

Когнитивные расстройства и астенические проявления при церебральном атеросклерозе и гипертонии на фоне метаболического синдрома

М.М. Танащян, Д.Ю. Бархатов, Р.Н. Коновалов

Представлены современные сведения о генезе и основных клинических проявлениях сосудистой энцефалопатии. Показана роль метаболического синдрома как фактора риска развития цереброваскулярной патологии. Подчеркнута необходимость ранней диагностики умеренных когнитивных нарушений и астенических расстройств при церебральном атеросклерозе и артериальной гипертонии. Приведены результаты собственного оригинального исследования влияния Актовегина, обладающего универсальным нейрометаболическим действием, в отношении коррекции когнитивных и астенических нарушений у больных с цереброваскулярной патологией на фоне метаболического синдрома. Сделан вывод о возможности и целесообразности применения Актовегина при всех формах сосудистой патологии мозга атеросклеротического и гипертонического генеза с преимущественным действием препарата у пациентов с сочетанным метаболическим синдромом.

Ключевые слова: артериальная гипертония, церебральный атеросклероз, метаболический синдром, сосудистая энцефалопатия, когнитивные нарушения, астения, функциональная МРТ, Актовегин.

Артериальная гипертония и/или атеросклероз являются основными причинами развития сосудистой патологии мозга.

Артериальная гипертония (АГ) – одно из наиболее распространенных и социально значимых заболеваний в клинической медицине. По эпидемиологическим данным, распространенность АГ в популяции составляет приблизительно 40%, а среди пожилых увеличивается до 60–70% [1]. При этом только 30–40% гипертоников знают о своем заболевании и не более 10% получают адекватную антигипертензивную терапию [2]. Длительно существующая неконтролируемая АГ приводит к вторичному поражению сердца и сосудов, причем страдают практически все сосуды организма – от аорты до капилляров. Головной мозг относится к так называемым “органам-мишеням” при АГ. При этом в основе поражения головного мозга лежат различные механизмы. Во-первых, АГ является независимым, самостоятельным и мощным фактором риска ишемического и геморрагического инсульта. Еще более высок при АГ риск развития асимптомных (“немых”) инфарктов головного мозга. Большая часть пожилых лиц с АГ или иными сосудистыми заболеваниями имеют по меньшей мере повышенный риск формирования диффузного поражения

белого вещества головного мозга (лейкоареоза). Результаты исследования LADIS (Leukoaraiosis And Disability in the elderly) свидетельствуют о том, что АГ фигурирует в качестве второго по значимости предиктора развития лейкоареоза после возраста пациентов [3]. Таким образом, длительно существующая неконтролируемая АГ в большинстве случаев приводит к вторичным поражениям головного мозга, в основе которых лежит сочетание инфарктов мозга (как с клинической картиной инсульта, так и “немых”) и диффузного поражения белого вещества головного мозга.

Наиболее распространенным поражением мозга при атеросклерозе является атеросклеротическая энцефалопатия – комплекс диффузных и очаговых изменений головного мозга ишемического характера. Генез инфарктов мозга при атеросклерозе разнообразен: артерио-артериальные эмболии из бляшек во внутренних сонных и позвоночных артериях, кардиогенные эмболии (после инфарктов миокарда), редуцированный кровоток за счет перекалливровки артерий [4].

В последние годы все бóльшую частоту заболеваемости в мире (особенно в развитых странах) занимает метаболический синдром. Метаболический синдром (МС), объединяющий абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность, гипергликемию, гиперлипидемию и гипертонзию, приводит к возрастанию риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Так, у лиц с метаболическим синдромом достоверно увеличивается риск развития инсульта (в 2–6 раз) и уменьшаются сроки возникновения сосудистых заболеваний мозга [5, 6].

ФГБУ “Научный центр неврологии” РАМН, Москва.

Маринэ Мовсесовна Танащян – профессор, зам. директора по научной и лечебной работе.

Дмитрий Юрьевич Бархатов – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. 1-го неврологического отделения.

Родион Николаевич Коновалов – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения лучевой диагностики.

Основными клиническими проявлениями сосудистой энцефалопатии как гипертонического, так и атеросклеротического генеза по степени их ранжирования являются:

- когнитивные нарушения;
- нарушения ходьбы (лобная диспраксия);
- астенический синдром (головная боль, головокружение, нарушение сна);
- эмоционально-волевые нарушения;
- тазовые расстройства;
- очаговая симптоматика;
- парезы конечностей, пирамидные знаки;
- экстрапирамидные нарушения;
- псевдобульбарный синдром.

По современным представлениям когнитивные нарушения включают:

- 1) дефицит внимания, его концентрации, нарушение способности быстрой ориентации в меняющейся обстановке;
- 2) снижение памяти, особенно на текущие события;
- 3) замедленность мышления, быструю истощаемость при напряженной умственной работе;
- 4) сужение круга интересов [4].

Необходимость ранней диагностики когнитивных нарушений не вызывает сомнений, так как своевременное проведение адекватной терапии именно на ранних стадиях заболевания наиболее эффективно и позволяет существенно улучшить прогноз. В связи с этим в последнее время большое внимание стали уделять проблеме умеренных когнитивных нарушений – приобретенных нарушений в одной или нескольких когнитивных сферах по сравнению с предшествующим более высоким уровнем в результате органического заболевания головного мозга, выходящих за рамки возрастной нормы, но не приводящих к утрате независимости и самостоятельности в повседневной жизни. Распространенность умеренных когнитивных нарушений в старших возрастных группах велика и достигает 11–17% среди лиц старше 65 лет [7].

У большинства больных с сосудистой патологией мозга (по разным источникам от 50 до 100%) [8] отмечается также *астеническая* симптоматика. *Астения* (от греческого *asthenia* – “бессилие, слабость”) – это аномальная спонтанная слабость (вялость), возникающая без нагрузки, длительно продолжающаяся и не проходящая после отдыха [9, 10]. Наиболее характерные клинические проявления астенических расстройств можно разделить на несколько групп в зависимости от доминирующих признаков.

1. Физические расстройства:

- мышечная слабость;
- снижение выносливости.

2. Интеллектуальные расстройства:

- расстройства внимания, способности к концентрации;
- нарушения памяти.

3. Психологические расстройства:

- отсутствие уверенности в себе;
- снижение мотиваций.

4. Сексуальные расстройства:

- отсутствие либидо;
- снижение эрекции.

Основной патогенетический механизм астении заключается в перегрузке активирующей ретикулярной формации, которая синхронизирует все аспекты поведения человека и управляет его энергетическими ресурсами. Формируется “порочный круг”, когда организму необходима дополнительная энергия для преодоления внешних воздействий (соматических, инфекционных, физических перегрузок и т.д.), а внутренние ресурсы не готовы принять и переработать ее. Появление клинических симптомов рассматривается как сигнал о перегрузке ретикулярной активирующей системы, аутоинтоксикации продуктами метаболизма и нарушении регуляции выработки и использования энергетических ресурсов организма [11, 12].

Таким образом, умеренные когнитивные нарушения и астенические расстройства могут быть первыми симптомами цереброваскулярной патологии при атеросклерозе и артериальной гипертензии. Лечение пациентов на этой начальной стадии, при отсутствии тяжелого неврологического дефицита, может привести к наиболее благоприятным результатам.

Известен ряд работ, в том числе данные международного многоцентрового плацебоконтролируемого рандомизированного исследования, где получены положительные результаты применения препарата Актовегин при неврологических осложнениях сахарного диабета [13, 14]. Нами было показано благоприятное влияние препарата Актовегин в отношении интеллектуально-мнестических функций больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями [15]. **Целью** следующего этапа нашей работы явилась оценка возможного влияния препарата Актовегин, обладающего комплексным универсальным нейрометаболическим действием, в отношении коррекции когнитивных и астенических нарушений у больных с сосудистыми заболеваниями мозга на фоне метаболического синдрома.

Материал и методы

У 41 пациента (24 женщин и 17 мужчин) с четкими клиническими и лабораторными проявлениями метаболического синдрома в возрасте от 55 до 75 лет (средний возраст $67,8 \pm 6,1$ года), страдающих различными проявлениями сосудистой патологии мозга, оценивались психоэмоциональное состояние (по шкалам депрессии и астенизации) и когнитивные функции по результатам: а) психометрических тестов и б) функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) головного мозга до и после 14-дневного курса внутривенного капельного лечения препаратом.

Все пациенты были разделены на две группы методом случайной выборки.

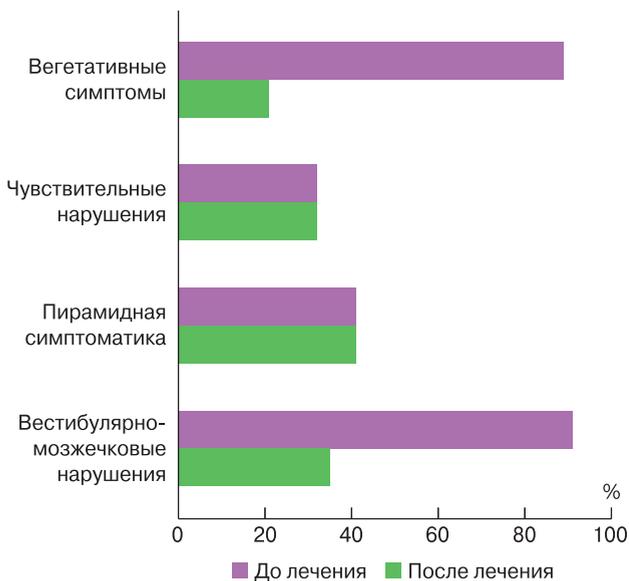


Рис. 1. Динамика неврологических симптомов в 1-й группе (1000 мг Актовегина в сутки).

Пациенты 1-й группы (21 человек; из них 9 мужчин, 12 женщин) получали Актовегин в суточной дозе 1000 мг/сут, пациенты 2-й группы (20 человек, из них 8 мужчин, 12 женщин) – в суточной дозе 160 мг/сут. При необходимости больные получали базовую гипотензивную, сахароснижающую и кардиальную терапию, антиагрегантные препараты. На протяжении всего курса лечения пациентам не назначались вазоактивные, ноотропные препараты.

Для оценки эффективности терапии до начала лечения и после его окончания определяли выраженность основных субъективных проявлений заболевания (головной боли, головокружения, шума в голове, нарушений сна, утомляемости, снижения памяти и настроения, эмоциональной лабильности), а также показателей неврологического статуса (вестибуло-мозжечковых, двигательных, экстрапирамидных, чувствительных и псевдобульбарных расстройств) с помощью балльной рейтинговой шкалы со стандартизированными критериями оценки выраженности каждого симптома (0 – симптом отсутствует, 1 – легкие проявления, 2 – умеренные проявления, 3 – значительные проявления, 4 – грубые проявления). Общая эффективность лечения оценивалась исследователем и пациентом по 5-ступенчатой шкале: 0 – ухудшение, 1 – без динамики, 2 – удовлетворительно (небольшое улучшение), 3 – хорошо (заметное улучшение), 4 – отлично (исчезновение симптомов).

Таблица 1. Результаты динамики клинических симптомов

Клиническое действие	1-я группа	2-я группа
Улучшение	18 (85,7%)	13 (56,5%)
Без динамики	3 (14,3%)	10 (43,5%)
Ухудшение	0	0

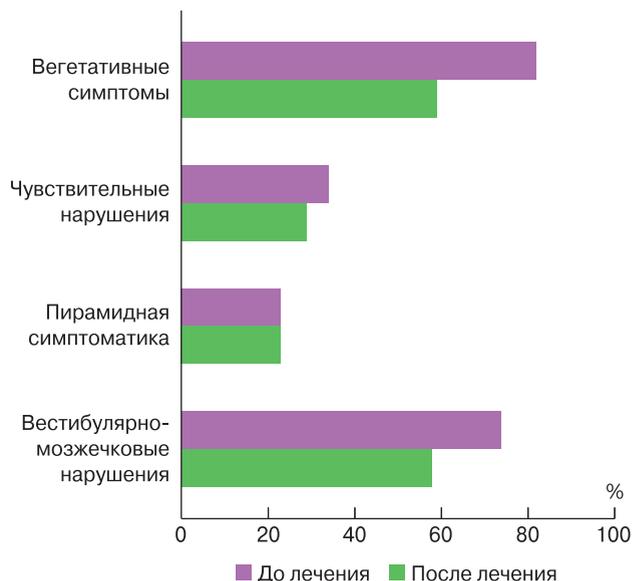


Рис. 2. Динамика неврологических симптомов во 2-й группе (160 мг Актовегина в сутки).

Критерием включения больных в группу исследования являлись результаты выполнения следующих тестов:

- 1) шкала MMSE – не менее 24 баллов;
- 2) ассоциативное воспроизведение рядов слов (фрагмент шкалы деменции Матисса);
- 3) исследование кратковременной памяти (оперативной и непосредственной) (фрагмент теста Векслера);
- 4) комплексное исследование объема слухо-речевой памяти (фрагмент теста Арнольда–Кольмана) в зависимости от условий предъявления материала.

В специальной части исследования пациентам предлагалось выполнить ряд мнестических заданий, адресованных к зрительной памяти. Во время проведения этого исследования больным проводилась фМРТ со зрительной парадигмой для выявления очагов максимальной активности определенных зон головного мозга в зависимости от характера предъявляемого материала. Подробное описание методики изложено нами ранее [15].

Результаты исследования

На фоне общего положительного эффекта препарата (в 80,5% случаев уменьшение выраженности астенического синдрома: тревоги и депрессивных реакций, эмоциональной лабильности, утомляемости, головной боли, головокружения) наиболее благоприятное клиническое действие отмечено у пациентов 1-й группы (рис. 1, 2, табл. 1). При этом улучшение состояния (в виде уменьшения вестибулярно-мозжечковых и астено-вегетативных симптомов) у пациентов 1-й группы происходило несколько раньше (в среднем на 6-е сутки), чем у больных 2-й группы (в среднем на 8-е сутки).

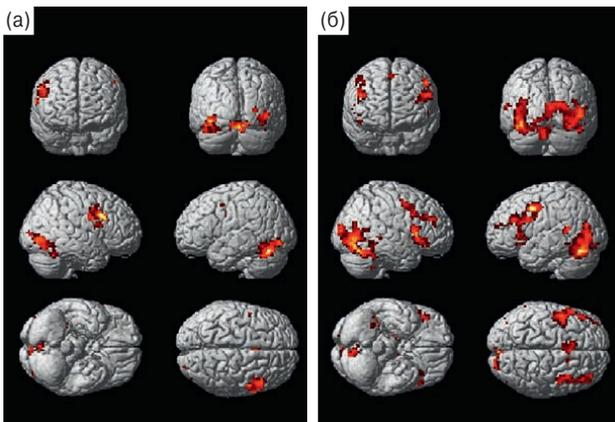


Рис. 3. Функциональная МРТ у пациентов 1-й группы. а – до лечения, б – после лечения.

При рассмотрении основных параметров общеклинического состояния (артериальное давление, частота пульса, ЭКГ) можно отметить, что, несмотря на наличие у большинства пациентов кардиальной патологии (артериальной гипертензии, ИБС), применение Актовегина ни в одном случае не вызвало побочных реакций кардиального характера (аритмии, тахикардии). Отмечена стабилизация уровня гликемии у большей части пациентов (92%) с исходным нарушением углеводного обмена, при этом не было ни одного случая повышения уровня глюкозы крови выше первоначальных значений.

При выполнении нейропсихологического исследования (табл. 2) обнаружено, что в группе пациентов, получавших Актовегин в дозе 1000 мг/сут, несмотря на изначально худшие показатели, отмечено более выраженное и значимое улучшение основных исследуемых параметров. Так, при идентификации лиц по гендерному признаку количество верных ответов у них увеличилось с 19,3 до 21,6 ($p < 0,05$),

Таблица 2. Результаты нейропсихологического тестирования (в баллах)

Психометрические тесты	1-я группа		2-я группа	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Узнавание лиц по полу				
верные ответы	19,3 ± 4,6	21,6 ± 3,7	20,5 ± 3,9	21,2 ± 2,8
неверные ответы	3,4 ± 2,3	1,6 ± 2,5	3,2 ± 3,5	1,9 ± 2,8
игнорирование стимула	1,1 ± 2,9	0,6 ± 0,3	0,8 ± 0,6	0,4 ± 0,7
Узнавание ранее демонстрируемых лиц				
верные ответы	12,4 ± 3,2	18,1 ± 2,9	14,9 ± 2,8	16,5 ± 3,3
неверные ответы	6,8 ± 3,6	4,3 ± 2,7	5,3 ± 3,9	4,9 ± 3,5
игнорирование стимула	4,0 ± 4,1	1,8 ± 1,6	3,2 ± 2,6	1,7 ± 2,1

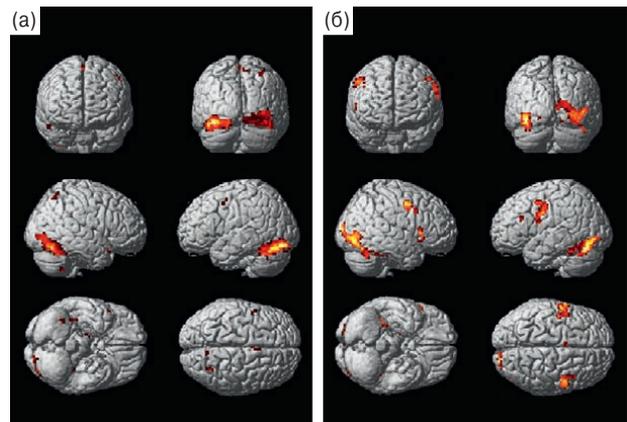


Рис. 4. Функциональная МРТ у пациентов 2-й группы. а – до лечения, б – после лечения.

в то время как во 2-й группе – с 20,5 до 21,2. Аналогичные колебания до и после лечения отмечены и при выполнении задания с узнаванием ранее демонстрированных лиц (см. табл. 2).

Базовое МРТ-исследование головного мозга позволило выявить признаки сосудистого поражения мозга, в том числе с наличием “немых” очагов ишемии.

При проведении фМРТ головного мозга до и после курса лечения Актовегином в целом по всей выборке пациентов с сосудистыми заболеваниями мозга и метаболическим синдромом выявлено увеличение зон функциональной активности мозга у подавляющего большинства обследованных пациентов. Как видно из рис. 3 и 4, после лечения Актовегином происходит увеличение зон активации нейрональных структур мозга, улучшение метаболизма и микроциркуляции в головном мозге. Преимущественное увеличение активации гиппокампальных зон мозга достоверно коррелирует с улучшением мнестических когнитивных функций. Подобное действие обусловлено улучшением метаболизма и перфузии в этих областях мозга под действием комплексного полимодального, в том числе нейропротективного, механизма препарата Актовегин.

Увеличение зон активации происходит как при дозе 160 мг/сут, так и при дозе 1000 мг/сут, что свидетельствует об улучшении процессов микроциркуляции и метаболизма нейронов. Однако выявлено, что доза 1000 мг/сут (см. рис. 3) показывает достоверно большее увеличение зон силы сигнала и активации, чем доза 160 мг/сут (см. рис. 4).

Заключение

Применение Актовегина приводит к улучшению состояния пациентов и уменьшению выраженности наиболее часто встречающихся объективных и субъективных клинических проявлений сосудистой патологии мозга при метаболическом синдроме – астенического синдрома, вегетативных и вестибулярно-мозжечковых нарушений как на фоне артериальной гипертензии, так и при атеросклерозе

церебральных артерий. Кроме того, отмеченная на фоне лечения стабилизация углеводного обмена может также оптимизировать состояние пациента.

Значительное улучшение когнитивных функций на фоне лечения препаратом, обусловленное в том числе расширением зон активации в веществе мозга, свидетельствует о возможном воздействии на нейропластичность. Значимое модулирующее действие на когнитивные параметры, улучшение функций памяти и внимания, верифицируемое изменениями при проведении фМРТ в виде увеличения зон активации нейрональной активности мозга, позволяет рекомендовать Актовегин пациентам с преимущественными нарушениями этих психических функций.

Отмечен значительный дозозависимый эффект Актовегина – при увеличении дозы препарата показаны достоверно более положительные результаты как в плане регресса вестибулярно-мозжечковых и вегетативных нарушений, так и в плане улучшения когнитивно-мнестических функций.

Таким образом, Актовегин обладает широким спектром фармакологического действия, позволяющим применять его при всех формах сосудистой патологии мозга атеросклеротического и гипертонического генеза. Наши данные позволяют предполагать его преимущественное действие у пациентов с сочетанным метаболическим синдромом. Коррекция когнитивных и астенических наруше-

ний у этого контингента больных подтверждается мониторингом функциональной и нейропсихологической активности мозга на фоне проведения нейрометаболической терапии, что может быть рекомендовано с целью персонализации терапии.

Список литературы

1. Жуковский Г.С. и др. // Рус. мед. журн. 1997. № 9. С. 551.
2. Комитет экспертов Всероссийского научного общества кардиологов. Секция артериальной гипертонии ВНОК. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертонии. Российские рекомендации (второй пересмотр). М., 2004.
3. Basile A.M. et al.; LADIS Study Group // Cerebrovasc. Dis. 2006. V. 21. № 5–6. P. 315.
4. Кадыков А.С. и др. Хронические сосудистые заболевания головного мозга. М., 2014.
5. Tkac I. // Diabetes Res. Clin. Pract. 2005. V. 68. Suppl. 1. P. S2.
6. Tanashyan M.M. et al. // Neurosci. Behav. Physiol. 2014. V. 44. P. 163.
7. Яхно Н.Н. и др. // Журн. неврол. и психиатр. 2005. № 2. С. 13.
8. Hadjimichael O. et al. // Health Qual. Life Outcomes. 2008. V. 6. P. 100.
9. Аведисова А.С. // Рус. мед. журн. 2004. Т. 12. № 22. С. 1290.
10. Александер Ф. Психосоматическая медицина. Принципы и практическое применение: Пер. с англ. М., 2002.
11. Путилина М.В. // Нервные болезни. 2013. № 4. С. 26.
12. Вейн А.М. и др. // Журн. неврол. и психиатр. 2003. Т. 103. № 10. С. 36.
13. Строков И.А. и др. // Нервные болезни. 2012. № 3. С. 21.
14. Dan Zigler et al. // Diabetes Care. 2009. V. 32. P. 1479.
15. Танащян М.М. и др. // Атмосфера. Нервные болезни. 2010. № 2. С. 7.

Уважаемые коллеги!

Сообщаем вам, что журнал “Атмосфера. Пульмонология и аллергология” в 2014 г. преобразован в журнал “Практическая пульмонология”. При этом состав авторов, работающих над изданием, сохранился и расширился. В новом журнале значительно усилилась образовательная составляющая, его подзаголовком стал “Журнал непрерывного медицинского образования”. Введены постоянные образовательные рубрики. Редакция журнала под руководством шеф-редактора А.С. Белевского уверена, что обновленному изданию по силам стать опорой для новой системы непрерывного образования врачей, поработать на благо врачу и в конечном счете пациенту.

Открыта подписка на журнал непрерывного медицинского образования



“ПРАКТИЧЕСКАЯ ПУЛЬМОНОЛОГИЯ”

Журнал будет выходить 4 раза в год **ВМЕСТО** журнала “Атмосфера. Пульмонология и аллергология”. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 440 руб., на один номер – 220 руб.

Подписной индекс 81166.

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.

Редакционную подписку на этот и любой другой журнал издательства “Атмосфера” можно оформить на сайте <http://atm-press.ru> или по телефону: (495) 730-63-51