

Нарушение когнитивных функций после инсульта и пути их восстановления

✉ В.В. Гудкова¹, К.С. Мешкова², Л.В. Стаховская^{1, 2}

*Российский национальный исследовательский
медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва*

*¹ Кафедра фундаментальной и клинической неврологии и нейрохирургии
Медико-биологического факультета*

² НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта

В статье обсуждаются проблемы постинсультных когнитивных нарушений, многофакторность их возникновения, влияние на процессы восстановления, а также обоснованность применения Церебролизина для их профилактики и лечения.

Ключевые слова: когнитивные нарушения, инсульт, Церебролизин.

Основной целью восстановления после инсульта является достижение самостоятельности пациента, что определяет ведущую роль двигательной реабилитации в восстановительном периоде. Однако возникновение **постинсультных когнитивных нарушений** (ПИКН) или усугубление ранее существовавшего **когнитивного дефицита** (КД), наблюдающиеся у 30–70% пациентов, перенесших инсульт, существенно затрудняют процесс восстановления, а также бытовую, социальную и профессиональную адаптацию [1–3]. В связи с этим выявление когнитивных расстройств, профилактика их прогрессирования и лечение рассматриваются как необходимые составляющие компоненты в ведении пациентов, перенесших инсульт.

Постинсультные когнитивные нарушения

Постинсультные когнитивные нарушения могут быть представлены в широком диапазоне, от легкой дисфункции (снижение концентрации внимания, уменьшение скорости решения когнитивных задач, негрубые нарушения памяти) до степени деменции (неспособность выполнять при-

вычные ежедневные функциональные обязанности). Однако если такие яркие формы КД, как деменция, у пациентов, перенесших инсульт, часто распознаются и корректируются на ранних этапах заболевания, то более легкие и умеренные формы ПИКН нередко остаются без внимания [4].

В литературе в основном обсуждаются данные по сосудистой деменции, развивающейся в результате нарушения церебрального кровотока, которая составляет 15% среди всех видов деменции и занимает 2-е место по частоте после болезни Альцгеймера [5, 6]. В последнее время всё чаще говорят о сочетании этих двух типов деменции — сосудистой и дегенеративной, предполагая, что ранее существовавшая болезнь Альцгеймера клинически манифестирует только на фоне перенесенного острого сосудистого события. Деменция, как правило, формируется не сразу, а спустя несколько месяцев после инсульта. В первые 3–6 мес частота ее колеблется, по разным данным, от 5 до 32%, а спустя 12 мес — от 8 до 26% [7, 8]. При этом высокий риск развития деменции сохраняется и в отдаленные сроки. Данные наблюдательных исследований свидетельствуют о том, что доля пациентов с деменцией среди общего числа лиц, перенесших инсульт, составляет

Контактная информация: Гудкова Валентина Владимировна, gudkova.valentina@gmail.com

в течение 1-го года 7%, через 3 года – 10%, через 25 лет – 48% [9].

В настоящее время к ПИКН относят любые когнитивные расстройства, которые имеют временную связь с инсультом, т.е. выявляются в первые 3 мес после него (ранние ПИКН) или в более поздние сроки, но обычно не позднее года (поздние ПИКН). Трехмесячный интервал введен в критерии сосудистой деменции NINDS-AIREN (National Institute of Neurological Disorders and Stroke and Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences) как одно из доказательств причинно-следственной связи между цереброваскулярным заболеванием и деменцией [10]. Чем позднее выявляются ПИКН, тем сложнее обнаружить прямую связь между их возникновением и инсультом.

Результаты крупных исследований свидетельствуют о том, что риск развития ПИКН не зависит от характера инсульта (ишемический, геморрагический), патогенетического варианта (атеротромботический, кардиоэмболический, лакунарный), выраженности неврологического дефицита и тяжести инсульта [9]. По степени тяжести и распространенности КД выделяют три варианта ПИКН: фокальные, возникающие при очаговом повреждении стратегической зоны **головного мозга** (ГМ) и проявляющиеся повреждением одной когнитивной функции (афазия, амнезия, апраксия, агнозия); множественные, не достигающие степени деменции (постинсультное умеренное когнитивное расстройство); множественные, сопровождающиеся нарушением социальной адаптации, независимо от двигательного или иного очагового неврологического дефицита (постинсультная деменция) [11].

Фокальные ПИКН вызваны очаговым повреждением структур ГМ, непосредственно связанных с регуляцией когнитивной деятельности. Для подобных случаев характерно острое или подострое развитие КД с последующей стабилизацией и полным или частичным восстановлением. Так, нарушение памяти в отсутствие деменции отмечается у 23–55% больных в первые 3 мес после инсульта, а к концу 1-го года

количество таких больных снижается до 11–31% [12]. Список стратегических зон разнообразен, но чаще всего КД наблюдается при повреждении зон, входящих в бассейн передней и задней мозговых артерий (префронтальная кора, медиальные отделы височных долей, таламус), базальных ганглиев (хвостатое ядро, в меньшей степени – бледный шар), а также области стыка затылочной, височной и теменной коры (особенно угловой извилины) [11, 13–15].

Постепенное или ступенеобразное нарастание постинсультной деменции или умеренного когнитивного расстройства в меньшей степени связано с острыми процессами, происходящими в ГМ при инсульте. Наиболее часто оно обусловлено микроваскулярной патологией (множественными, в том числе “немыми” лакунарными инфарктами), церебральной атрофией (особенно медиальных отделов височных долей, в частности гиппокампа) и диффузным поражением белого вещества (лейкоареозом) вследствие хронической церебральной гипоперфузии или нейродегенеративного процесса [9, 12, 16–18]. Сопутствующие соматические заболевания, такие как сахарный диабет, атеросклероз, сердечная недостаточность, нарушения ритма сердца, дисметаболические проявления, усугубляют ПИКН.

Постинсультные когнитивные нарушения, несомненно, ухудшают прогноз и снижают возможности восстановления у пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, так как адекватность восстановительного лечения определяется активным участием пациента в этом процессе. У больных с постинсультной деменцией отмечается более высокая смертность и высокий риск повторного инсульта, что объясняется более обширной патологией ГМ, выраженной соматической отягощенностью, низкой приверженностью этих пациентов к лечению и бытовой активности [9]. Все эти факты диктуют необходимость тщательного выявления КД у пациентов с инсультом, даже если пациент производит впечатление “сохранного”. Использование скрининговых методик оценки когнитивных функций с дальнейшим привлечением

психолога и психиатра является обязательным условием выявления и коррекции изменений в нервно-психической сфере [19].

Таким образом, ПИКН определяются множественностью факторов, таких как локальное церебральное сосудистое повреждение, диффузное поражение ГМ, обусловленное фоновыми и сопутствующими заболеваниями, инволюционными и дегенеративными процессами.

Восстановление когнитивных функций в постинсультном периоде

Учитывая многофакторность ПИКН, для восстановления когнитивных функций требуется комплексный подход. Основу стандартной терапии в постинсультном периоде составляет вторичная профилактика инсульта, направленная на коррекцию факторов риска инсульта и предупреждение повторного эпизода инсульта. Максимальная коррекция сосудистых факторов риска оказывает влияние не только на развитие повторных острых нарушений мозгового кровообращения, но и на выраженность ПИКН [12]. Обязательным компонентом реабилитационного процесса является когнитивный тренинг. Индивидуальная программа тренировки когнитивных функций строится на основании результатов нейропсихологического тестирования. В программу когнитивного тренинга входит восстановление праксиса. Пациентов учат заново осваивать ежедневные практические навыки. Целенаправленная двигательная активность значительно улучшает когнитивные функции.

Медикаментозные средства, применяемые для профилактики и восстановления когнитивных функций у пациентов, перенесших инсульт, имеют различные механизмы действия: влияние на типовые патологические процессы, такие как глутамат-кальциевый каскад, оксидативный стресс; метаболизм нейронов, репаративно-регенераторные процессы и саногенез. При сочетании сосудистых и дегенеративных заболеваний проводится коррекция нейротрансмиттерных процессов (ацетилхолина, дофамина, глутамата и пр.). По мнению Д.Ф. Мурешану, единственным классом ве-

ществ, который способен обеспечить одновременно нейропротекцию (многогранное воздействие на патологические реакции) и нейропластичность (стимуляцию нейрорепарации), являются нейротрофические факторы и молекулы, подобные нейротрофическим факторам [20].

Указанные вещества содержатся в лекарственном препарате Церебролизин, который давно и успешно применяется в неврологической практике [21, 22]. Церебролизин состоит из сбалансированной по составу смеси активных фрагментов низкомолекулярных нейропептидов, свободных аминокислот, микро- и макроэлементов. Препарат представляет собой продукт протеолитического расщепления белковых компонентов головного мозга свиней, свободный от липидов. Молекулярная масса пептидов Церебролизина не превышает 10 000 Да, что обуславливает возможность проникновения пептидов через гематоэнцефалический барьер и активное включение их в метаболизм нейронов.

Собственно нейропротекция включает в себя комплекс фармакологических эффектов, направленных на борьбу с перекисным окислением липидов, эксайтотоксичностью и повышением внутриклеточной концентрации кальция, активацией микроглии и иммунным дисбалансом, накоплением β -амилоида [22]. В исследованиях последних лет было установлено, что нейротрофические факторы проявляют нейропротективное и нейрорегенераторное действие (усиливают нейропластичность и стимулируют нейрогенез) в нервной ткани. Поскольку в состав Церебролизина входят пептиды, являющиеся фрагментами нейротрофических факторов, то этот препарат также проявляет все перечисленные эффекты [23]. Поддержание нейропластичности подразумевает сохранение имеющихся и воссоздание новых межнейрональных связей [24]. В нескольких исследованиях было выявлено, что при острых повреждениях мозга, например ишемии, Церебролизин ингибирует кальпаин, что препятствует процессу распада MAP2 (microtubule associated protein 2 — нейрональный цито-

скелетный белок, рассматривается как индикатор первичной стадии повреждения нейронов), и увеличивает экспрессию гена, ответственного за синтез MAP2. Это приводит к поддержанию целостности цитоскелета и нормализации ветвления дендритов, способствуя сохранению пластичности и выживаемости нейронов [25, 26].

Под нейрогенезом понимают способность к образованию новых нервных клеток [27]. Результаты исследований свидетельствуют о том, что Церебролизин усиливает нейрогенез во взрослом мозге как у здоровых крыс, так и после моделирования болезни Альцгеймера у трансгенных мышей, преимущественно усиление образования новых нейронов наблюдалось в зубчатой извилине гиппокампа [28, 29]. В другом исследовании на модели ишемии ГМ было продемонстрировано, что препарат также увеличивает количество новых нейронов в субвентрикулярной области боковых желудочков мозга крыс [30]. Наличие у Церебролизина антиапоптотического эффекта не только способствует восстановлению нарушенных функций, но и позволяет защитить кору ГМ от развития нейродегенеративных изменений, запускаемых ишемическим каскадом.

Для предотвращения КД профилактику необходимо начинать как можно раньше, что было доказано в клинических исследованиях по применению Церебролизина не только в остром и раннем восстановительном, но и в острейшем периоде инсульта [31–38]. При оценке степени восстановления когнитивных функций с использованием шкалы MMSE (Mini Mental State Examination – краткая шкала оценки психического статуса) было выявлено достоверно лучшее восстановление у пациентов с правосторонним инсультом на фоне терапии Церебролизинном в сравнении с пла-

цебо [39]. Помимо этого препарат хорошо зарекомендовал себя в лечении сосудистой деменции, при сочетанных сосудисто-дегенеративных деменциях альцгеймеровского типа, продемонстрировав достоверное улучшение когнитивных и функциональных показателей [40, 41].

Указанные положительные эффекты отражены в недавнем Кокрановском обзоре, посвященном применению Церебролизина для лечения сосудистой деменции (2013 г.): доказано преимущество препарата по влиянию на когнитивные функции по шкалам MMSE и ADAS-cog+ (Alzheimer's Disease Assessment Scale – cognitive subscale – шкала оценки когнитивных функций при болезни Альцгеймера) и улучшение общего клинического состояния пациентов по шкалам CGI (Clinical Global Impression Scale – шкала общего клинического впечатления) и CIBIC+ (Clinician Interview-Based Impression of Change – шкала оценки изменений клиницистом на основании опроса) [42]. В мета-анализе, посвященном применению Церебролизина в лечении болезни Альцгеймера легкой и средней степени тяжести (2007 г.), также было выявлено положительное влияние Церебролизина на когнитивные функции по шкале MMSE и показано, что препарат улучшает общий эффект от лечения по шкале CGI [43]. Таким образом, в раннем восстановительном периоде инсульта при проведении реабилитационных мероприятий необходимо уделять внимание профилактике и коррекции ПИKN. В качестве эффективного препарата можно рекомендовать Церебролизин, обладающий нейротрофическим и регенераторным действием.

Со списком литературы вы можете ознакомиться на нашем сайте www.atmosphere-ph.ru

Post-stroke Cognitive Impairment: a Chance for Restoration

V.V. Gudkova, K.S. Meshkova, and L.V. Stakhovskaya

The article deals with multifactorial nature of post-stroke cognitive impairment and its influence on restoration process. The usefulness of Cerebrolysin therapy for prevention and treatment of post-stroke cognitive impairment is discussed.

Key words: cognitive impairment, stroke, Cerebrolysin.