



Практические алгоритмы ведения пациентов с хронической ишемией головного мозга

А.Б. Локшина, к.м.н., В.В. Захаров, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Владимир Владимирович Захаров, zakharovenerator@gmail.com

Для цитирования: Локшина А.Б., Захаров В.В. Практические алгоритмы ведения пациентов с хронической ишемией головного мозга // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 19. С. 24–28.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-19-24-28

Хроническая ишемия головного мозга – один из распространенных диагнозов в отечественной неврологии. В статье рассматриваются диагностика и лечение хронической ишемии головного мозга, приводятся современные диагностические критерии этого состояния. Особое внимание уделяется вопросам терапии хронической ишемии головного мозга с когнитивными нарушениями, не достигающими выраженности деменции. На примере препарата, содержащего этилметилгидроксипиридина сукцинат, обсуждается роль антиоксидантных средств в патогенетической терапии хронической ишемии головного мозга.

Ключевые слова: хроническая ишемия головного мозга, сосудистые когнитивные расстройства, антиоксидантная терапия

Пожилый возраст – самый сильный и независимый фактор риска нарушений высших мозговых функций. Во второй половине XX в. и начале XXI в. произошли значительные изменения возрастной структуры населения: увеличилась доля лиц пожилого и старческого возраста в популяции. Именно поэтому одной из наиболее важных задач современной клинической медицины являются профилактика и лечение заболеваний, распространенных у лиц старших возрастных групп.

В настоящее время наблюдается интенсивная активизация исследований, направленных на изучение этиологии, патогенеза и особенностей недементных форм когнитивных расстройств при различных неврологических заболеваниях, их

своевременную диагностику и как можно более раннее начало терапии. Своевременное обнаружение этих нарушений, несомненно, повышает качество жизни больных и расширяет потенциальные возможности терапевтического воздействия, которое в идеале может отсрочить или даже предотвратить наступление деменции. Сосудистые заболевания головного мозга – одна из ведущих причин смертности и инвалидизации в развитых странах. Наряду с острыми нарушениями мозгового кровообращения социально-медицинское значение имеют и хронические цереброваскулярные расстройства [1–4].

Дисциркуляторная энцефалопатия, или хроническая ишемия головного мозга, относится к наиболее распространенным диагнозам

в российской неврологии. В отечественной клинической практике и литературе эти два практически идентичных термина рассматриваются как хронически текущее сосудистое заболевание головного мозга (хроническое цереброваскулярное заболевание), проявляющееся прогрессирующим расстройством его функций. При этом состоянии в силу анатомо-физиологических особенностей мозгового кровообращения раньше и чаще всего страдают подкорковые базальные ганглии и глубинные отделы церебрального белого вещества. Эти образования находятся в тесной функциональной связи с лобной корой, поэтому клинические симптомы ранних стадий хронической ишемии головного мозга отражают развитие вторичной лобной дисфункции. При этом отмечают когнитивные, эмоциональные и двигательные нарушения, такие как замедленность мышления, снижение беглости речи и концентрации внимания, нарушения памяти динамического характера, депрессивные и другие эмоциональные нарушения, брадикинезия и нарушения походки по типу лобной дисбазии. Считается, что когнитивные нарушения по лобному типу той или иной степени выраженности могут служить одним из наиболее надежных, объективных и ранних критериев хронической ишемии головного мозга [2, 3, 5–7].



В Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) хроническая ишемия головного мозга относится к разделу «другие цереброваскулярные болезни» [8]. Однако в широкой клинической практике и современной зарубежной литературе термины «дисциркуляторная энцефалопатия» и «хроническая ишемия головного мозга» используются крайне редко. Чаще диагноз формулируется в соответствии с ведущим клиническим синдромом, например сосудистыми когнитивными расстройствами (СКР), включая умеренные СКР и сосудистую деменцию [9–12]. При этом доказательством сосудистого происхождения когнитивных нарушений служат выявляемые при магнитно-резонансной томографии немые инфаркты (обычно лакунарные), изменения белого вещества головного мозга (лейкоареоз) вокруг желудочков (перивентрикулярно) и под корой больших полушарий головного мозга (субкортикально), а также микрокровоизлияния [12, 13].

Диагностика

Диагностика умеренных СКР основывается:

- на жалобах пациента и (или) близких ему людей на нарушения памяти и других когнитивных функций;
- наличии синдрома умеренных когнитивных расстройств по результатам нейропсихологических методов исследования;
- снижении когнитивных функций по сравнению с предшествующим более высоким уровнем;
- отсутствии выраженных нарушений повседневной активности и деменции;
- клинических, анамнестических, нейровизуализационных признаках цереброваскулярного заболевания;
- отсутствии данных о других заболеваниях, включая болезнь Альцгеймера [9–13].

СКР представляют собой весьма разнородное состояние по этиологии, патогенезу и клинической картине. На рисунке приведена современная классификация СКР,

согласно результатам исследования VICCCS [13]. Обращает на себя внимание то, что подтипы в настоящее время выделяют только среди тяжелых СКР (сосудистой деменции), в то время как умеренные СКР на подтипы не подразделяются.

Необходимо отметить, что, согласно последним международным рекомендациям Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам 5-го пересмотра, вместо привычного термина «деменция» используется термин «выраженное (англ. *major* – „большое“) нейрокогнитивное расстройство». При этом состоянии когнитивные нарушения выражены настолько, что препятствуют нормальному функционированию. Пациент полностью или частично лишен независимости и самостоятельности в повседневной жизни, нуждается в посторонней помощи в обычных жизненных ситуациях. В этом главное отличие выраженного от умеренного (англ. *mild* – «легкого») нейрокогнитивного расстройства, при котором независимость и самостоятельность в повседневной жизни сохранены. Эти термины применимы по отношению к большинству заболеваний головного мозга с клиникой когнитивных расстройств, в том числе СКР и болезни Альцгеймера.

Рассмотрим диагностические критерии умеренного нейрокогнитивного расстройства, которые предлагает Американская психиатрическая ассоциация [14–16].

1. Небольшое снижение по сравнению с прежним уровнем одной или

нескольких когнитивных функций (внимания, управляющих функций, памяти, речи, праксиса, гнозиса, социального интеллекта), которое подтверждается:

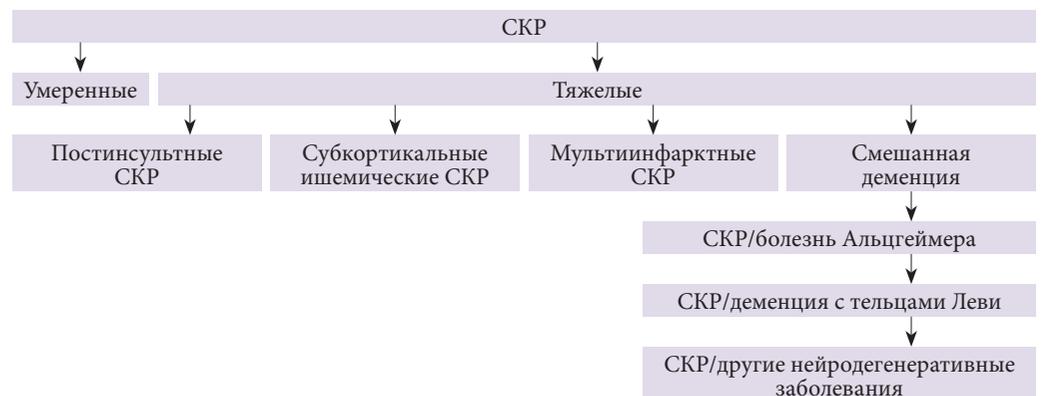
- жалобами пациента, информацией от третьих лиц, включая лечащего врача;
- стандартизированными нейропсихологическими тестами или другими методами количественной клинической оценки.

2. Когнитивные нарушения не лишают пациента независимости в повседневной деятельности (в том числе в сложных ее видах, например, при осуществлении финансовых операций или приеме лекарств). Но повседневная деятельность может требовать от него более значительных усилий, чем раньше, или применения специальных стратегий преодоления возникающих трудностей.

3. Когнитивные нарушения не обусловлены делирием.

4. Когнитивные нарушения не связаны с другими психическими расстройствами, например депрессией или шизофренией.

Следовательно, СКР также могут быть разделены на умеренные и выраженные. В последнем случае когнитивные нарушения соответствуют привычному термину «сосудистая деменция» и подразделяются на несколько типов: постинсультная сосудистая деменция, мультиинфарктная деменция, подкорковая ишемическая сосудистая деменция, смешанная деменция (в том числе сочетание сосудистой деменции с болезнью Альцгеймера/деменцией с тельцами Леви) [13].



Типы СКР



Важно отметить, что в настоящее время можно говорить о чрезмерной диагностике хронической ишемии головного мозга (дисциркуляторной энцефалопатии) в нашей стране. Во многом это связано с тем, что сосудистая этиология презюмируется практически во всех случаях когнитивных и других церебральных расстройств, если у пожилого человека имеются сопутствующие сосудистые факторы риска. Однако значительная часть пациентов на самом деле страдает другими заболеваниями, например болезнью Альцгеймера или иными нейродегенеративными заболеваниями, расстройствами тревожно-депрессивного спектра, периферической вестибулопатией [2, 3, 7].

Лечение

Терапевтические мероприятия при хронической ишемии головного мозга должны быть в первую очередь направлены на лечение основного сосудистого заболевания. Они предусматривают профилактику острых нарушений мозгового кровообращения и хронической сосудистой мозговой недостаточности. Только при условии надлежащего контроля имеющихся факторов риска церебральной ишемии можно рассуждать на предотвращение или замедление прогрессирования сосудистого поражения головного мозга и развития инсульта и/или сосудистой деменции.

Основные направления этиотропной терапии:

- антигипертензивная терапия;
- антитромбоцитарная или антикоагулянтная терапия;
- гиполипидемическая терапия (статины);
- методы сосудистой хирургии (каротидная эндартерэктомия, стентирование сонных артерий);
- лечение нарушений сердечного ритма;
- диета с низким содержанием животных жиров;
- достаточная физическая активность;
- коррекция массы тела;
- отказ от курения и злоупотребления алкоголем;
- когнитивный тренинг.

Медикаментозные методы

При сосудистых когнитивных нарушениях выбор стратегии лечения определяется их тяжестью. При деменции препаратами первого выбора являются мемантин или ингибиторы ацетилхолинэстеразы (ривастигмин, донепезил). На стадии умеренных когнитивных нарушений применение ингибиторов ацетилхолинэстеразы продемонстрировало весьма противоречивые результаты. Прием блокатора постсинаптических NMDA-рецепторов мемантина при синдроме умеренных когнитивных расстройств в ряде работ был успешным, активные исследования в данном направлении продолжают [4, 17, 18]. В клинической практике на этапе недементных когнитивных расстройств сосудистого генеза лечение обычно начинают с вазотропных препаратов, оптимизирующих церебральную микроциркуляцию, а также с лекарственных средств, обладающих ноотропным и нейропротективным действием.

Поиск препаратов с нейропротективным действием, способных предотвращать, останавливать или замедлять основные патогенетические события, лежащие в основе гибели нейронов, – одна из актуальных проблем современной неврологии. В настоящее время не вызывает сомнений, что в основе патогенеза многих неврологических заболеваний лежат сходные молекулярные механизмы, к которым относят эксайтотоксичность, окислительный стресс, воспаление, дефицит нейротрофических факторов и многое другое. В связи с этим значительный интерес представляет изучение и применение препаратов, воздействующих на указанные этапы патогенетического каскада.

Препарат этилметилгидроксипиридина сукцинат (Мексиприм®) создан на основе 3-оксипиридина – структурного аналога витамина B₆ с включением в его молекулу янтарной кислоты. Модификация молекулы янтарной кислотой обеспечила расширение терапевтических возможностей препарата. Мексиприм® обладает антиоксидантным и мембранопротективным эффектом, способствует ингибированию перекисного окис-

ления липидов клеточных мембран. На фоне использования этилметилгидроксипиридина сукцината наблюдаются также модулирование синтеза простагландинов и повышение активности эндогенных антиоксидантных ферментов организма. Важное положительное свойство препарата – способность проникать через гематоэнцефалический барьер.

В.Г. Кукес и соавт. оценивали эффективность препарата Мексиприм® в дозе 125 мг (одна таблетка) три раза в сутки в течение четырех недель у 60 пациентов (27 мужчин и 33 женщин, средний возраст 58 ± 7,9 года) с диагнозом хронической ишемии головного мозга. На фоне лечения отмечалось достоверное улучшение внимания, концентрации и темпа познавательной деятельности, а также памяти и других когнитивных функций. Одновременно наблюдался регресс эмоциональных нарушений, в частности депрессии, тревоги и апатии. В основе клинической эффективности Мексиприма лежала его антиоксидантная активность, о чем свидетельствовали повторные исследования электрохимических показателей антиоксидантного статуса крови [19].

В работе М.М. Танашян и соавт. изучалась эффективность препарата у 20 пациентов (16 женщин и четырех мужчин) в возрасте от 51 до 74 лет (средний возраст 64,6 ± 7,7 года) с хронической ишемией головного мозга и недементными СКР. Курс лечения включал применение Мексиприма по 4,0 мл 5%-ного раствора на 250,0 мл физиологического раствора внутривенно капельно в течение 14 дней, с последующим переходом на пероральный прием препарата в течение четырех недель по 125 мг 3 раза в сутки. Наблюдались статистически достоверное уменьшение выраженности эмоциональных нарушений (депрессии, тревоги), улучшение когнитивных функций по данным Краткой шкалы оценки психического статуса, положительная динамика показателей внимания, концентрации и памяти, а также когнитивного вызванного потенциала P300 [20].



В исследовании И.Б. Куцмелова и соавт. оценивалась эффективность Мексиприма у пациентов с хронической ишемией головного мозга. Пациенты были разделены на основную ($n = 25$) и контрольную группы ($n = 21$), которые не отличались по возрасту, полу, уровню образования и исходной клинической симптоматике. Пациенты основной группы в дополнение к терапии базисного сосудистого заболевания получали Мексиприм® 200 мг/сут внутривенно в течение десяти дней, а затем в течение шести недель Мексиприм® 125 мг 3 раза в сутки перорально. Пациентам контрольной группы проводилась только терапия базисного сосудистого заболевания. На фоне приема Мексиприма в основной группе наблюдалось достоверное улучшение по тесту Шульте, Краткой шкале оценки психического статуса, уменьшились показатели личностной и реактивной тревоги по шкале Спилбергера. При этом в контрольной группе результаты данных тестов изменялись незначительно. Кроме того, было показано, что препарат потенцирует действие антиагрегантов, способствует улучшению реологических свойств крови и системы гемостаза [21].

Немедикаментозные методы

Последние годы большое внимание уделяется роли немедикаментозных подходов в ведении пациентов с недементными когнитивными нарушениями различной этиологии, в том числе сосудистой. К перспективным немедикаментозным методикам международное неврологическое сообщество относит оптимизацию питания, систематические физические упражнения и когнитивную коррекцию. Предполагается, что увеличение в рационе содержания природных антиоксидантов, в частности витаминов С и Е, может способствовать снижению риска повторных сосудистых событий и уменьшению темпа прогрессирования когнитивных расстройств. Часто рекомендуют придерживаться так называемой средиземноморской диеты, которая включает ежедневное употребление твердых сортов зерновых культур, овощей и фруктов, оливкового масла

и молочных продуктов. Диета предусматривает употребление не реже одного раза в неделю морепродуктов и/или птицы. Мясо разрешается не чаще нескольких раз в месяц [22, 23].

Для профилактики прогрессирования когнитивных расстройств рекомендуется систематически (не реже двух раз в неделю) выполнять аэробные физические упражнения. Подобные нагрузки способствуют увеличению синтеза эндогенных нейротрофических факторов, которые активизируют церебральные репаративные процессы. Кроме того, систематические физические упражнения, несомненно, благоприятно воздействуют на базисное сосудистое заболевание, способствуют уменьшению индекса массы тела. Повышение последнего, как известно, также является фактором риска развития деменции [24–26].

Когнитивная коррекция у пациентов с СКР может быть следующей:

- когнитивное стимулирование – групповая творческая активность (совместные интеллектуальные игры, самодеятельность, активное социальное общение и др.). Считается наиболее эффективной методикой;
- когнитивный тренинг – выявление с помощью психологических методов исследования наиболее пострадавших когнитивных функций и их «тренировка» с помощью специальных упражнений;
- когнитивная реабилитация – выработка индивидуализированных стратегий преодоления имеющегося когнитивного дефекта за счет относительно сохранных когнитивных функций.

Эффективность немедикаментозных методов в сочетании с терапией базисного сосудистого заболевания изучалась в крупном проспективном исследовании FINGER. 1260 пожилых пациентов без деменции, но с высоким риском ее развития в ближайшем будущем случайным образом были рандомизированы на две группы. В основной ($n = 631$) группе активно использовались указанные выше немедикаментозные методики. Вторая группа ($n = 629$) выступала в качестве группы сравнения. Пациенты наблюдались на протяже-

нии 24 месяцев. В результате пациенты первой группы достоверно превосходили пациентов группы сравнения по показателям темпа познавательной деятельности и управляющих функций (планирования и контроля). В сфере памяти положительная динамика была менее выражена и различия между группами не достигали статистической значимости. Отталкиваясь от параметров, по которым была достигнута достоверная разница, можно предположить, что немедикаментозные методы в большей степени влияют на СКР [27].

Заключение

Следует подчеркнуть, что для установления диагноза хронической ишемии головного мозга необходимо проведение нейропсихологического обследования, позволяющего выявить у пациента когнитивные нарушения и исключить другие заболевания, которые часто ошибочно расцениваются как проявления сосудистой мозговой недостаточности. При ведении таких пациентов ведущее значение имеют коррекция факторов риска инсульта (отказ от курения и злоупотребления алкоголем, достаточные физические нагрузки), нормализация артериального давления (прием антигипертензивных средств), снижение уровня холестерина в крови (диета, прием статинов), антитромботическая терапия (антитромбоцитарные средства и антикоагулянты), немедикаментозные методы, а также прием лекарственных средств, улучшающих когнитивные функции. С этой целью целесообразно применение препарата Мексиприм® – эффективного средства при СКР. Важное отличие препарата Мексиприм® от аналогов – отсутствие в растворе консервантов, что снижает риск развития нежелательных реакций. Рекомендуется использовать ступенчатую схему терапии: на первом этапе препарат назначается парентерально в суточной дозе 2,0–5,0 мл 5%-ного раствора в зависимости от тяжести СКР сроком до 14 дней, а затем препарат принимают перорально по 125–250 мг (одна-две таблетки) два-три раза в день сроком до шести недель. Наиболее оправданно назначение Мексиприма на этапе недементных СКР. *



Литература

1. Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике // Неврологический журнал. 2006. Т. 11. № S1. С. 4–12.
2. Парфенов В.А., Захаров В.В., Преображенская И.С. Когнитивные расстройства. М.: Ремедиум, 2014.
3. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локишина А.Б. и др. Сосудистые и смешанные когнитивные нарушения // Деменции. Руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ, 2011. С. 75–109.
4. Cerebrovascular disease, cognitive impairment and dementia / ed. by J. O'Brien, D. Ames, L. Gustafson et al. 2nd ed. London: Martin Dunitz, 2004.
5. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локишина А.Б. Синдром умеренных когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2005. Т. 105. № 2. С. 13–17.
6. Яхно Н.Н., Локишина А.Б., Захаров В.В. Легкие и умеренные когнитивные расстройства при дисциркуляторной энцефалопатии // Неврологический журнал. 2006. Т. 11. № S1. С. 57–63.
7. Неверовский Д.В., Случевская С.Ф., Парфенов В.А. Дифференциальный диагноз дисциркуляторной энцефалопатии в амбулаторной практике // Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика. 2013. № 2. С. 38–42.
8. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. 10-й пересмотр. М.: Медицина, 1995.
9. Gorelick P.B., Scuteri A., Black S.E. et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association // Stroke. 2011. Vol. 42. № 9. P. 2672–2713.
10. Levine D.A., Langa K.M. Vascular cognitive impairment: disease mechanisms and therapeutic implications // Neurotherapeutics. 2011. Vol. 8. № 3. P. 361–373.
11. Sachdev P., Kalaria R., O'Brien J. et al. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement // Alzheimer Dis. Assoc. Disord. 2014. Vol. 28. № 3. P. 206–218.
12. Heiss W.D., Rosenberg G.A., Thiel A. et al. Neuroimaging in vascular cognitive impairment: a state-of-the-art review // BMC Med. 2016. Vol. 14. № 1. ID 174.
13. Scrobot O.A., O'Brien J., Black S. et al. The vascular impairment of cognition classification consensus study // Alzheimers Dement. 2016. Vol. 13. № 6. P. 624–633.
14. Захаров В.В. Когнитивные расстройства без деменции: классификация, основные причины и лечение // Эффективная фармакотерапия. 2016. Вып. 1. Неврология и психиатрия. № 1. С. 22–30.
15. Diagnostic and statistical manual of mental diseases: DSM-5. 5th ed. London: American Psychiatric Association, 2013.
16. Dementia. Comprehensive principles and practice. Oxford: Oxford University Press, 2014. P. 377–383, 432–448.
17. Яхно Н.Н., Преображенская И.С., Захаров В.В., Мхитарян Э.А. Эффективность Акатинола мемантина у пациентов с недементными когнитивными расстройствами. Результаты многоцентрового клинического наблюдения // Неврологический журнал. 2010. Т. 15. № 2. С. 52–58.
18. Успенская О.В., Яхно Н.Н. Влияние мемантина на когнитивные функции пациентов с амнестическим вариантом синдрома умеренных когнитивных расстройств (клинико-психологическое и нейрхимическое исследование) // Неврологический журнал. 2009. Т. 14. № 3. С. 37–40.
19. Кукес В., Шилер Л., Хаджиева Б., Беляева С. Применение препарата Мексиприм® в терапии цереброваскулярной болезни // Врач. 2008. № 3. С. 31–34.
20. Танамян М.М., Лагода О.В., Федин П.А. и др. Антиоксидантная терапия хронических цереброваскулярных заболеваний // РМЖ. 2010. Т. 18. № 8. С. 487–490.
21. Куцмелов И.Б., Кушнарева В.В., Ефремов В.В., Ерофеева А.В. Применение современных антиоксидантов (Мексиприм) в комплексном лечении больных с хронической цереброваскулярной недостаточностью // РМЖ. 2012. Т. 20. № 10. С. 509–513.
22. Scrameas N., Stern Y., Tang M.X. et al. Mediterranean diet and risk for Alzheimer's disease // Ann. Neurol. 2006. Vol. 59. № 6. P. 912–921.
23. Solfrizzi V., Colacicco A.M., D'Introno A. et al. Dietary intake of unsaturated fatty acids and age-related cognitive decline: a 8.5 year follow-up of the Italian Longitudinal Study on Aging // Neurobiol. Aging. 2006. Vol. 27. № 11. P. 1694–1704.
24. Abbott R.D., White R.D., Ross G.W. et al. Walking and dementia in physically capable elderly men // JAMA. 2004. Vol. 292. № 12. P. 1447–1453.
25. Laurin D., Verreault R., Lindsay J. et al. Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons // Arch. Neurol. 2001. Vol. 58. № 3. P. 498–504.
26. Rovio S., Kareholt I., Helkala E.L. et al. Leisure-time physical activity at midlife and the risk of dementia and Alzheimer's disease // Lancet Neurol. 2005. Vol. 4. № 11. P. 705–711.
27. Ngandu T., Lehtisalo J., Solomon A. et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomized control trial // Lancet. 2015. Vol. 385. № 9984. P. 2255–2263.

Practical Algorithms for Management of Patients with Chronic Cerebral Ischemia

A.B. Lokshina, PhD, V.V. Zakharov, MD, PhD, Prof.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Vladimir V. Zakharov, zakharovenator@gmail.com

Chronic cerebral ischemia is one of the most common diagnoses in Russian neurology. The article deals with the issues related to the diagnosis and treatment of chronic cerebral ischemia, modern diagnostic criteria are provided. Particular attention is paid to the treatment of chronic cerebral ischemia with cognitive impairment that does not reach the severity of dementia. The place of antioxidant therapy with ethylmethylhydroxypyridine succinate in pathogenetic therapy of chronic cerebral ischemia is discussed.

Key words: chronic cerebral ischemia, vascular cognitive disorders, antioxidant therapy