www.neuronews.com.ua

Постінсультні когнітивні порушення та деменція як ускладнення цереброваскулярної недостатності

Як правило, під постінсультними когнітивними порушеннями (ПІКП) розуміють будь-які когнітивні розлади, що мають тимчасовий зв'язок з інсультом, тобто виявляються в перші три місяці після гострого порушення мозкового кровообігу (ГПМК), що спричинює ушкодження тканин мозку і розлади його функцій (ранні ПІКП) або в більш пізні терміни, але зазвичай не пізніше року після інсульту (пізні ПІКП). Тримісячний інтервал, введений у разі судинної деменції (СД), є одним із доказів причинно-наслідкового зв'язку між цереброваскулярним захворюванням і деменцією.

На підставі даних різних досліджень зазначено, що ПІКП різних ступенів тяжкості виявляють у 40–70 % пацієнтів, які зазнали інсульту, це приблизно половина хворих, включаючи осіб із легким інсультом (Henon, 2001; Leys, 2007; Pendlebury, 2009). Поширеність деменції в перші 3–6 місяців після інсульту коливається в межах від 5 до 32 %, а через 12 місяців — від 8 до 26 % (Rasquin, 2004; Schneider, 2004).

Результати досліджень свідчать, що найбільш високий ризик розвитку деменції спостерігається саме в перші 6 місяців після інсульту (Leys, 2005). Сьогодні постінсультна деменція посідає лідируюче місце в структурі інвалідизуючих станів, а разом із показниками захворюваності на цереброваскулярну патологію зростає медико-соціальна актуальність цієї проблеми у всьому світі. Епідеміологічні дані щодо поширеності постінсультної деменції різняться залежно від місця проведення досліджень і діагностичних критеріїв, які в них застосовували. Поширеність деменції через рік після інсульту оцінюють від 7 % у популяційних дослідженнях серед пацієнтів із першим у житті інсультом до 41 % у групах госпіталізованих пацієнтів із повторними мозковими подіями (Brainin et al., 2015). Найвищий ризик розвитку деменції спостерігається протягом перших місяців після інсульту, що, імовірно, зумовлено раніше нерозпізнаними та недіагностованими когнітивними порушеннями.

Після першого року частота нових випадків деменції лінійно зростає на 3 % щороку (за даними госпітальних досліджень) і на 1,7 % (за даними популяційних досліджень). Результати дослідження з найдовшим терміном спостереження продемонстрували, що протягом 25 років після інсульту деменція розвивалася майже в половини пацієнтів. Відповідно до відомостей інших дослідників, перенесений мозковий інсульт підвищує ризик розвитку деменції в 4–12 разів (Barba, 2000; Desmond, 2000; Christina, 2004). Синдром стійкого порушення когнітивних функцій у результаті органічного ураження мозку розвивається у 25–30 % осіб, які зазнали інсульту, що призводить як до істотного підвищення витрат на їх догляд, так і до збільшення смертності серед вказаної когорти у 2–3 рази.

За даними P.B. Gorelick (2004), до найбільш значущих чинників ризику розвитку постінсультної деменції належать такі немодифіковані умови, як літній і старечий вік; чоловіча стать; деякі расово-етнічні характеристики (відомо, що люди жовтої раси більш схильні до постінсультної деменції). Попри це (за результатами психіатричного інтерв'ю, суб'єктивного й об'єктивного анамнезів, нейро- та патопсихологічної діагностики), суттєвою складовою формування деменції залишається також низький рівень освіти пацієнта та наявність когнітивних порушень у доінсультний період.

Модифікованими факторами ризику розвитку постінсультної деменції та хвороби Альцгеймера є: артеріальна гіпертензія (АГ); артеріальна гіпотензія в гострому періоді мозкового інсульту;

порушення ритму серця, зокрема фібриляція передсердь; куріння; цукровий діабет (ЦД), гіперхолестеринемія, ожиріння (їхній вплив потребує подальшого вивчення).

Крім того, виділяють низку генетично зумовлених судинних захворювань головного мозку (за результатами лабораторних досліджень, аналізів і т. д.), при яких також значно підвищується ризик розвитку постінсультної деменції. Утім, прогнозування ймовірності розвитку постінсультної деменції та її тяжкості безпосередньо залежать від характеристик церебральної катастрофи, а саме від кількості та об'єму вогнищ ураження тканин мозку. Суттєве значення в розвитку когнітивних порушень має наявність церебральної атрофії, особливо в медіальних відділах скроневих часток і дифузних змін білої речовини півкуль мозку (лейкоареозу).

Патоморфологія СД — достатньо складний процес, адже нерідко клінічні дані та патоморфологічні дослідження не дають змоги чітко розмежувати: де хвороба Альцгеймера, а де судинна деменція. Оскільки симптоми цих захворювань не тільки частково перетинаються, але і взаємно посилюють одна одну. Зокрема, наявні фактори ризику призводять до порушень гемореологічних властивостей крові та церебральної гемодинаміки, які, своєю чергою, можуть спричинити гостре порушення мозкового кровообігу. Структурні зміни сірої й білої речовини нервової тканини, її гіпоперфузія (мікроінфаркти) стають патоморфологічним субстратом феномену корково-підкіркової дисоціації та порушення нейротрансмісії в центральній нервовій системі (ЦНС). Ішемічна загибель нейронів посилюється природними процесами, які пов'язані з віком, процесами нейродегенерації, що реалізовувались до цереброваскулярної катастрофи, в такий спосіб визначаючи в пацієнтів похилого віку рівень когнітивних розладів і тяжкість деменції після перенесеного інсульту.

Наразі вважають, чим пізніше після гострого порушення мозкового кровообігу виявляються когнітивні розлади, тим менш імовірний їхній зв'язок з інсультом. При розвитку когнітивних порушень через рік і більше після інсульту, як правило, слід виключати інші причини, проте, і в цих випадках не можна повністю відкидати інсульт як один із факторів розвитку згаданих порушень.

Традиційно основну увагу в лікуванні пацієнтів, які зазнали інсульту, приділяють таким вираженим формам когнітивної дисфункції, як деменція або тяжка афазія. Хоча набагато частіше зустрічаються більш легкі й помірні форми когнітивного дефіциту, раннє виявлення яких (і застосування відповідних інтервенцій) може сприяти попередженню подальшого наростання когнітивного дефіциту і поліпшенню прогнозу відновлення (Snaphaan, 2007). Загалом можна виділити за ступенем і поширеністю когнітивного дефіциту три види когнітивних розладів, які виникають після інсульту.

1. Фокальні (монофункціональні) когнітивні порушення, що зазвичай пов'язані з вогнищевим ураженням мозку, і охоплюють тільки одну когнітивну функцію (афазія, амнезія, апраксія, агнозія), за ступенем вираженості вони можуть варіювати від легких до тяжких. У таких хворих із часом можливий той чи інший ступінь компенсації когнітивного дефіциту за рахунок пластичності мозку та інших збережених когнітивних функцій.

2. Множинні когнітивні порушення, що не досягають ступеня деменції, так званий постінсультний помірний когнітивний розлад.

3. Множинні когнітивні порушення, які призводять до порушення соціальної адаптації та передусім до побутової незалежності, незважаючи на наявний руховий чи інший вогнищевий неврологічний дефіцит, і відповідно дають змогу діагностувати деменцію, зокрема постінсультну (Левин, 2007; Хендерсон, 1985).

Клінічна значущість ПІКП насамперед полягає в несприятливому прогнозі в пацієнтів, які перенесли інсульт (Leys, 2005). Характерна для хворих на постінсультну деменцію більш висока смертність і вищий ризик повторного інсульту. Менш сприятливий прогноз може пояснюватися низкою факторів: більш широкою судинною патологією мозку, переважно супутніми соматичними хворобами (наприклад, частішими і тяжчими серцево-судинними захворюваннями, нижчим комплаєнсом і т. д.). У пацієнтів із деменцією більш виражені функціональні розлади (порушення самообслуговування, побутової активності).

Порушення роботи холінергічної системи як основа когнітивних порушень і деменції внаслідок інсульту

Холінергічна система мозку бере участь у забезпеченні діяльності важливих функцій пам'яті (кора головного мозку, гіпокамп), регуляції складних рухових реакцій, зокрема механізму ініціації рухів, рухових стереотипів і под. (базальні ганглії), упорядкуванні циркадних ритмів і уваги (ретикулярна формація стовбура мозку, холінергічні структури переднього мозку). Вплив холінергічної системи на розвиток когнітивних розладів встановлений 1982 року R.T. Bartus et al., сьогодні він підтверджений результатами численних досліджень, які свідчать про зниження холінергічних базально-кортикальних проекцій мозку; значну втрату холінергічних нейронів у базальному ядрі Мейнерта; скорочену активність холінацетилтрансферази, необхідну для синтезу ацетилхоліну; зниження концентрації мускаринових і нікотинових рецепторів; наявність кореляцій між редукованою холінтрансферазою, втрату нейронів у базальних гангліях і бляшках, що містять β-амілоїдний білок, між холінергічним дефіцитом і зниженням виконання когнітивних тестів (Shneider, 2012).

Незалежно від переважання первинного нейродегенеративного процесу або судинного ураження головного мозку загальною ланкою патогенезу при розвитку деменції є дефіцит ацетилхоліну в структурах, які відповідають за когнітивні функції. Внаслідок ішемії головного мозку виникає енергетичний дефіцит із наступними подіями, які включають запалення, глутамат-опосередковану ексайтотоксичність, надмірне накопичення кальцію, ініціювання процесів, що призводять до загибелі клітин, розвитку окисного стресу та структурно-функціональних змін. Посередники цих подій взаємодіють один з одним і сприяють ушкодженню клітин. Зазначені процеси призводять до холінергічного дефіциту і, зрештою, викликають когнітивні розлади або деменцію.

Підвищення концентрації ацетилхоліну в мозку сприяє зростанню нейронів і збільшенню кількості синапсів, тому

найперспективнішим напрямом у лікуванні когнітивної дисфункції є саме вплив на систему нейротрансмітерів головного мозку.

Нейропротекція як стратегія раннього відновлення функціональної активності мозку при цереброваскулярних подіях

Для поліпшення когнітивних функцій застосовують широкий спектр ноотропних препаратів, які можна розділити на чотири основні групи: з дією на нейротрансмітерні системи; з нейротрофічним впливом; з нейрометаболічним ефектом; з вазоактивною дією.

Проблема полягає в тому, що більшість фармацевтичних препаратів, якими послуговуються у вітчизняній клінічній практиці, не має відповідних даних контрольованих плацебо досліджень, що достеменно підтверджують їхню ефективність. З огляду на тенденцію до спонтанного поліпшення когнітивного дефіциту в ранньому відновлювальному періоді після інсульту важко довести позитивну дію препарату. Так, у пацієнтів із СД у багатоцентрових контрольованих дослідженнях зазначено ефективність препаратів, що здебільшого діють на холінергічну систему (інгібітори холінестерази, а також на глутаматергічну систему (модулятор NMDA-глутаматних рецепторів). У контрольованих плацебо дослідженнях також підтверджено ефективність інгібіторів холінестерази і мемантину при постінсультній афазії. Хоча у частини хворих на СД вказані засоби мають значний ефект, попри це, їх ефективність оцінюють як помірну.

Ефективність холіну альфосцерат

Одним із перспективних підходів до лікування постінсультних когнітивних порушень є застосування попередників ацетилхоліну, зокрема холіну альфосцерат, що належить до групи центральних холіноміметиків із переважним впливом на ЦНС, поєднуючи властивості препаратів із нейромедіаторною (холінергічною) і нейрометаболічною (потенційно нейропротекторною) діями (Parnetti, 2007).

Історично склалося, що група попередників ацетилхоліну була першою з холіноміметичних засобів, які використовували при когнітивних порушеннях (Parnetti, 2007). Клінічні дослідження попередників ацетилхоліну першого покоління — холіну і фосфатидилхоліну — виявилися неефективними (як при монотерапії, так і в комбінації з інгібітором холінестерази). Можливо, такий результат продиктований тим, що вказані засоби сприяли підвищенню вмісту ацетилхоліну в головному мозку, але не стимулювали його вивільнення, а також погано проникали через гематоенцефалічний бар'єр.

Слід зауважити, що препарати другого покоління (зокрема холіну альфосцерат) не мають цього недоліку. Тож потрапляючи до організму, холіну альфосцерат розщеплюється під дією ферментів на холін і гліцерофосфат, а завдяки швидкому підвищенню концентрації в плазмі крові, відбувається вивільнення холіну. Препарат добре проникає через гематоенцефалічний бар'єр, бере участь у біосинтезі ацетилхоліну в мозку. За допомогою збільшення синтезу ацетилхоліну та його вивільнення підвищується холінергічна активність (Parnetti, 2007; Secades, 2006).

Холіну альфосцерат є засобом, який належить до групи центральних холіноміметиків із переважаючим впливом на ЦНС. Як носій холіну і попередній агент фосфатидилхоліну він потенційно може запобігати і коригувати біохімічні ушкодження, які мають особливе значення серед патогенних факторів психоорганічного інволюційного синдрому, тобто може чинити вплив на знижений холінергічний тонус і змінений фосфоліпідний склад оболонок нервових клітин.

До складу холіну альфосцерату входить 40,5 % метаболічно захищеного холіну, а метаболічний захист забезпечує його вивільнення в головному мозку. Механізм дії препарату базується на тому, що внаслідок розщеплення холін бере участь у біосинтезі ацетилхоліну – одного з основних медіаторів нервового збудження, а гліцерофосфат є попередником фосфоліпідів (фосфатидилхоліну) нейронної мембрани.

Протягом останніх десятиліть клінічну ефективність холіну альфосцерату продемонстровано в низці досліджень. У відкритому багатоцентровому дослідженні, проведеному в 176 неврологічних центрах Італії за участю 2 058 пацієнтів, лікування починалось не пізніше 10 днів після інсульту чи транзиторної ішемічної атаки (Barbagallo et al., 1994). Препарат призначали в дозуванні 1 000 мг внутрішньом'язово щодня протягом 28 днів із подальшим пероральним прийомом 1 200 мг на добу. За даними дифузійної магнітно-резонансної томографії встановлено, що зменшення обсягу дефекту мозкової тканини при лікуванні холіну альфосцератом досягається протягом місяця. Так, після курсу терапії спостерігалося відновлення неврологічного дефіциту і здатності хворих до самообслуговування. А протягом 6 місяців у понад 2 000 пацієнтів не було виявлено побічних гемодинамічних ефектів, таких як вплив на серцевий ритм, артеріальний тиск. Результати дослідження продемонстрували ефективність холіну альфосцерату щодо компенсації неврологічного дефіциту, який є наслідком цереброваскулярних порушень. L. Parnetti et al. (2001) провели клінічне дослідження, у якому взяли участь 2 484 пацієнти після інсульту. На тлі терапії холіну альфосцератом спостерігалось достовірне поліпшення когнітивних функцій (пам'яті, уваги) та емоційного фону порівняно зі стандартною терапією і плацебо, а також відбувалась позитивна динаміка поведінкових розладів і підвищення повсякденної активності. Дані дослідження, проведеного F. Amenta et al. (2010), засвідчили, що застосування холіну альфосцерату сприяло значному поліпшенню когнітивних функцій у пацієнтів із легким і середньотяжким перебігом хвороби Альцгеймера.

Отже, холіну альфосцерат покращує передачу нервових імпульсів у холінергічних нейронах; чинить позитивний вплив на пластичність нейрональних мембран і функцію рецепторів. Посилюючи метаболічні процеси в головному мозку, вказаний препарат поліпшує церебральний кровотік, активує структури ретикулярної формації головного мозку і відновлює свідомість при травматичному його ушкодженні.

Підготувала ***Тетяна Антонюк***