

Возможности коррекции когнитивных расстройств при коморбидности дисциркуляторной энцефалопатии и ожирения

А.Р.Богданов¹, Т.Б.Феофанова¹, В.К.Мазо¹, Р.Р.Богданов², А.А.Голубева¹

¹ФГБУ Научно-исследовательский институт питания РАН, Москва;

²ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского

Цереброваскулярная патология в настоящее время занимает одну из лидирующих позиций в спектре неврологических расстройств [1–3]. Особенностью этих нарушений является достаточно длительный субклинический период, обусловленный постепенно формирующимся хроническим прогрессирующим нарушением мозгового кровообращения. На морфологическом уровне наблюдается постепенное формирование многоочагового или диффузного поражения вещества головного мозга, часто случайно обнаруживаемое при нейровизуализации в виде так называемых немых лакунарных инфарктов, а также областей поражения белого вещества головного мозга [4–6].

Согласно современным представлениям [2–4] основными патогенетическими факторами развития подобных изменений являются длительно существующая артериальная гипертензия (АГ), приводящая к развитию липогиалиноза (артериосклероза) или гипертонической артериопатии, а также атерогенные поражения сосудистого русла. Подобные изменения приводят к церебральной ишемии в первую очередь в так называемых зонах смежного кровообращения, наиболее уязвимых в отношении церебральной ишемии. Чаще всего изменение магистрального кровотока и мелких пенетрирующих артерий приводит к ишемическому поражению зон смежного кровообращения между каротидным и вертебробазиллярным бассейнами [4–6].

При нейровизуализации выявляют очаги лакунарных инфарктов в подкорковых ядрах, признаки лейкоареоза с преимущественным вовлечением перивентрикулярной области и признаки церебральной атрофии [5–7].

К основным факторам риска развития цереброваскулярной патологии относят гиперлипидемию и развивающееся атеросклеротическое поражение головного мозга, АГ, сахарный диабет, а также ожирение. Фактически избыточная масса тела является независимым фактором риска развития атеросклероза и АГ [5, 8, 9], потенцируя риск церебральной ишемии [9–11]. По данным экспертов Всемирной организации здравоохранения, в настоящее время наблюдается эпидемия ожирения [9, 11], в частности, в современном мире избыточную массу тела имеют около 1,7 млрд человек, а по предварительным оценкам, к 2025 г. число лиц, страдающих избыточной массой тела, увеличится примерно в 2 раза.

На функциональном уровне диффузное поражение – в первую очередь подкорковых ядер и глубинных структур белого вещества головного мозга – приводит к нарушению связей корковых и подкорковых структур головного мозга или «феномену разобщения», что ведет к дисфункции соответствующих контуров регуляции высших психических и двигательных функций [2–4, 7]. Клинически наблюдается спектр когнитивных, аффективных и двигательных расстройств, характерных для дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ).

При диффузном поражении головного мозга сосудистой этиологии когнитивные расстройства являются

частым вариантом клинических проявлений текущего процесса. По данным разных авторов [2, 5, 12], признаки когнитивных расстройств выявляются уже на начальных этапах примерно у 30–90% пациентов, во многом определяя снижение качества жизни, касаясь сущности личности и ее функциональных возможностей. При этом необходимо учитывать субъективность жалоб пациента и стараться максимально объективизировать с помощью психометрических методик выраженность расстройств, что позволит избежать гипердиагностики ДЭ.

Начальные проявления когнитивных нарушений (КН) обычно не замечаются пациентом или списываются на утомляемость, клинически проявляясь спектром жалоб астенического круга. Объективно отмечаются нейродинамические нарушения в виде снижения концентрации и устойчивости внимания, уменьшается темп мыслительной деятельности, снижается объем оперативной памяти. Прогноз, речь, долговременная память при этом сохранены [1–3]. В дальнейшем по мере прогрессирования заболевания психометрические методы выявляют расстройства процессов планирования и организации интеллектуальной деятельности, страдают функции абстрактного мышления в виде сложности процессов обобщения и вынесения суждений, что затрудняет обучение и усвоение новой информации, а также повседневную активность индивида, т.е. постепенно присоединяются регуляторные расстройства [2, 12]. На этом фоне расстройства памяти требуют от пациента компенсаторных действий в виде дополнительной записи информации. В связи с постепенным снижением критического отношения к своему состоянию все более актуальным становится сбор анамнеза у родственников.

На более позднем этапе КН достигают степени деменции, приводя к ограничению повседневной активности и дееспособности. Наблюдаются нарушения операциональных функций в виде усугубляющихся расстройств памяти, мышления, праксиса и речи [2, 12], т.е. по мере прогрессирования заболевания отмечается «кортикализация» когнитивного дефицита.

Параллельно КН, а иногда и раньше них наблюдается патология аффективной сферы в виде расстройств депрессивного и тревожного спектров, эмоциональной лабильности, склонности к длительной фиксации на собственных негативных переживаниях [13]. В частности в ряде работ показано, что депрессивная симптоматика у пациентов с ДЭ может наблюдаться в 70–80%, достигая клинически значимой депрессии в 25% случаев [1, 12].

На фоне прогрессирующего когнитивного снижения спектр аффективных расстройств депрессивного и тревожного круга уступает место апатии в виде снижения побуждения к какой-либо активности, безразличия как к себе, так и к окружающей действительности [2, 12].

Таким образом, на начальном этапе в клинической картине ДЭ наблюдаются преимущественно когнитив-

ные и аффективные расстройства, к которым в дальнейшем, как хорошо известно из клинической практики, присоединяются двигательные нарушения. На этом этапе основная задача терапии – попытаться максимально стабилизировать текущий процесс и компенсировать существующие нарушения, что позволяет дольше сохранять дееспособность пациента в отличие от описанных ранее поздних стадий, характерных для деменции.

Тактика терапии когнитивных и аффективных расстройств при ДЭ

Стратегия коррекции когнитивных и аффективных расстройств при ДЭ на патогенетическом уровне заключается в предупреждении прогрессирования сосудистого поражения головного мозга. На симптоматическом уровне – в компенсации когнитивного дефицита и уменьшении выраженности аффективных нарушений.

Патогенетическая терапия включает в себя в первую очередь воздействие на корригируемые факторы риска, такие как гиперлипидемия, АГ, сахарный диабет, метаболический синдром, гиподинамия [3, 10]. В частности, было показано, что адекватная гипотензивная терапия позволяет снизить риск поражения белого вещества при АГ, а также отдалить время наступления деменции [14, 15].

Коррекция гиперлипидемии позволяет замедлить развитие стеноза крупных артерий, тем самым снижая риск ишемических событий. Так, показано [16], что статины позволяют снизить уровень холестерина и замедляют прогрессирование поражения белого вещества головного мозга. При выраженных признаках атеросклеротического поражения мозгового сосудистого русла, а также в случае вторичной профилактики инсульта требуется назначение антиагрегантов. Также активно в клинической практике применяются препараты, улучшающие микроциркуляцию [2, 3, 12].

В коррекции КН и аффективных нарушений применяются препараты с разными механизмами действия. Это препараты, увеличивающие или модулирующие обмен нейромедиаторов, которые участвуют в регуляции когнитивных функций (глутаматергические, холинергические, моноаминергические). Так, для ингибиторов холинэстеразы (ривастигмин, галантамин и др.) и модулятора глутаматных рецепторов (мемантин) было показано влияние на уменьшение выраженности когнитивного дефицита в случае деменции, особенно альцгеймеровского типа [5, 17]. При легких и умеренных когнитивных расстройствах ряд авторов отмечают эффективность агониста дофаминовых рецепторов и пресинаптических α_2 -адренорецепторов пирибедила [2, 3].

Активно применяются лекарственные средства, обладающие нейротрофическим и нейрометаболическим действием, к ним относятся разные пептидергические и аминокислотные препараты, такие как актовегин, церебролизин, нейрометаболические – пирацетам, фенотропил и др.

Еще одна группа лекарственных средств представлена препаратами, влияющими на микроциркуляцию. К ним относят блокаторы кальциевых каналов – нимодипин, циннаризин, ингибиторы фосфодиэстеразы (пентоксифиллин).

Ряд средств обладает несколькими эффектами, в частности, препараты экстракта листьев двудольного гинкго билоба. К основным действующим биологически активным компонентам этого растения относятся флавоногликозиды (кверцетин, кемпферол, изорамнетин) и терпенолактоны (гинколиды А, В, С и билобалид). Согласно данным исследований [8, 18, 19], препараты этого растения обладают вазодилаторным, антиагрегантным, антиоксидантным, противовоспалительным

эффектами, усиливают активность холинергической системы. Эти свойства предполагают множественное нейрофизиологическое действие в виде улучшения мозгового кровообращения путем расширения мелких артерий, повышения тонуса вен, улучшения реологических свойств крови, а следовательно, и микроциркуляции, снабжения мозговой ткани кислородом и глюкозой, повышения устойчивости к гипоксии. Как следствие, это должно приводить на клиническом уровне к улучшению памяти и внимания.

Клиническое применение препаратов гинкго билоба дало противоречивые результаты. С одной стороны, метаанализ, основанный на множестве клинических исследований, показал, что в дозировке более 240 мг/сут препарат гинкго билоба у пациентов с развившейся деменцией и легкими КН приводил к улучшению когнитивных функций [20]. С другой – существует исследование, в которое были включены пожилые люди в возрасте от 72 до 96 лет без когнитивных расстройств и с умеренными КН, показавшее отсутствие влияния приема экстракта гинкго билоба на снижение риска развития болезни Альцгеймера и уменьшение темпов прогрессирования КН по сравнению с плацебо [21]. Высказывались предположения о том, что статистически значимое уменьшение риска болезни Альцгеймера возможно при приеме препаратов гинкго билоба более 4 лет.

Таким образом, противоречивость данных требует дополнительных исследований возможности применения препаратов гинкго билоба в клинической практике при разных клинических состояниях, проявляющихся расстройствами когнитивных функций.

Проведенная работа была направлена на изучение клинической эффективности применения препарата Витрум Мемори, содержащего 60 мг стандартизированного экстракта гинкго билоба в дозировке 120 мг/сут, у пациентов с ДЭ I стадии и ожирением I-й степени.

Материал и методы

Было проведено открытое исследование, одобренное локальным этическим комитетом, все участники исследования подписали информированное согласие. Были обследованы 30 стационарных пациентов с ожирением I-й степени, ДЭ I стадии, предъявлявших жалобы на нарушение когнитивных функций, при психометрическом обследовании которых выявлялись легкие и умеренные КН, не достигавшие степени деменции.

Распределение по полу: 18 женщин и 12 мужчин. Средний возраст пациентов составил $48,5 \pm 10,5$ года. До включения в исследование пациенты находились на ранее подобранной терапии дезагрегантами, препаратами калия и придерживались основного варианта стандартной диеты. Схема терапии была стабильной на протяжении 3 мес до начала и продолжалась в течение всего периода исследования. На этом фоне к ранее разработанной схеме лечения добавлялся исследуемый препарат Витрум Мемори. Пациенты принимали Витрум Мемори в дозировке 60 мг 2 раза в день на протяжении 12 нед согласно официальной инструкции.

Критерии включения: желание и возможность пациента находиться под наблюдением исследователя в течение предусмотренного протоколом исследования времени; легкие и умеренные КН на фоне ДЭ [3, 10]; ожирение I-й степени; оценка по шкале Mini Mental State Examination (MMSE) более 24 баллов.

Критерии исключения: отзыв пациентом информированного согласия (пациент мог в любое время отказаться от дальнейшего участия в клиническом исследовании по любой причине); наличие сахарного диабета, гипотиреоза, гиповитаминоза витамина В₁₂ или фолиевой кислоты; почечная и печеночная недостаточность; наличие сопутствующих тяжелых или нестабильных других соматических заболеваний, клиниче-

ски значимых других неврологических и психических нарушений, в том числе болезни Альцгеймера; балл по шкале MMSE < 24, КН, достигшие степени деменции.

Клиническое исследование проводилось согласно правилам Good Clinical Practice по специально разработанному протоколу с использованием унифицированных индивидуальных карт больных. Всем обследованным для исключения выраженного когнитивного дефекта, достигавшего степени деменции, в качестве скринингового теста проводили опрос по MMSE. Лица, набравшие менее 24 баллов, исключались на предварительном этапе. У включенных в исследование пациентов средний балл по шкале MMSE составил 25,6±1,2 балла.

Обследование проводили в трех точках: визит 1 – до начала терапии, визит 2 – 4-я неделя лечения и визит 3 – 12-я неделя лечения. Применялись клинические методы исследования соматического статуса, расчет индекса массы тела (ИМТ), нейропсихологическое обследование с применением краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE), Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA), шкалы ADAS-cog (подраздел оценки когнитивного статуса); для скрининговой оценки аффективной сферы использовалась госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS). Исследование когнитивной сферы пациентов проводилось только в первой половине дня. Среди инструментальных методов исследования имели место измерение артериального давления (АД), оценка общего периферического сосудистого сопротивления, которая проводилась до начала терапии (0-й день) и на 12-й неделе лечения.

Статистическая обработка осуществлялась с помощью программного пакета Statistica 6.0 с использованием описательной статистики, непараметрических методов анализа.

Полученные результаты

ИМТ в обследованной популяции составил 32,8±9,6, что соответствовало ожирению 1-й степени. До начала лечения обследованные пациенты предъявляли жалобы на нарушение памяти, сложности концентрации внимания, быструю утомляемость. Результаты психометрических исследований по шкалам представлены в табл. 1.

Средний показатель по шкале MoCA составил 25,6±2,6 балла, что соответствовало умеренным и легким КН (см. табл. 1). Наблюдались преимущественно нейродинамические расстройства в виде снижения

оперативной памяти и внимания (разделы «Память», «Внимание», «Отсроченное воспроизведение») на фоне сохраненных модальностей, характеризующих зрительно-пространственные функции, название, речь, абстракцию, ориентацию.

Аффективные нарушения по HADS не достигали критериев клинической значимости. В частности, по субшкале «Депрессия» средний балл составил 5,4±2,7, что находится в диапазоне нормальных значений. Выраженность тревожных нарушений по субшкале «Тревога» составила 8,2±3,7 балла, что соответствует субклиническому тревожному аффекту.

Корреляционный анализ показал наличие статистически значимых ($p < 0,05$) обратных корреляций средней силы между ИМТ и шкалами, характеризующими когнитивные функции, – MMSE ($r = -0,73$; $p < 0,05$) и MoCA ($r = -0,53$; $p < 0,05$), что говорит о нарастании КН с увеличением степени выраженности избыточной массы тела.

Дополнительный анализ когнитивных функций с помощью ADAS-cog (табл. 2) выявил преимущественные нейродинамические расстройства в виде снижения оперативной памяти и расстройств внимания. В частности, средний балл ошибки при запоминании и отсроченном воспроизведении 10 слов составил 3,0±1,1 и 2,5±1,4 балла соответственно. Средний балл ошибки при узнавании слов составил 3,1±1,9. Кроме того, отмечались нарушения по подшкалам, характеризующим функцию внимания. Так, средний балл по подшкале «Символы и цифры» составил 39,4±17,4, по подшкале «Обратный счет» – 5,6±1,3, «Корректирующая проба» – 18,7±6,7. При этом не наблюдалось нарушений зрительно-пространственных функций и беглости речи.

Таким образом, в обследованной популяции наблюдались нейродинамические нарушения когнитивных функций, что является характерным для КН при ДЭ 1-й степени.

Как видно из табл. 1 и 2, на фоне терапии Витрум Мемори через 4 нед от начала лечения отмечалось статистически значимое улучшение запоминания слов (средний балл ошибки снизился практически в 2 раза: с 3,0±1,1 до 1,5±1,0; $p < 0,001$) и их удержания в памяти (средний балл ошибки отсроченного воспроизведения уменьшился с 2,5±1,4 до 1,1±1,0; $p < 0,001$), снизился также средний балл ошибки узнавания слов: с 3,1±1,9 до 0,7±0,7 ($p < 0,001$). Эти данные говорят об улучшении параметров оперативной памяти и способности к сохранению информации.

Таблица 1. Динамика среднего балла когнитивных функций (по MoCA) и аффективных нарушений (по HADS) на фоне терапии Витрум Мемори

Шкалы	До лечения, баллы (M±m)	1 мес, баллы (M±m)	3 мес, баллы (M±m)
HADS «тревога»	8,2±3,7	5,7±3,4*	5,8±3,4*
HADS «депрессия»	5,4±2,7	4,9±2,8	4,7±3,1
MoCA	25,6±2,6	28,7±1,5*	29,1±1,5*

Примечание. Различия по сравнению с исходным уровнем (до лечения) статистически значимы при * $p < 0,01$ (критерий Вилкоксона для связанных групп).

Таблица 2. Характеристика когнитивных функций по ADAS-cog на фоне терапии Витрум Мемори

Разделы	До лечения, баллы (M±m)	1 мес, баллы (M±m)	3 мес, баллы (M±m)
Ошибки в запоминании 10 слов	3,0±1,1	1,5±1,0**	1,5±1,0**
Ошибки в отсроченном воспроизведении 10 слов	2,5±1,4	1,0±1,0**	1,0±1,0**
Ошибки в узнавании слов	3,1±1,9	0,7±0,7**	0,6±0,8**
Символы и цифры	39,4±17,4	53,9±12,2**	54,1±13,3**
Обратный счет	5,6±1,3	6,3±1,4*	6,3±1,4*
Корректирующая проба	18,7±6,7	24,8±5,4**	25,0±5,4**
Беглость речи	28,9±5,4	31,7±6,9	31,5±6,9

Примечание. Различия по сравнению с исходным уровнем (до лечения) статистически значимы с * $p < 0,01$; ** $p < 0,001$ (критерий Вилкоксона для связанных групп).

Таблица 3. Динамика параметров сердечно-сосудистой системы на фоне терапии Витрум Мемори

Параметры	До лечения (M±m)	12-я неделя терапии (M±m)
Среднее АД, мм рт. ст.	88,68±9,65	87,59±8,22
ЧСС, уд/мин	66,72±8,11	65,96±8,14
<i>Сердечная деятельность</i>		
Минутный объем, л/мин	4,88±0,73	4,91±0,64
Ударный объем, мл	74,86±17,24	75,46±14,21
<i>Сосудистые показатели</i>		
Диаметр артерии, см	0,39±0,04	0,40±0,02
Податливость сосудистой системы, мл/мм рт. ст.	1,94±0,39	1,87±0,28
Общее периферическое сосудистое сопротивление R, дин × см-5 × с	1473,68±221,99	1444,82±179,19

Примечание. ЧСС – частота сердечных сокращений.

Кроме того, увеличилась продуктивность тестов, характеризующих внимание. В частности, средний балл по субшкале «Символы и цифры» возрос на 27% – с 39,4±17,4 до 53,9±12,2 ($p<0,001$), продуктивность корректурной пробы возросла на 25% – с 18,7±6,7 до 24,8±5,4 балла ($p<0,001$) при уменьшении числа ошибок во время выполнения тестов. Также увеличился на 11% средний балл по субшкале «Обратный счет» с 5,6±1,3 до 6,3±1,4 ($p<0,01$). Различия по подразделу «Беглость речи» были статистически незначимы.

Отмечалось снижение до нормальных значений выраженности тревожных расстройств (с 8,2±3,7 до 5,7±3,4 балла).

Дальнейшее обследование на 12-й неделе лечения показало стабильность достигнутых результатов по улучшению нейродинамических параметров когнитивных функций. Результаты инструментальных исследований параметров сердечно-сосудистой системы на фоне терапии Витрум Мемори представлены в табл. 3.

На фоне терапии Витрум Мемори различия не достигали статистической значимости, однако к 12-й неделе отмечалась тенденция к снижению общего периферического сосудистого сопротивления, уменьшению среднего АД и увеличению таких параметров, как ударный и минутный объем сердца.

Таким образом, проведенное открытое исследование эффективности и безопасности препарата экстракта гинкго билоба – Витрум Мемори в стандартной дозировке 120 мг в сутки у пациентов среднего возраста с легкими и умеренными КН и ожирением 1-й степени показало его эффективность в отношении нейродинамических расстройств, проявляющихся нарушениями внимания и оперативной памяти, что соответствует данным ранее проведенных исследований у пациентов без избыточной массы тела [9, 10, 13, 21].

Более высокая эффективность терапии, полученная в нашей работе, обусловлена относительно молодым возрастом наших пациентов (48,5±10,5 года) и как следствие – большей функциональной гибкостью и пластичностью нейрональных структур мозга, а также его сосудистого русла. Эти результаты могут говорить о большей эффективности экстракта гинкго билоба в более молодом возрасте, однако требуют дальнейших клинических и нейрофизиологических исследований.

Литература

1. Дамулин И.В. Легкие когнитивные нарушения. *Cons. Med.* 2004; 2: 138–41.

2. Левин О.С. Дисциркуляторная энцефалопатия: современные представления о механизмах развития и лечении. *Cons. Med.* 2006; 8: 72–9.

3. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локишина А.Б. Синдром умеренных когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова.* 2005; 105 (2): 13–7.

4. Дамулин И.В., Парфенов В.А., Скоромец А.А., Яхно Н.Н. Нарушения кровообращения в головном и спинном мозге. В кн.: *Болезни нервной системы. Руководство для врачей.* Под ред. Н.Н.Яхно, Д.Р.Штульмана. М.: Медицина, 2005; с. 231–302.

5. O'Brien JT, Erkinjuntti T, Reisberg B et al. Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurology* 2003; 2: 89–98.

6. Pantoni L, Poggesi A, Inzitari D. The relation between white matter lesions and cognition. *Curr Opin Neurol* 2007; 20: 390–7.

7. Bowler JV, Hachinski V, Erkinjuntti T. The concept of vascular cognitive impairment. *Vascular cognitive impairment. Martin Dunitz,* 2002; p. 9–26.

8. Ablemeyer B, Krieglstein J. Pharmacological studies supporting the therapeutic use of Ginkgo biloba extract for Alzheimer's disease. *Pharmacopsych* 2003; 36 (Suppl. 1): S8–S14.

9. Богданов А.Р., Залетова Т.С., Богданов Р.Р. Показатели метаболизма у больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и ожирением. *Докторру.* 2012; 10 (78): 15–21.

10. ACCF/AHA 2011 Expert Consensus Document on Hypertension in the Elderly. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57 (20): 2037–114.

11. Haslam DW. Obesity. *Lancet* 2005; 366: 1197–209.

12. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локишина А.Б. и др. Деменции. *Руководство для врачей.* М.: МЕДпресс-информ, 2011.

13. Cassels C. Dementia Pathology Linked to Late-Life Major Depression. *Arch Gen Psych* 2011; 68: 1143–50.

14. Скворцова В.И., Платонова И.А. Значение исследования PROGRESS глазами невролога. *Качественная клин. практика.* 2002; 1: 23–8.

15. Forette F, Seux M, Staessen J et al. Prevention of dementia in Syst-Eur trial. *Lancet* 1998; 352: 1347–51.

16. Mok VC, Lam WW, Fan YH et al. Effects of statins on the progression of cerebral white matter lesion. *J Neurol* 2009.

17. Roman GC, Erkinjuntti T, Wallin A et al. Subcortical ischemic vascular dementia. *Lancet Neurology* 2002; 1: 426–36.

18. Birks J, Grimley Evans J. Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. *Review. Cochrane Database Syst Rev* 2007; 18 (2): 124–32.

19. Eckert A, Keil U, Kressmann S et al. Effects of EGb761 Ginkgo biloba extract on mitochondrial function and oxidative stress. *Pharmacopsych* 2003; 36 (Suppl. 1): S15–S23.

20. Weinmann S, Roll S, Schwarzbach C et al. Effects of Ginkgo biloba in dementia: systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr* 2010; 10: 14.

21. Snitz BE, O'Meara ES, Carlson MC et al. Ginkgo Evaluation of Memory (GEM) Study Investigators. Ginkgo biloba for preventing cognitive decline in older adults: a randomized trial. *JAMA* 2009; 302 (24): 2663–70.

