



ДИСТАНЦИОННОЕ ОБРАЗОВАНИЕ

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ КАК ФАКТОРЫ РИСКА КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ: ПОЗИЦИИ НЕВРОЛОГА, ТЕРАПЕВТА И ЭНДОКРИНОЛОГА



А.И. Федин, О.Д. Остроумова и К.В. Антонова (слева направо) в студии Первого медицинского канала (www.1med.tv)

По данным эпидемиологических исследований, не менее 5% лиц старше 65 лет страдают деменцией. Еще у 12–17% пожилых выявляются когнитивные нарушения, выходящие за пределы возрастной нормы, но не достигающие выраженности деменции. Актуальной задачей практического здравоохранения представляется профилактика когнитивных нарушений, которая должна начинаться в молодом и среднем возрасте, так как патологический процесс, приводящий к деменции, на протяжении многих лет протекает бессимптомно. Профилактические мероприятия должны быть направлены в первую очередь на известные факторы риска когнитивных расстройств. Среди корригируемых факторов риска когнитивных нарушений важнейшими по значимости являются сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет. Практические вопросы ведения таких пациентов обсуждались на Первом медицинском канале (www.1med.tv) в рамках телесеминара «Артериальная гипертония и сахарный диабет как факторы риска когнитивных нарушений. Позиции невролога, терапевта и эндокринолога». В телесеминаре приняли участие заведующая кафедрой терапии и полиморбидной патологии РМАПО профессор О.Д. Остроумова и ведущий научный сотрудник ГНЦ неврологии к.м.н. К.В. Антонова. Модератором телесеминара выступил заведующий кафедрой неврологии ФДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова профессор А.И. Федин.

Во вступлении профессор Федин отметил важность когнитивных функций для любой человеческой деятельности. «Мы сегодня обсуждаем, наверное, самые важные из человеческих функций – когнитивные функции, без них невозможно ни одно наше действие, ни одна наша мысль, поскольку все то, что мы познаем, то, что мы делаем, мы это все делаем с участием когнитивных функций». По словам профессора, и гнозис как познание окружающего мира, и такие «исполнительские» функции, как речь и двигательные функции, тесно связаны с памятью. Мышление и ин-

теллект являются высшей, интегрирующей функцией головного мозга. При когнитивных нарушениях может «выпадать» одна функция либо их комбинация.

Причиной когнитивных нарушений могут

с магистральных артерий, но больше всего страдают мелкие сосуды. Особенно значимо изменяется капиллярная сеть – наблюдается феномен так называемой рарефикации (разряжения) капилляров. В итоге происходит

Наблюдается связь между возрастом, морфологией мозга и когнитивными функциями. Вес головного мозга в среднем начинает уменьшаться после 50 лет на 2–3% в год. Заметное снижение когнитивных функций начинается приблизительно с 37 лет.

быть нейродегенеративные заболевания: болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и другие. Но наиболее частой их причиной является поражение сосудов головного мозга: как острые, так и хронические формы цереброваскулярных болезней и множество других, которые выявляются при дополнительном обследовании пациентов. Наблюдается связь между возрастом и мозгом и когнитивными функциями. Вес головного мозга в среднем начинает уменьшаться после 50 лет на 2–3% в год. Согласно данным исследования, проведенного в США, заметное снижение когнитивных функций начинается приблизительно с 37 лет. Именно сосудистые когнитивные нарушения тесно связаны с заболеваниями, которые сегодня обсуждаются: гипертонической болезнью и сахарным диабетом – модифицируемыми факторами риска развития сердечно-сосудистой патологии.

СОСУДЫ – МИШЕНЬ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ И САХАРНОГО ДИАБЕТА

Тему поражения сосудистого русла при гипертонической болезни продолжила профессор О.Д. Остроумова. По ее словам, поражение головного мозга имеет почти половина пациентов с АГ. Артериальная гипертония поражает практически все сосудистое русло, начиная

снижение перфузии головного мозга, уменьшается микроциркуляция, и мы имеем дело с феноменом гипоперфузии.

К.В. Антонова, как эндокринолог, дополнительно обсудила проблему влияния сахарного диабета на сосудистую дисфункцию. По ее словам, при сахарном диабете выделяют макро- и микроангиопатию. В условиях инсулинорезистентности, гипергликемии, дислипидемии создаются условия для формирования окислительного стресса, активируется протеинкиназа-С и рецепторы конечных продуктов гликирования. Развивается эндотелиальная дисфункция со снижением выработки оксида азота, вазоконстрикция, повышается артериальное давление, активируется воспаление с повышением продукции молекул межклеточной адгезии. Кроме того, происходят проагрегантные, прокоагуляционные изменения, что на фоне атеросклероза создает условия для атеротромбоза и развития острого сосудистого эпизода. Диабетические микро- и макроангиопатии имеют сходную патофизиологическую природу: происходит прогрессирующее сужение просвета артерий, что приводит к нарушению перфузии органов-мишеней. В генезе микроангиопатий ключевую роль играет гипергликемия, поскольку в условиях гипергликемии происходит аутоокисление глюкозы, образуются активные

формы кислорода и свободные радикалы, которые являются пусковым механизмом возникновения и прогрессирования окислительного стресса, активируется полиоловый путь обмена глюкозы, в эндотелии накапливается сорбитол, активируется протеинкиназа-С, что увеличивает сосудистую проницаемость. Вначале этот процесс обратим, но с момента образования конечных продуктов гликирования происходят не только структурные, но и функциональные изменения мембраны сосудов, поскольку изменяется структура ее белков, увеличивается проницаемость и происходит утолщение базальной мембраны сосудов. Именно с избыточным образованием конечных продуктов гликирования и с их необратимостью связывают продолжающееся по мере старения пациента, даже на фоне идеальной компенсации сахарного диабета, прогрессирование сосудистых осложнений. Таким образом, диабетическая микроангиопатия включает структурные изменения с утолщением базальной мембраны капилляров, увеличение продукции белков экстрацеллюлярного матрикса и функциональные изменения: эндотелиальную дисфункцию, изменения гладкомышечных клеток, увеличение клеточной пролиферации и миграции, нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации. В результате индуцируется церебральная гипоксия и ишемия. Таким образом, сахарный диабет усугубляет сосудистую дисфункцию, очень часто эта патология является сочетанной.

ЧТО ПРОДЕМОНСТРИРОВАЛИ ИССЛЕДОВАНИЯ

В продолжение темы доказательной базы О.Д. Остроумова представила данные исследований, которые показали увеличение риска развития деменции при увеличении уровня артериального давления, наиболее убедительные данные касаются повышения систолического артериального давления. В некоторых исследованиях показана связь риска развития деменции с пульсовым давлением. В 2013 г. был проведен метаанализ исследований, который показал, что антигипертензивная терапия способна отсрочить наступление деменции. Этот вопрос является чрезвычайно важным и требует продолжения изучения.

Тему исследований продолжила К.В. Антонова. По ее словам, в России в настоящее время около 9 млн больных сахарным диабетом, причем примерно половина из них не знает о своем заболевании и, соответственно, не получает сахароснижающую терапию. Известно, что сахарный диабет увеличивает риск сосудистых событий. Чуть больше чем в 2 раза увеличивается риск ишемического инсульта, в том числе у трудоспособной части населения, до 65 лет. У перенесших инсульт пациентов возрастает риск постинсультных когнитивных нарушений. Сейчас четко показано, что у больных сахарным диабетом повышается риск сосудистой деменции в большей степени, чем болезни Альцгеймера. Очень много публикаций посвящено тому, что сахарный диабет увеличивает также риск болезни Альцгеймера, именно сосудистые причины являются ведущей проблемой для больных сахарным диабетом с точки зрения



ДИСТАНЦИОННОЕ ОБРАЗОВАНИЕ

последующей деменции. Каждое повышение гликированного гемоглобина всего на 1% повышает риск развития когнитивных нарушений.

Как гипергликемия, так и гипогликемия приносит колоссальный вред. Было показано, что наличие эпизодов тяжелой гипогликемии или определение гликемии ниже 2,5 ммоль/л существенно повышает риск развития деменции (даже при однократном эпизоде – почти в 1,5 раза). А последующие эпизоды гипогликемии в еще большей степени увеличивают риск развития деменции. Образуется замкнутый круг: неконтролируемый сахарный диабет – активная сахароснижающая терапия – гипогликемия – когнитивные нарушения – снижение критики – утрата контроля за гликемией. Пациент не замечает, не оценивает гипогликемические состояния, что только увеличивает клубок когнитивных нарушений.

В ОСНОВЕ – ИШЕМИЧЕСКИЙ КАСКАД

Далее профессор А. И. Федин остановился на патофизиологических процессах, происходящих в церебральных сосудах. На фоне эндотелиальной дисфункции развивается ишемический каскад, основными начальными звеньями которого являются два фактора, взаимно друг на друга влияющие, – глутаматная эксайтоксичность и окислительный стресс. Их основой является митохондриальная дисфункция и снижение уровня АТФ, что приводит к энергодиффицит.

Эту тему поддержала К. В. Антонова. По ее словам, окислительный стресс играет колоссальную роль в развитии и прогрессировании всех осложнений сахарного диабета, потому что в условиях даже непродолжительного периода гипергликемии происходят эпигенетические изменения, ремодулируется цепь хроматина, обеспечивается транскрипция белков и происходит синтез так называемого белка старения. Образование этого белка вызывает персистирующую гиперпродукцию активных форм кислорода, что сопровождается снижением активности антиоксидантной защиты. В результате развиваются сосудистые осложнения и прогрессирование атеросклероза. Также показано, что гипергликемия, именно за счет развития окислительного стресса, ведет к повышению проницаемости гематоэнцефалического барьера.

ОТ ПАТОГЕНЕЗА К ТЕРАПИИ

По словам модератора, базисное лечение церебральных сосудистых нарушений при ар-

териальной гипертензии и сахарном диабете включает коррекцию системных изменений и патогенетическую фармакотерапию, направленную на ведущие звенья ишемического каскада. Основой базисной терапии должны быть антигипертензивные препараты.

В связи с этим О. Д. Остроумова информировала, что в марте 2019 г. широкой медицинской общественности были представлены новые Российские рекомендации 2019 г. по ведению пациентов с артериальной гипертензией. По ключевым позициям они практически полностью совпадают с европейскими рекомендациями, что неудивительно, так как Российское медицинское общество по артериальной гипертензии

является аффилированным членом европейского. Профессор обратила внимание на один из ключевых практических аспектов в Российских клинических рекомендациях – изменение целевого уровня артериального давления. У пациентов в возрасте 65 лет и старше целевой уровень АД обозначен как 130–139/70–79 мм рт. ст. Такой же целевой уровень обозначен у пациентов моложе 65 лет, но с хронической болезнью почек. Для всех остальных пациентов значение целевого уровня АД должно быть 120–129/70–79 мм рт. ст.

Профессор А. И. Федин, как невролог, подчеркнул, что при определении целевых значений артериального давления нужно учитывать также основной параметр мозгового кровообращения – церебральное перфузионное давление (ЦПД), для расчета которого нужно из величины АД_{ср.} (АД_{ср.} = АД_{сис.} + 2АД_{диаст.}/3) вычесть величину внутричерепного давления (в норме 10 мм рт. ст.). Это особенно важно у больных со стенозами магистральных артерий головы, у которых вследствие нарушения ауторегуляции мозгового кровотока резкое снижение АД может вызвать гипоперфузию и декомпенсацию коллатерального кровообращения мозга. Оптимальным уровнем ЦПД у больных артериальной гипертензией является 90–110 мм рт. ст. Поэтому с позиции ангионеврологии, учитывая особенности ауторегуляции мозгового кровотока, не должно быть чисто

арифметического подхода к целевому уровню АД, особенно у пациентов пожилого возраста, у которых часто одновременно выявляется «коморбидная тройка»: атеросклероз со стенозированием магистральных церебральных артерий, артериальная гипертензия и сахарный диабет с микроангиопатией. Нужно у этих пациентов при проведении антигипертензивной терапии ориентироваться на их самочувствие и при появлении астенических симптомов как первых признаков гипоперфузии корректировать цифры АД.

К. В. Антонова уточнила позицию эндокринолога. В ряде исследований было показано, что можно снизить риск инсульта,

добиваясь целевого уровня параметров углеводного обмена. В мае 2019 г. были опубликованы новые алгоритмы ведения больных с сахарным диабетом. В них сказано, что именно когнитивные нарушения и деменция у пожилых функционально зависимых больных определяют стратегию выбора цели для сахароснижающей терапии. Если у пациента есть когнитивные нарушения додементного уровня, рекомендованный уровень гликированного гемоглобина должен быть менее 8%, при деменции или старческой астении – менее 8,5%. В реальной клинической практике это означает отсутствие мочеизнурения и жажды у пациента, то есть улучшение качества жизни. Следует отметить, что для сохраненных пациентов эти цели являются ориентировочными. При отсутствии у пациента тяжелых осложнений и риска тяжелой гипогликемии цели могут быть более жесткими, без гипогликемии.

АНТИОКСИДАНТНАЯ ТЕРАПИЯ – НЕОТЪЕМЛЕМАЯ ЧАСТЬ ЛЕЧЕНИЯ

Профессор А. И. Федин сделал акцент на окислительном стрессе как на одном из ключевых этапов ишемического каскада и обратил внимание на роль янтарной кислоты в его коррекции. Он подчеркнул важность янтарной кислоты

в адекватном функционировании нервной системы. Самым изученным антиоксидантом, эталоном антиоксидантной нейропротекции на сегодняшний день является отечественный препарат Мексидол®, потому что помимо прямого антиоксидантного действия обеспечивает дополнительную выработку АТФ через так называемый шунт Робертса. Таким образом, препарат, влияя на митохондриальную дисфункцию, проявляет себя и как антиоксидант, и как антигипоксикант, то есть через эти механизмы реализуется его противоишемическое действие. Представлено большое количество доказательных исследований, подтверждающих эффективность Мексидола при острой и хронической цереброваскулярной патологии. В ГНЦ неврологии при исследовании больных с хронической ишемией мозга с применением однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) было показано, что в результате курсового лечения Мексидолом, по данным ОФЭКТ, выявлено увеличение перфузионных характеристик мозга у больных с церебральным атеросклерозом и артериальной гипертензией.

В 2017 г. были опубликованы данные двойного слепого плацебо-контролируемого исследования «ЭПИКА», в котором была подтверждена эффективность и безопасность препарата Мексидол® в терапии ишемического инсульта. Длительная последовательная терапия Мексидолом – начало терапии с раствора внутривенного введения, с последующим назначением таблетированной формы у больных с полушарным ишемическим инсультом, приводит к максимальной реализации терапевтического потенциала препарата.

К. В. Антонова дополнила, что в исследовании «ЭПИКА» отдельно была проанализирована выборка пациентов с ишемическим инсультом на фоне сахарного диабета. В этой подгруппе также была подтверждена в сравнении с плацебо эффективность Мексидола в восстановлении нарушенных функций нервной системы пациентов после ишемического инсульта. Для получения устойчивого положительного результата Мексидол должен назначаться длительными курсами, не менее 3 месяцев, тем более что препарат имеет доказанный высокий профиль безопасности. Более удобными для курсового лечения являются таблетки, содержащие 250 мг препарата (Мексидол ФОРТЕ® 250).

В заключение модератор напомнил, что помимо базисной терапии у больных с когнитивными нарушениями в зависимости от их выраженности должны применяться антиоксиданты с нейропротективными свойствами. ■