Антиоксидантная терапия в лечении легких и умеренных (додементных) когнитивных расстройств различного генеза

Л.П. СОКОЛОВА, В.И. ШМЫРЕВ

Antioxidant therapy in the treatment of minor and mild (predemential) cognitive impairments of different genesis

L.P. SOKOLOVA, V.I. SHMYREV

Клиническая больница №1; учебно-научный методический центр Управления делами Президента РФ, Москва

Ключевые слова: *додементное когнитивное расстройство, нейрометаболизм мозга, постоянные потенциалы мозга, нейроэнергокартирование, антиоксиданты.*

Key words: *predemential cognitive impairment, brain metabolism, level of brain constant potentials, neuroenergycarting, antioxidants.*

В литературе последнего времени содержится достаточно много информации об эффективности разных препаратов при легких и умеренных, т.е. додементных, когнитивных расстройствах (ДКР) [2, 11]. К таковым относят нейрометаболические и нейротрофические, вазоактивные препараты, а также антиоксиданты. Наряду с этим подчеркивается важность коррекции факторов риска развития органической патологии мозга, а также депрессии [1]. В связи с этим широкое применение находят препараты, влияющие на нейротрансмиттерные системы мозга (ингибиторы ацетилхолинестеразы, блокаторы NMDA-рецепторов к глютамату [12], агонисты дофаминовых рецепторов). При таком разнообразии предлагаемых медикаментозных средств для практического врача важно определить тактику подбора адекватной терапии с учетом возможности использования медикаментов как первого, так и второго, и третьего выбора. Это делает необходимым изучение патогенетических механизмов формирования ДКР.

Цель настоящей работы в изучении особенностей метаболизма мозга как ключевого универсального фактора формирования ДКР различного генеза с целью обоснования применения определенной группы медикаментов — антиоксидантов.

Материал и методы

В исследование были включены 104 амбулаторных и стационарных пациента с ДКР в возрасте от 18 до 65 лет.

В процессе обследования изучали неврологический и когнитивный статус пациентов. Для оценки последнего проводили комплексное нейропсихологическое тестирование по методу Е.Д. Хомской [8]. Кроме того, оценивали и эмоционально-личностный статус больных по ряду шкал и анкет (MMSE, госпитальная шкала тревоги и депрессии и др.).

Все пациенты были разделены на 4 клинические группы по 26 человек: в 1-ю группу вошли больные с ДКР на фоне хронической сосудистой патологии — начальных проявлений недостаточности кровоснабжения мозга [6] и дисциркуляторной энцефалопатии (атеросклеротической, гипертонической, венозной), которая рассматривалась как хроническое прогрессирующее нарушение мозгового кровообращения; 2-ю группу составили больные, у которых ДКР развились на фоне последствий мозговых катастроф (ПМК) — острых нарушений мозгового кровообращения, черепно-мозговых травм, в 3-ю группу были включены пациенты с ДКР на фоне психовегетативного синдрома (ПВС); 4-я группа состояла из больных с ДКР, развившимися на фоне токсических, дисметаболических, гипоксических энцефалопатий (ТДГ).

При разделении на группы кроме клинических критериев опирались на нейровизуализационные изменения, выявляемые при рентгеновской и магнитно-резонансной компьютерной томографии головного мозга (КТ и МРТ), а также данные клинического, биохимического исследований крови.

Нейрометаболизм мозга оценивали методами позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) и нейроэнергокартированием (НЭК). Последний является относительно новым электрофизиологическим методом [3]. Он основан на измерении уровня постоянных потенциалов (УПП) — медленно меняющегося потенциала милливольтного диапазона, интегрально отражающего мембранные потенциалы нейронов, глии и гематоэнцефалического барьера [4]. При его проведении учитывали, что

© Л.П. Соколова, В.И. Шмырев, 2011

e-mail:

Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova 2011;111:7:80

состояние энергетической активности головного мозга, фоновых показателей метаболизма и, особенно, резервного звена энергообмена мозга коррелирует с состоянием кислотно-щелочного равновесия и УПП. Метод НЭК, как и ПЭТ, позволяют оценить состояние утилизации (метаболизма) глюкозы мозгом, а следовательно и состояние энергетической активности мозга [9]. Но если ПЭТ показывает состояние основного вида энергообмена — аэробного катаболизма глюкозы, то НЭК отражает состояние его резервного звена — анаэробного гликолиза, катаболизма кетоновых тел, аминокислот. Метод НЭК объективизирует динамические изменения метаболизма, ПЭТ — более стойкие, органические.

Нейроэнергокартирование проводили на аппаратно-программном комплексе для индикации, регистрации и анализа медленной электрической активности мозга Нейроэнергокартограф по 12 стандартным отведениям. Активность нейрометаболизма оценивали по фоновому УПП, который регистрировали в течение 5 мин. Затем проводили функциональные афферентные пробы: 3-минутную гипервентиляцию, моделирующую физический стресс, с постгипервентиляционным периодом (3 мин), в течение которого показатели УПП при хорошей адаптации организма должны восстановиться до исходного, фонового уровня. Проводили также тест свободных литеральных ассоциаций, или тест быстрой словесности.

Методом НЭК помимо всех больных были обследованы 20 здоровых (контрольная группа), которые были сопоставимы по возрасту и половой принадлежности с каждой из 4 клинических групп пациентов.

Методом ПЭТ были обследованы 35 пациентов с ДКР. ПЭТ проводили на томографе ECAT EXACT 47 фирмы «Сименс» с радиофармпрепаратом ^{18}F-ФДГ в дозе 150—220 МБк.

Результаты и обсуждение

Как известно, энергетические потребности мозга осуществляются на 80—85% за счет аэробного катаболизма глюкозы. Если поступление глюкозы в мозг снижается или в результате повышенного уровня возбуждения мозга требуется дополнительная энергия, то в качестве энергетического источника используются продукты окисления жирных кислот — кетоновые тела или аминокислоты (в первую очередь, глутамат), увеличивается роль анаэробного гликолиза. То есть мозг начинает использовать свой резервный механизм энергообмена. Такая перестройка энергетических обменных процессов в условиях стресса является, безусловно, достижением адаптации.

Но при выраженном или длительном повышении функциональной активности мозга, а также при патологии происходит чрезмерное накопление продуктов окисления жирных кислот и анаэробного гликолиза, изменяется кислотно-щелочное равновесие, происходит снижение pH мозга — развивается ацидоз. Чем ниже pH, то есть чем больше выражен ацидоз, тем выше УПП. Повышение и понижение нейрометаболизма являются последовательными стадиями одного процесса. В общебиологическом понимании повышение и понижение УПП по данным НЭК — это стадии процесса адаптации организма к стрессу и болезни. Повышение УПП (ацидоз, повышение метаболизма) соответствует первой стадии стресса (мобилизация активационных процессов по Г. Селье [5]), а понижение УПП (алкалоз) соответствует третьей стадии стресса — торможению адаптационных механизмов, депрессии реактивности мозга [7]. Можно предполагать, что чем быстрее пациент проходит от стадии активизации к стадии истощения, тем быстрее он движется по патологическому пути апоптоза от здоровья к болезни и смерти. ПЭТ позволяет определить состояние метаболизма глюкозы — основного источника энергии для головного мозга.

Из 35 пациентов, обследованных методом ПЭТ, 10 были из 1-й группы (СП), 10 из 2-й (ПМК), 5 из 3-й (ПВС) и 10 из 4-й (ТДГ). Неизмененный метаболизм по данным ПЭТ был зарегистрирован в 19 (54%) случаях. Диффузное понижение метаболизма определено в 5 (14%) случаях, очаговое понижение в 10 (29%) случаях и диффузное повышение метаболизма в 1 (3%) случае. Все очаговые изменения метаболизма по данным ПЭТ соответствовали очаговым морфологическим изменениям мозга на фоне последствий мозговых катастроф или хронической сосудистой патологии мозга.

Изменения метаболизма по данным НЭК (т.е. УПП) были следующими: в 59% случаев — повышенный метаболизм, в 17% — пониженный и в 24% — соответствующий норме. Повышение УПП говорит о напряженности энергетических процессов, активизации метаболизма, включении резервного пути метаболических процессов (анаэробный катаболизм глюкозы, катаболизм кетоновых тел и аминокислот). Очевидно, что в такой ситуации назначать препараты, интенсивно стимулирующие и без того напряженный метаболизм, нецелесообразно (при назначении больших доз ноотропных препаратов может возникнуть ситуация, которая называется «стегать загнанную лошадь»).

Изменения метаболизма в разных клинических группах при ДКР по данным НЭК приведены на рис. 1.

Изменения метаболизма мозга при ДКР разнообразны и зависят от исходного уровня реактивности мозга, от возможностей адаптации организма к стрессу. Из приведенных данных видно, что нормальные показатели УПП зарегистрированы лишь в 24% случаев (25 больных из 104). В 59% (61 больной) имелись повышенные показатели УПП и в 17% (18) — пониженные. Наибольший разброс показателей встречается в 3-й (ПВС) и 2-й (ПМК) группах. Наиболее равномерно разные изменения метаболизма встречались в 1-й (СП) и 4-й (ТДГ) группах.

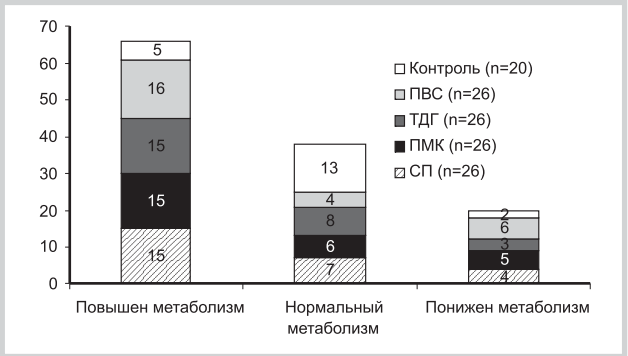

Рис. 1. **Качественные изменения метаболизма в разных клинических группах при ДКР, по данным НЭК.**

По оси ординат — число больных.

Повышенные показатели метаболизма встречались практически с одинаковой частотой во всех клинических группах. Сниженный метаболизм чаще наблюдался в 3-й группе (ПВС) и реже в 1-й (СП) и 4-й (ТДГ). Мы считаем, что повышение и понижение уровня УПП — стадии одного процесса адаптации организма к стрессу и болезни. Снижение метаболизма по данным НЭК по сравнению с его повышением — это показатель более глубокого нарушения ауторегуляции метаболических процессов и более выраженной патологии. Объясняется это тем, что повышение метаболизма — первая стадия стресса (активация адаптации), а понижение — это его третья стадия (торможение, истощение адаптивных возможностей).

Ранее мы уже обращали внимание [10] на то, что если по данным НЭК регистрируется повышение УПП, ацидоз, оксидативный стресс, необходимо снижать функциональную активность мозга. Речь идет о препаратах с седативным действием — антидепрессантах, антиоксидантах, а также гипнозе и психотерапии. И конечно же, нецелесообразно в этой ситуации стимулировать функциональную активность мозга, на какую бы усталость, утомляемость, снижение памяти и рассеянность не жаловался пациент.

Сказанное относится и к назначению стимулирующих психотропных средств (например, стимулирующих антидепрессантов — флуоксетин, прозак и т.п.). Учитывая повышение метаболизма почти в 60% случаев ДКР, становится очевидной нецелесообразность дополнительной его стимуляции. Надо сказать, что и при регистрации пониженного метаболизма (по данным нашего исследования, в 17% случаев) методом НЭК медикаментозно стимулировать метаболизм мозга также не стоит, так как пониженный метаболизм — это еще более глубокое расстройство, которое наступает после периода повышенной, напряженной работы резервного звена нейрометаболизма на фоне истощения и торможения всех активизирующих механизмов, когда мозг уже не может стимулировать свою активность и свой метаболизм.

В ситуации измененного метаболизма мозга (повышенного или пониженного) на фоне ДКР различного генеза первоочередной задачей является оптимизация метаболизма, перевод его на эффективный путь. Препаратами первого выбора в такой ситуации являются антиоксиданты.

Таким образом, основной и резервный пути метаболизма, регистрируемые соответственно ПЭТ- и НЭК-исследованиями, находятся в постоянном взаимодействии, являясь двумя сторонами одного процесса — энергетического снабжения и функционирования мозга. Важно понимать, что состояние двух путей метаболизма постоянно меняется и соответствует стадиям развивающегося патологического процесса (болезни). По изменениям показателей НЭК можно наблюдать не только развитие патологического процесса, но и эффективность проводимой терапии [3].

Об этом свидетельствует приводимое ниже клиническое наблюдение.

Больная *П.*, 51 года, обратилась за лечебной помощью в декабре 2008 г. с жалобами на утомляемость, тяжесть и неясность в голове, замедленность мышления, плохой неглубокий сон, частые пробуждения, пониженный фон настроения, снижение работоспособности.

Из анамнеза заболевания 22 января 2008 г. поскользнулась, упала — травма левой верхней конечности, сотрясение головного мозга. Лечилась в травматологическом отделении городской больницы (первый визит). Неврологический статус: сознание ясное, адекватна. Очаговых неврологических симптомов нет. Эмоционально-личностные расстройства в виде умерено выраженных астено-депрессивных проявлений. Интрасомнические нарушения сна. Нейродинамические и нейрорегуляторные нарушения когнитивного статуса. МРТ головного мозга — норма. НЭК — проявление диффузного снижения метаболизма мозга (рис. 2, а).

Был поставлен диагноз: легкое когнитивное расстройство на фоне позднего восстановительного периода

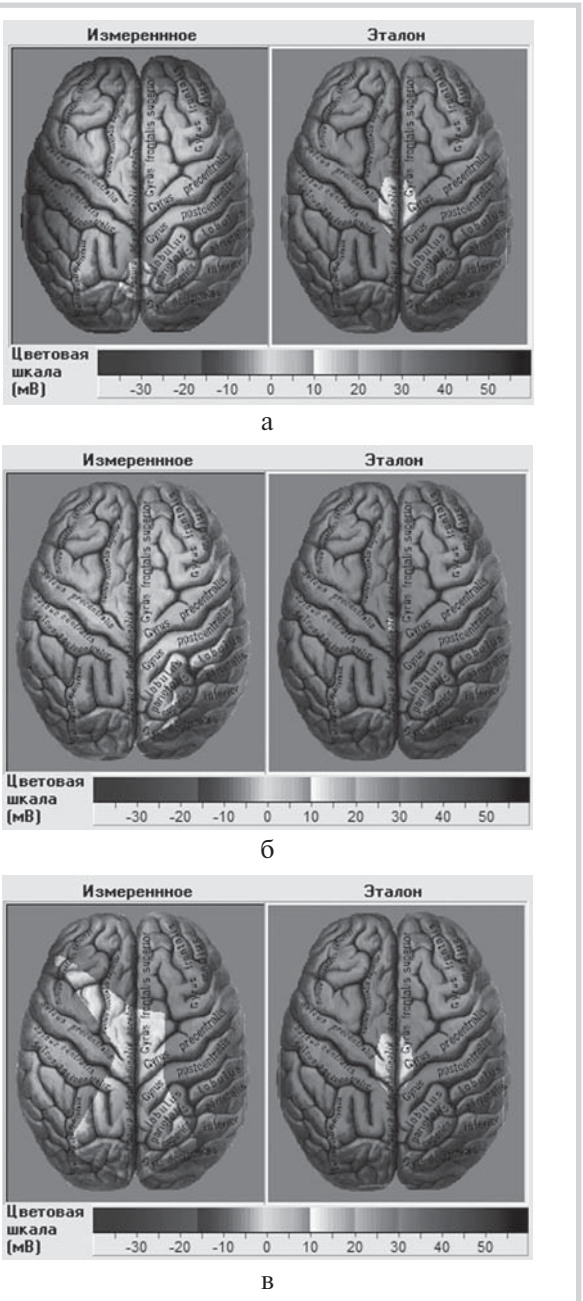

Рис. 2. **Изменения картины НЭК на фоне проводимой терапии.**

а — диффузное снижение метаболизма как проявление истощения адаптации, показатель третьей стадии стресса; б — умеренное повышение метаболизма как проявление активации адаптационных возможностей, вторая стадия стресса; с — усредненные показатели метаболизма в норме, повышение в неспецифических срединных структурах мозга).

сотрясения головного мозга. Астено-депрессивный синдром. Хроническая инсомния с интрасомническими нарушениями. Назначено лечение: мексидол 5,0 внутривенно струйно №10, пантогам по 1 таблетке 3 раза в день, мелаксен — 1 таблетка на ночь в течение 2 мес, мильгамма по 2 мл внутримышечно №10.

При втором визите (апрель 2009 г.) больная отмечает некоторое улучшение самочувствия, но сохраняется утомляемость, рассеянность внимания, снижение памяти. В неврологическо статусе значительных изменений не обнаружено. При нейропсихологическом тестировании было установлено: по госпитальной шкале тревоги и депрессии по пунктам: Т — 11 баллов, Д — 7 баллов; по опроснику жалоб когнитивного характера — 48 баллов, по субъективной шкале оценки проявлений астенического синдрома — 71 балл, по тесту MMSE — 30 баллов, по батарее тестов лобной дисфункции (FAB) — 18 баллов. При ЭЭГ от 02.04.2009 была зафиксирована дисфункция неспецифических срединных структур; при гипервентиляции — островолновая активность над теменно-затылочными, центральными отделами справа. Снижение порога судорожной готовности. При НЭК от 02.04.2009 был выявлен средний уровень энергетической активности, повышенные значения в левой теменной области (см. рис. 2, б). При гипервентиляции — нарастание УПП. В постгипервентиляционном — нет полного восстановления. При проведении теста быстрой словесности существенного изменения УПП нет. Обследование с использованием метода однофотонной эмиссионной компьютерной томографии головного мозга (ОФЭКТ) от 06.04.2009 показало отсутствие нарушений перфузии. При ПЭТ от 2 апреля — норма.

Диагноз: легкое когнитивное расстройство на фоне последствий сотрясения головного мозга. Астено-депрессивный синдром. Синдром судорожной готовности.

В этот период больной были назначены: мексидол 4 мл внутримышечно №10, затем по 1 таблетке 3 раза в день в течение 1,5 мес; фенибут — по 1 таблетке 3 раза в день; вазобрал — по 1 таблетке 3 раза в день в течение 1,5 мес.

При третьем визите (июнь 2009 г.) самочувствие больной значительно улучшилось. Отмечает улучшение мыслительных способностей, памяти, значительное улучшение работоспособности и настроения. Положительным сдвигом в состоянии больной соответствовали данные НЭК: усредненные показатели фонового нейрометаболизма были в пределах нормы (см. рис. 2, в).

Полученные данные о напряженности метаболических процессов при ДКР, о включении резервного пути энергообмена и развитии ацидоза (в 59% случаев) позволяют предполагать нецелесообразность широкого использования в лечении ДКР препаратов, активно стимулирующих нейрометаболизм (большие дозы ноотропов, стимулирующие психотропные средства). Необходимо использовать универсальные нейрометаболические препараты для коррекции адаптации и перевода энергетических процессов на эффективный путь. Целесообразным с этой точки зрения является более широкое применение препаратов-антиоксидантов.

Легкие и умеренные (додементные) когнитивные нарушения часто встречаются на фоне отсутствия органических морфологических изменений головного мозга. В результате проведенных исследований было обнаружено, что наиболее важным в патогенезе возникновения ДКР являются изменения метаболизма мозга. В структуре этих изменений преобладает активизация нейрометаболизма, повышение напряженности метаболических процессов, включение его резервного пути (в 59% случаев). Таким образом, наиболее патогенетически обоснованным для пациентов с ДКР любого генеза является назначение препаратов, влияющих на оптимизацию метаболических процессов, в первую очередь препаратов-антиоксидантов. Ноотропы и нейрометаболические препараты, стимулирующие метаболизм, следует назначать лишь в небольших терапевтических дозах.

Лучшим представителем группы антиоксидантов и антигипоксантов является отечественный препарат мексидол с многофакторным механизмом действия. Мексидол осуществляет антиоксидантную защиту через ингибирование перекисного окисления липидов и ингибирование свободнорадикального окисления. Моделируя ионные потоки, мексидол улучшает энергетический метаболизм клетки. Изменяя физико-химические свойства мембран, он осуществляет модуляцию ГАМК- и бензодиазепиновых рецепторов. Обладает липидрегулирующей функцией. Таким образом, мексидол выступает как адаптоген и актопротектор (защитник от патологического воздействия) клеток мозга. Препарат удобен в применении. При ДКР целесообразно курсовое применение мексидола: по 200 мг (4 мл) внутримышечно или 4—5 мл на 10—15 мл изотонического раствора внутривенно струйно 10—15 дней. Целесообразны и курсы перорального применения препарата: по 1—2 таблетки (125—250 мг) 3 раза в день в течение 30—45 дней.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Дамулин И.В.* Деменции у пациентов молодого и среднего возраста. Некоторые клинические, диагностические и терапевтические аспекты. М 2011; 40.
2. *Захаров В.В.* Принципы ведения пациентов с когнитивными нарушениями без деменции. Рус мед журн 2008; 16: 12: 1645—1649.
3. *Миронов Н.П., Соколова Л.П., Борисова Ю.В.* Нейроэнергокартирование. Оценка функционального состояния мозга при когнитивных нарушениях различной этиологии. М: Журнал Вестник МЕДСИ 2010; 8: 32—38.
4. *Пономарева Н.В.* Пространственное распределение уровня постоянного потенциала головного мозга в норме и при органических заболеваниях ЦНС: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М 1986.
5. *Селье Г.* Стресс без дистресса. — М: Прогресс, 1979. — 123 с
6. *Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Верещагин Н.В.* Сосудистые заболевания головного мозга: Эпидемиология. Основы профилактики. М: МЕДпресс-информ 2006; 256.
7. *Фокин В.Ф., Пономарева Н.В.* Энергетическая физиология мозга. М: Антидор 2003; 288.
8. Хомская Е.Д. Нейропсихологическая диагностика. Часть 1. М: Институт общегуманитарных исследований 2007; 64.
9. *Шмырев В.И., Мкртчян Н.С., Зайцева А.Ю. и др.* Распределение метаболической активности в анатомических областях головного мозга при исследовании позитронной эмиссионной томографии. Человек и лекарство 2005.
10. Шмырев В.И., *Витько Н.К. и др.* Нейроэнергокартирование (НЭК) — высокоинформативный метод оценки функционального состояния мозга. Методические рекомендации. М 2010; 21.
11. *Яхно Н.Н., Захаров М.М.* Лечение легких и умеренных когнитивных нарушений. Рус мед журн 2007; 15: 10: 797—801.
12. *Knopman D.S.* Current treatment of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. Curr Neurol Nerosci Rep 2006; 6: 5: 365—371.