

Современные подходы к вопросам коррекции когнитивных и эмоциональных расстройств у пациентов с хронической ишемией мозга

К.м.н. Т.В. Шутеева

ФГБОУ ВО «Курский ГМУ» Минздрава России

РЕЗЮМЕ

Введение: статья посвящена проблеме когнитивных и эмоциональных расстройств при хронической ишемии мозга (ХИМ) и возможностям применения цитиколина при данной патологии.

Цель исследования: определение возможности использования цитиколина (Нейпилепт) для коррекции когнитивных и тревожно-депрессивных проявлений у пациентов с ХИМ на фоне традиционной терапии.

Материал и методы: клиническое обследование с использованием опроса, физикальных и аускультативных методов; неврологическое обследование с использованием шкалы Тинетти; нейропсихологическое обследование с использованием краткой шкалы оценки психической сферы (КШОПС) и шкалы лобной дисфункции (ШОЛД); оценка уровней тревоги и депрессии по HAM-A и HAM-D; исследование качества жизни с помощью опросника SF-36. Исследование выполнено на 2-х группах больных ХИМ: основной и контрольной. Основная группа включала 25 пациентов, из них мужчин – 10 (40%), женщин – 15 (60%). У больных основной группы в анамнезе отмечено наличие артериальной гипертензии, церебрального атеросклероза, острых нарушений мозгового кровообращения, ожирения. В контрольную группу вошли 15 пациентов. По наличию соматической патологии распределение в группе было аналогично основной группе. Обе группы пациентов получали стандартную традиционную терапию, включающую антиагрегантные и сосудистые средства, были сопоставимы по возрасту, характеру жалоб, результатам клинического и нейропсихологических обследований. Пациенты основной группы получали цитиколин (Нейпилепт) по 1000 мг внутрь в течение 30 дней.

Результаты: в группе пациентов, получавших наряду с базовой терапией цитиколин, отмечено улучшение когнитивных и нейропсихологических функций. Препарат хорошо переносился пациентами, не вызывал каких-либо нежелательных явлений со стороны общеклинического статуса пациентов. Аллергических реакций зарегистрировано не было, обострений сопутствующих соматических заболеваний не отмечено.

Выводы: использование цитиколина в комплексной терапии оказывает положительное влияние на клиническое течение болезни и повышает эффективность проводимого лечения.

Ключевые слова: хроническая ишемия мозга, лечение хронической ишемии мозга, цитиколин, Нейпилепт.

Для цитирования: Шутеева Т.В. Современные подходы к вопросам коррекции когнитивных и эмоциональных расстройств у пациентов с хронической ишемией мозга // РМЖ. 2017. № 21. С. 1507–1510.

ABSTRACT

Modern approaches to the correction of cognitive and emotional disorders in patients with chronic cerebral ischemia
Shuteeva T.V.

Kursk State Medical University

Introduction: the article is devoted to the problem of cognitive and emotional disorders in chronic cerebral ischemia (CCI) and the possibilities of using citicoline in this pathology.

The aim of the study was to determine the possibility of using citicoline (Neipilept) to correct cognitive and anxiety-depressive manifestations in patients with CCI on the background of traditional therapy.

Patients and methods: the study included clinical examination using a survey, physical and auscultatory methods; neurological examination using the Tinetti scale; neuropsychological examination using a Mini Mental State Examination (MMSE) and a frontal dysfunction scale (FDS); HAM-A and HAM-D assessments of anxiety and depression levels; a quality of life study using the SF-36 questionnaire. The study was carried out in 2 groups of patients with CCI: main and control. The main group included 25 patients, men - 10 (40%), women - 15 (60%). Patients of the main group had the history of arterial hypertension, cerebral atherosclerosis, acute disorders of cerebral circulation, obesity. The control group included 15 patients. According to the presence of somatic pathology, the distribution in the group was similar to the main group. Both groups of patients received standard traditional therapy, including antiplatelet agents and vascular agents, and were comparable in age, type of complaints, clinical and neuropsychological examinations. Patients of the main group received citicoline (Neipilept) 1000 mg orally for 30 days.

Results: it was noticed, that the group of patients, receiving citicoline along with the baseline therapy, had improvements in the cognitive and neuropsychological functions. The drug was well tolerated by patients, did not cause any adverse effects on the general clinical status of patients. Allergic reactions were not reported, there were no exacerbations of concomitant somatic diseases.

Conclusion: the use of citicoline in complex therapy has a positive effect on the clinical course of the disease and increases the effectiveness of the treatment.

Key words: chronic cerebral ischemia, treatment of chronic cerebral ischemia, citicoline, Neipilept.

For citation: Shuteeva T.V. Modern approaches to the correction of cognitive and emotional disorders in patients with chronic cerebral ischemia // RMJ. 2017. № 21. P. 1507–1510.

Введение

Сегодня сосудистые заболевания головного мозга представляют собой одну из наиболее актуальных проблем современности с учетом высокой распространенности этой патологии в популяции. По данным Научного центра неврологии Российской академии медицинских наук, число пациентов с явлениями хронической ишемии мозга (ХИМ) в нашей стране постоянно увеличивается, составляя ориентировочно не менее 700 на 100 тыс. населения [1].

Клинические симптомы хронических расстройств мозгового кровообращения многообразны и включают двигательные, чувствительные, когнитивные и эмоциональные расстройства. Появлению ХИМ способствует ряд причин, которые принято называть факторами риска. Факторы риска разделяют на корригируемые и некорригируемые. К некорригируемым факторам относятся пожилой возраст, пол, наследственность. Известно, например, что наличие в анамнезе острого нарушения мозгового кровообращения или артериальной гипертензии у родителей увеличивает вероятность развития сосудистых заболеваний у детей. Эти факторы не поддаются коррекции, но они способствуют выявлению на ранних этапах лиц с повышенным риском развития сосудистой патологии и помогают прогнозировать развитие заболевания. Корригируемых факторов риска ХИМ много, но основными являются гипертоническая болезнь и атеросклероз. По этиологии выделяют атеросклеротическую, гипертоническую, смешанную и венозную энцефалопатию, хотя возможны и иные причины, приводящие к ХИМ (ревматизм, различные васкулиты, болезни крови и др.). Среди разнообразных причин хронических расстройств мозгового кровообращения основными являются поражение артерий мелкого калибра вследствие артериальной гипертензии, сахарного диабета, атеросклероза магистральных артерий головы (в первую очередь – внутренних сонных), а также ухудшения реологических свойств крови [2–4].

Среди неврологических проявлений при данных заболеваниях ведущими являются расстройства когнитивных функций, оказывающие выраженное негативное влияние на качество жизни пациентов и их родственников [5]. К не менее важным проявлениям ХИМ относят тревожно-депрессивные нарушения. Сегодня большое внимание уделяется изучению патофизиологических, патогенетических механизмов, которые объясняют возникновение тревожно-депрессивных расстройств у больных с хронической ишемией головного мозга, а также их осложнений [6]. Хроническая ишемия головного мозга не только лежит в основе развития тревожного расстройства, но и одновременно влияет на особенности клинического проявления депрессии. Возникновение данных нарушений у больных с ХИМ связано, в первую очередь, с патологией гемодинамики. Второй возможный механизм обусловлен нарастанием висцеро-эндокринных и обменных сдвигов с противоположным изменением вегетативной направленности (ваготония – симпатикотония) [6]. Патогенез этих расстройств объясняют не только функциональным дефицитом серотонинергической системы и сложной дисрегуляцией норадренергической системы, но и первичным атеросклеротическим, стенозирующим и окклюзирующим процессом в мозговых и магистральных сосудах шеи [6].

Значительная выраженность когнитивных симптомов при депрессии выявляет ряд вопросов о взаимосвязи ког-

нитивных и эмоциональных нарушений при сосудистых заболеваниях головного мозга. При сочетании когнитивных и эмоциональных проявлений когнитивные расстройства чаще рассматриваются как следствие депрессии (псевдодеменция или когнитивный синдром депрессии). Однако при сосудистых заболеваниях головного мозга когнитивные и эмоциональные нарушения не зависят друг от друга. Причиной депрессии могут быть также когнитивные расстройства: в результате снижения управляющих лобных функций пациент может неадекватно оценивать существующую ситуацию и поведение – как собственное, так и окружающих. Известно, что пожилые люди часто обижаются, они легкоранимы, склонны делать поспешные, не всегда верные выводы. Скорее всего, в основе этого лежит снижение когнитивного контроля, которое считается в нейропсихологии лобной импульсивностью. Неверная когнитивная трактовка актуальной ситуации может лежать в основе эмоционального страдания пожилых людей с сосудистыми заболеваниями головного мозга. При сохранной критике депрессивные проявления могут быть также реакцией пациента на осознание своей когнитивной неполноценности [7].

Депрессия не только негативно влияет на пациента, но и вызывает трудности в лечении сосудистого заболевания, повышает риск развития острых сосудистых катастроф и смертности. Депрессию сопровождает активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. В результате этого повышается уровень кортикостероидных гормонов, что способствует прогрессированию артериальной гипертензии и ухудшает реологические свойства крови. Кроме того, пациенты с депрессией меньше привержены любому лечению, в т. ч. основного сердечно-сосудистого заболевания [6, 7].

Сегодня установлено, что одним из наиболее важных медиаторов когнитивных процессов является ацетилхолин. Снижение ацетилхолиновой трансмиссии отмечается при различных когнитивных расстройствах, в т. ч. при ХИМ, болезни Альцгеймера, деменции с тельцами Леви, сосудистой деменции, болезни Паркинсона и многих других заболеваниях. Известно, что роль ацетилхолина заключается в обеспечении устойчивости внимания, а ацетилхолинергический дефицит приводит к повышенной отвлекаемости и быстрой утрате полученной информации, развитию когнитивных нарушений [8, 9].

Для коррекции симптоматики ХИМ в нашей стране традиционно используются препараты, улучшающие мозговой метаболизм, к которым относятся препараты цитиколинового ряда. Цитиколин представляет собой природное эндогенное соединение, известное также как цитидин-5'-дифосфохолин (ЦДФ-холин), мононуклеотид, состоящий из рибозы, цитозина, пирофосфата и холина. Фосфатидилхолин мембран клеток головного мозга под действием фосфолипаз в условиях ишемии распадается до жирных кислот и свободных радикалов. За счет восстановления активности Na^+/K^+-ATP -азы клеточной мембраны, снижения активности фосфолипазы А2 и участия в синтезе фосфатидилхолина реализуется мембраностабилизирующий эффект цитиколина. Цитиколин обеспечивает метаболизм свободных жирных кислот, синтез ацетилхолина и увеличивает содержание норадреналина и дофамина в нервной ткани, что способствует нейропластичности. Также еще одним из обсуждаемых механизмов действия цитиколина являет-

ся возможность положительного влияния препарата на церебральный кровоток. Так, в открытом проспективном исследовании, проведенном в НЦН РАМН с использованием клиничко-нейровизуализационных сопоставлений, было продемонстрировано усиление кровотока в зоне обратимых ишемических изменений (пенумбра), выражавшееся в увеличении показателя мозгового кровотока (CBF) по данным перфузионной томографии ($p=0,013$) на фоне терапии цитиколином [10]. Цитиколин продемонстрировал свои нейропротективные и нейрорепаративные эффекты в экспериментальных моделях острой ишемии и старения головного мозга. У пациентов с ишемическим инсультом цитиколин улучшал функциональное восстановление и ускорял реабилитацию. Показано, что препарат обладает удовлетворительным профилем безопасности и переносимости. Проведенные исследования свидетельствуют о целесообразности применения цитиколина при ишемическом инсульте, а также при хронической церебральной ишемии, проявляющейся когнитивными нарушениями [10].

Цитиколин показал высокую эффективность при хронической гипоксии головного мозга, препарат способствует восстановлению поврежденных мембран клеток, ингибирует действие фосфолипаз, препятствуя избыточному образованию свободных радикалов, предотвращает гибель клеток, воздействуя на механизмы апоптоза. Он показан при коррекции когнитивных нарушений при дегенеративных и сосудистых заболеваниях головного мозга [5].

Стрессопротекторное действие выявляется в нормализации соматовегетативных расстройств, восстановлении сна, повышении настроения. Антидепрессивный эффект обусловлен его способностью улучшать функции норадренергической, дофаминергической и серотонинергической систем, как показало исследование с оценкой временной динамики уровней метаболитов моноаминов, включенных в эти системы [11].

Цель исследования – определение возможности использования цитиколина (Нейпилепта) для коррекции когнитивных и тревожно-депрессивных проявлений у пациентов с ХИМ на фоне традиционной терапии.

Материал и методы

Исследование выполнено на 2-х группах больных ХИМ: основной и контрольной. Возраст пациентов варьировал от 52 до 74 лет. Основная группа включала 25 пациентов, из них мужчин – 10 (40%), женщин – 15 (60%). Средний возраст пациентов составил 62,4 года. У 17 больных основной группы (68%) в анамнезе отмечено наличие артериальной гипертензии (АГ) продолжительностью от 12 до 20 лет, у 2-х (8%) испытуемых – наличие церебрального атеросклероза без АГ, у 18 (72%) – сочетание церебрального атеросклероза и АГ. Острые нарушения мозгового кровообращения (транзиторные ишемические атаки) в анамнезе отмечались у 10 (40%) пациентов, ожирение II–III ст. – в 10 (40%) случаях.

В контрольную группу вошли 15 пациентов, их средний возраст – 61,2 года. По наличию соматической патологии распределение в группе было аналогично основной группе.

Пациенты контрольной и основной групп предъявляли сходные жалобы на головные боли, рассеянность, снижение памяти, внимания. Тревожно-депрессивные нарушения бы-

ли представлены в виде снижения настроения, утраты интереса к жизненным событиям и отсутствия возможности получать удовольствие от этих событий. Пациенты жаловались на различные расстройства сна, чувство вины по отношению к близким. Были выявлены низкая самооценка и пессимистическое видение будущего. Пациенты основной группы получали Нейпилепт внутрь по 1000 мг/сут в течение 30 дней на фоне традиционной терапии, включающей антиагрегантные и сосудистые средства. Пациенты контрольной группы получали только традиционную терапию указанными группами препаратов.

Методы обследования включали:

- клиническое обследование с использованием опроса (жалобы), физикальных и аускультативных методов, измерения артериального давления, частоты пульса, частоты сердечных сокращений и других общепринятых методов контроля;

- неврологическое обследование с использованием шкалы оценки статолокомоторных функций Тинетти;

- нейропсихологическое обследование с использованием краткой шкалы оценки психической сферы (КШОПС) и шкалы оценки лобной дисфункции (ШОЛД);

- оценку уровней тревоги и депрессии по HAM-A и HAM-D;

- исследование качества жизни с помощью опросника SF-36.

Все виды обследований проводились в обеих группах до и после лечения. Пациенты были сопоставимы по уровню образования, наличию сопутствующей патологии со стороны сердечно-сосудистой, эндокринной и дыхательной систем.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета статистических программ Statistica 6.0.

Результаты

В неврологическом статусе у пациентов обеих групп отмечались: легкая анизорефлексия, пирамидная рассеянная симптоматика, координаторные расстройства, рефлексы орального автоматизма.

Субъективно пациенты, получающие цитиколин, отмечали улучшение состояния к 3-й нед. приема препарата. Уменьшились головные боли. Пациенты указывали на некоторое улучшение памяти, внимания. В контрольной группе также отмечалось уменьшение субъективных жалоб на фоне приема традиционной терапии, но жалобы на снижение когнитивных функций оставались прежними. Лечение приводило к улучшению статолокомоторных и когнитивных функций, что подтверждалось динамикой показателей шкалы Тинетти (табл. 1), КШОПС и ШОЛД (табл. 2).

Анализируя данные таблицы 1, необходимо отметить, что лечение Нейпилептом достоверно приводило к улучшению статолокомоторных функций у пациентов с ХИМ, в то время как в группе контроля существенных сдвигов показателей не произошло.

Таблица 1. Показатели шкалы Тинетти у пациентов с ХИМ на фоне терапии Нейпилептом и в контрольной группе ($M \pm m$)

Показатель	Группа	До лечения	После лечения
Шкала Тинетти	Нейпилепт	30,3±1,3	33,1±1,6*
	Контроль	30,2±1,2	32,0±1,2

* $p < 0,05$

Таблица 2. Показатели нейропсихологического обследования с использованием краткой шкалы оценки психологической сферы (КШОПС) и шкалы оценки лобной дисфункции (ШОЛД) на фоне терапии Нейпилептом и в контрольной группе (M±m)

Показатели	Группа	До лечения	После лечения
КШОПС	Нейпилепт	27,0±1,4	29,2±0,6*
	Контроль	28,1±1,1	28,1±1,3
ШОЛД	Нейпилепт	15,1±1,2	16,4±1,0*
	Контроль	15,2±1,1	16,0±1,1

* $p < 0,05$

Таблица 3. Результаты оценки выраженности тревоги и депрессии по HAM-A и HAM-D

Шкала Гамильтона	Группа	До лечения	После лечения
Уровень тревоги (HAM-A)	Нейпилепт	14,3±2,2	7,1±2,0*
	Контроль	14,1±2,1	12,3±2,1
Уровень депрессии (HAM-D)	Нейпилепт	13,3±2,1	7,2±2,2*
	Контроль	13,1±2,0	11,4±2,0

* $p < 0,05$

Таблица 4. Динамика показателей качества жизни на фоне лечения Нейпилептом (SF-36) (M±m)

Показатели	Группа	До лечения	После лечения
Физическое функционирование	Нейпилепт	47,62±6,6	39,5±3,5***
	Контроль	47,38±6,2	47,5±6,3
Боль	Нейпилепт	50,4±7,8	33,2±7,2****
	Контроль	50,22±6,6	33,2±7,2
Жизнеспособность	Нейпилепт	30,7±12,7	35,9±13,2**
	Контроль	31,2±11,6	33,5±12,1
Психологическое здоровье	Нейпилепт	35,3±10,1	40,1±10,7*****
	Контроль	35,6±10,2	34,0±9,3*

* $p < 0,04$; ** $p < 0,003$; *** $p < 0,0001$; **** $p < 0,0004$; ***** $p < 0,0005$

Прослеживалась положительная динамика в группе Нейпилепта в отношении проявлений тревоги и эмоциональной лабильности (табл. 3). При оценке эмоциональных нарушений с помощью HAM-A и HAM-D у наблюдавшихся больных были выявлены умеренно выраженные симптомы тревожности и депрессии. Через 30 дней было отмечено их статистически значимое снижение в группе Нейпилепта, свидетельствующее об уменьшении тревожно-депрессивных проявлений. Это можно объяснить увеличением активности норадренергической, дофаминергической и серотонинергической систем на фоне приема цитиколина. Необходимо отметить, что анксиолитический и антидепрессивный эффекты терапии ни у одного больного не сопровождались нежелательными явлениями. Это создавало комфортные условия терапии и обеспечивало высокую приверженность к ней, что отражалось на субъективной оценке эффективности лечения.

По опроснику качества жизни SF-36 на фоне приема Нейпилепта наблюдалась положительная динамика таких показателей, как физическое функционирование, боль, жизнеспособность, психологическое здоровье (табл. 4).

Полученные данные указывают на улучшение показателей качества жизни больных на фоне адекватной коррекции аффективных и когнитивных нарушений.

Нейпилепт не вызывал каких-либо нежелательных явлений со стороны общеклинического статуса пациентов. Аллергических реакций зарегистрировано не было, обострений сопутствующих соматических заболеваний не отмечено.

Выводы

Полученные результаты свидетельствуют о комплексном воздействии препаратов ряда цитиколина на различные клинические составляющие ХИМ, что проявляется в улучшении как эмоциональных, так и когнитивных показателей, а также качества жизни пациентов. Использование Нейпилепта в комплексной терапии оказывает положительное влияние на клиническое течение болезни и повышает эффективность проводимого лечения.

Литература

- Чуканова Е.И., Ходжамжаров Б.Э., Чуканова А.С. Хроническая ишемия мозга (этиология, патогенез, лечение). Профилактика инсульта и сосудистой деменции // PMЖ. 2012. № 10. С. 517–521 [Chukanova E.I., Hodzhamzharov B.E., Chukanova A.S. Hronicheskaja ishemija mozga (etiologija, patogenez, lechenie). Profilaktika insul'ta i sosedistoj demencii // RMJ. 2012. №10. S. 517–521 (in Russian)].
- Головка М.С., Яхно Н.Н., Захаров В.В. Применение нейромидина в терапии сосудистых когнитивных нарушений разной степени выраженности // Журнал неврологии и психиатрии. 2007. № 107 (9). С. 20–26 [Golovka M.S., Jahno N.N., Zaharov V.V. Primenenie nejromidina v terapii sosedistyh kognitivnyh narushenij raznoj stepeni vyrazhennosti // Zhurnal nevrologii i psihiatrii. 2007. № 107 (9). S. 20–26 (in Russian)].
- Литвиненко И.В., Наумов К.Н., Одинак М.М. Коррекция когнитивных и некогнитивных симптомов цереброваскулярной болезни // Журнал неврологии и психиатрии. 2014. № 114 (4). С. 35–40 [Litvinenko I.V., Naumov K.N., Odinak M.M. Korrekcija kognitivnyh i nekognitivnyh simptomov cerebроваскулярной болезни // Zhurnal nevrologii i psihiatrii. 2014. № 114 (4). S. 35–40 (in Russian)].
- Танаева К.К., Дугина Ю.Л., Качаева Е.В. Перспективы применения препарата диваза в терапии хронической ишемии мозга // Журнал неврологии и психиатрии. 2014. № 114 (9). С. 100–104 [Tanaeva K.K., Dugina Ju.L., Kachaeva E.V. Perspektivy primeneniya preparata divaza v terapii hronicheskoi ishemii mozga // Zhurnal nevrologii i psihiatrii. 2014. № 114 (9). S. 100–104 (in Russian)].
- Федорова Я.Б. Применение цераксона при синдроме мягкого когнитивного снижения // Справочник поликлинического врача. 2006. № 3. С. 28–29 [Fedorova Ja.B. Primenenie ceraksona pri sindrome mjagkogo kognitivnogo snizhenija // Spravochnik poliklinicheskogo vracha. 2006. № 3. S. 28–29 (in Russian)].
- Путилина М.В. Современные представления о терапии тревожно-депрессивных расстройств при хронической ишемии головного мозга // PMЖ. 2011. № 9. С. 569–573 [Putilina M.V. Sovremennye predstavlenija o terapii trevozhno-depressivnyh rasstrojstv pri hronicheskoi ishemii golovnogogo mozga // RMJ. 2011. № 9. S. 569–573 (in Russian)].
- Захаров В.В. Депрессия при сосудистых заболеваниях головного мозга // Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия. 2014. № 3. С. 4–11 [Zaharov V.V. Depressija pri sosedistyh zabolovanijah golovnogogo mozga // Jefferktivnaja farmakoterapija. Nevrologija i psihiatrija. 2014. № 3. S. 4–11 (in Russian)].
- Маркин С.П. Нарушения когнитивных функций в практике врача // Журнал неврологии и психиатрии. 2010. Т. 110. № 11 (2). С. 66–72 [Markin S.P. Narusheniya kognitivnyh funkcij v praktike vracha // Zhurnal nevrologii i psihiatrii. 2010. T. 110. № 11(2). S. 66–72 (in Russian)].
- Шутеева Т.В., Чернышков Е.В. Применение препарата нейромидин в лечении хронической ишемии мозга // Журнал неврологии и психиатрии. 2012. Т. 112. № 4. С. 77–78 [Shuteeva T.V., Chernyshkov E.V. Primenenie preparata nejromidin v lechenii hronicheskoi ishemii mozga // Zhurnal nevrologii i psihiatrii. 2012. T. 112. № 4. S. 77–78 (in Russian)].
- Пирадов М.А., Сергеев Д.В., Кротенкова М.В. Применение цераксона в остром периоде полушарного ишемического инсульта: клиническая и КТ-перфузионная оценка // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2012. № 3. С. 31–36 [Piradov M.A., Sergeev D.V., Krotenkova M.V. Primenenie ceraksona v ostrom periode polusharnogo ishemicheskogo insul'ta: klinicheskaja i KT-perfuzionnaja ocenka // Annaly klinicheskoi i jeksperimental'noj nevrologii. 2012. № 3. S. 31–36 (in Russian)].
- Corona G.I., Santagostino G., Frattini P. et al. Preliminary data on monoamine metabolite levels in cerebrospinal fluid and in urine during therapy in dementia // IRCS Med Sci. 1983. Vol. 11. P. 923–934.