порядке.

Уровень депрессии оценивали при помощи опросника Бека.

Одним из основных признаков нарушения высших мозговых функций считали изменение уровня неспецифических показателей, таких как спонтанность, активность, инертность, пластичность. Степень тяжести когнитивных расстройств оценивали путем комплексной оценки суммарных показателей основных скрининговых нейропсихологических тестов. Больных разделили на 3 группы по 20 пациентов в каждой с соответственно лёгкими, умеренными и тяжёлыми когнитивными нарушениями. Существующие в настоящее время подходы в лечении деменции основаны на улучшении доставки и использования кислорода и глюкозы и улучшении нейротрансмиссии. Сложность и многокомпонентность нарушений мозгового метаболизма у пациен-

тов пожилого возраста заставили нас остановиться на 3 достаточно известных препаратах, которые патогенетически дополняют друг друга, обладают благоприятным профилем безопасности и переносимости, хорошо проникают через гематоэнцефалический барьер, а при комплексном лечении потенцируют положительный эффект друг друга. Наряду с адекватной коррекцией гомеостаза и гемодинамики больным назначался 10-дневный курс внутривенного капельного введения Цераксона 1000 мг/сут, Актовегина 1000 мг/сут и Милдроната 500 мг/сут с последующим переходом на пероральный приём перечисленных препаратов в течение 2 месяцев в прежних суточных дозах. Фиксировались все нежелательные явления.

Результаты лечения оценивались через 1, 3 и 6 месяцев. Статистическую обработку полученных данных проводили на персональном компьютере с использованием стандартного пакета прикладных программ STATISTICA V. 6.0 (StatSoft, 1999). Для оценки достоверности использовался параметрический t-критерий Стьюдента. Различия двух показателей считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При сравнении результатов нейропсихологического обследования у больных до и после лечения в течение 1 месяца было выявлено достоверное улучшение общего балла MMSE (рисунок).

Полное восстановление когнитивных функций отмечено у 4, значительное улучшение у 34, улучшение у 17, без изменений — у 5 больных. Переносимость лечения у всех больных была хорошей. Наилучшие результаты были получены в группах с лёгкими и умеренно выраженными когнитивными нарушениями.



АКТОВЕГИН®

энергия жизни



Антигипоксанта и антиоксиданта, применяющийся в комплексной терапии неврологических, метаболических и хирургических заболеваний, а также их осложнений

- **Метаболические и сосудистые заболевания головного мозга (инсульт, черепно-мозговая травма, различные формы недостаточности мозгового кровообращения, деменция).**
- **Диабетическая полиневропатия.**
- **Периферические сосудистые, метаболические нарушения и их последствия.**
- **Заживление ран (трофические нарушения кожи, язвы, синдром диабетической стопы, пролежни, обморожения).**

Сочетается с применением наружных форм Актовегина: 20% гель, 5% крем, 5% мазь.

Краткая информация по медицинскому применению препарата Актовегин:

Регистрационные номера: ПН 14635/01 от 26.02.08; ПН 014635/01 от 19.11.10; ПН 014635/04 от 19.12.07; ПН 014635/04 от 26.11.10; ПН 14635/03 от 19.12.07; ПН 14635/03 от 11.01.10; ПН 14635/03 от 18.10.10; ПН 014635/02 от 14.03.08. **Торговое название** – Актовегин. **Активное вещество:** депротеинизированный гемодериват крови телят.

Формы выпуска: раствор для инъекций – 40 мг/мл, ампулы по 2 мл, 5 мл, 10 мл; раствор для инфузий – 4 мг/мл и 8 мг/мл в растворе натрия хлорида 0,9% 250 мл; 4 мг/мл в растворе декстрозы 250 мл. **Показания:** метаболические и сосудистые нарушения головного мозга (в том числе ишемический инсульт, черепно-мозговая травма, различные формы недостаточности мозгового кровообращения, деменция); периферические (артериальные и венозные) сосудистые нарушения и их последствия (артериальная ангиопатия, трофические язвы); заживление ран (язвы различной этиологии, трофические нарушения, пролежни, ожоги, нарушения процессов заживления ран); профилактика и лечение лучевых поражений кожи и слизистых оболочек при лучевой терапии. **Противопоказания:** гиперчувствительность к препарату Актовегин или аналогичным препаратам, декомпенсированная сердечная недостаточность, отёк лёгких, олигурия, задержка жидкости в организме. С осторожностью: гиперхлоремия, гипернатриемия. Побочное действие: аллергические реакции (кожная сыпь, гиперемия кожи, гипертермия) вплоть до анафилактического шока. В связи с возможностью возникновения анафилактической реакции рекомендуется проводить тест – 2 мл до начала инъекции, инфузии. **Способ применения и дозы:** до 5 мл возможно внутримышечное введение, от 200 до 2000 мг (250–500 мл) вводят внутривенно капельно медленно (2 мл/мин). В таблетках – по 1–2 таблетки 3 раза в сутки перед едой. Дозы зависят от степени тяжести и выраженности симптомов каждого конкретного заболевания. Продолжительность лечения зависит от индивидуального назначения. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

Информация для специалистов здравоохранения.

ООО «Никомед Дистрибьюшн Сентэ»: 119048, г. Москва, ул. Усачева, дом 2, стр. 1.
Телефон: +7 (495) 933 55 11, Факс: +7 (495) 502 16 25

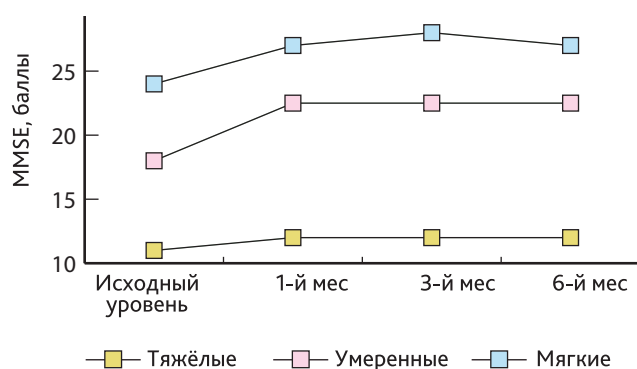
www.actovegin.ru
www.takeda.com.ru

Дата выпуска рекламы: февраль 2013.

Таблица 2. Динамика литеральных и категориальных ассоциаций ($M \pm t$)

Параметры	Исходный уровень	1-й месяц	2-й месяц	3-й месяц
Литеральные ассоциации (баллы)	12,35 ± 2,48	13,06 ± 2,47#	13,51 ± 2,42#	14,11 ± 2,32#
Категориальные ассоциации (баллы)	14,36 ± 3,24	17,29 ± 3,13*	17,99 ± 3,23*	18,19 ± 2,13*

* — достоверность различий в сравнении с исходным уровнем ($p < 0,05$), # — положительная динамика ($0,05 < p < 0,06$).

**Рисунок.** Динамика исследования когнитивных нарушений по шкале MMSE у больных с легкой, умеренной и тяжелой степенью когнитивных нарушений

При этом во всех случаях положительная динамика неспецифических показателей предопределяла положительную динамику остальных показателей. Контрольное обследование через 3 и 6 месяцев указало на стойкость полученных положительных результатов. Положительная тенденция отмечалась при исследовании уровня литеральных ассоциаций, нейродинамических функций и речи, что подтверждалось достоверным улучшением показателей теста категориальных ассоциаций. При этом восстановление категориальных ассоциаций шло более быстрыми темпами, в то время как динамика литеральных ассоциаций была более торпидной (табл. 2).

Предложенная нами методика с использованием препаратов Милдронат, Актовегин и Цераксон является достаточно эффективной в отношении коррекции когнитивных нарушений у больных с цереброваскулярной болезнью. Полученные результаты позволяют рекомендовать Милдронат, Актовегин и Цераксон как препараты выбора не только с когнитивосберегающим, но и с когнитивовосстанавливающим эффектом.



Список литературы

1. Гимоян Л.Г. Фатальные и нефатальные мозговые инсульты у мужчин и женщин разного возраста // Проблемы старения и долголетия. Киев, 2003. Т. 12. № 3.
2. Гимоян Л.Г. Гипергликемия в остром периоде мозгового инсульта // Архив клинической и экспериментальной медицины. Донецк, 2003. Т. 12. № 1.

3. Гимоян Л.Г. Гипергликемия — предикт неблагоприятного течения острого периода ишемического инсульта // Здоровье человека. Сборник материалов II национального научно-медицинского конгресса. Ереван, 2003. С. 84–85.
4. Гимоян Л.Г., Степанян А.В. Динамика спонтанности, пластичности и инертности как прогностический фактор при реабилитации больных с инсультом // Международная конференция. Современные аспекты реабилитации в медицине. Ереван, 2011. С. 323–324.
5. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2000. 328 с.
6. Дамулин И.В. Легкие когнитивные нарушения // Consilium Medicum. 2004. Vol. 6. № 2. С. 149–150.
7. Дамулин И.В. Сосудистые когнитивные нарушения у пожилых // Рус мед журн. 2009. № 17 (11). С. 721–725.
8. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте. Метод. пособ. для врачей. М., 2005.
9. Калашникова Л.А. Когнитивные нарушения и деменция при цереброваскулярных заболеваниях // Нервные болезни. 2005. № 2. С. 36–40.
10. Локшина А.Б., Захаров В.В. Легкие и умеренные когнитивные расстройства при дисциркуляторной энцефалопатии // Неврол. журн (приложение 1). 2006. № 11. С. 57–64.
11. Лурия А.Р. Нарушения памяти при локальных поражениях мозга. В кн.: Нейропсихология. Под. ред. Е.Д. Хомской. М., 1984. С. 66–74.
12. Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике. Невролог. журн. 2006; 11 (Прилож. 1): 4–12.
13. Bakker F.C., Klijn C.J.M., Jennekens-Schinkel A. et al. Cognitive impairment in patients with carotid artery occlusion and ipsilateral transient ischemic attacks // J. Neurol. 2003. Vol. 250. P. 1340–7.
14. Ballard C., Rowan E., Stephens S. et al. Prospective follow-up study between 3 and 15 months after stroke: Improvements and decline in cognitive function among dementia-free stroke survivors >75 years of age // Stroke. 2003. Vol. 34. P. 2440–4.
15. Petersen R.C. Mild cognitive impairment: transition from aging to Alzheimer's disease. In: Alzheimer's Disease: Advances in Etiology, Pathogenesis and Therapeutics. Ed. by K.Iqbal et al. Chichester etc.: Wiley, 2001. P. 140–51.
16. Petersen R.S., Smith G.E., Waring S.C. et al. Practice parameter. Early detection of dementia: mild cognitive impairment. Report of Quality Standards Subcommittee of American Academy of Neurology // Neurology. 2001. Vol. 56. P. 1133–1142.

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.

Руководство и редакция журнала выражают благодарность компании «Никомед Takeda».