

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования «Российский национальный
исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова»
(ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России)

М.В.Путилина, Н.В.Теплова

РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Клинические рекомендации

 Москва
«МЕДпресс-информ»
2019

УДК 615.03:616.831-005.4

ББК 52.81:88.4

П90

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в любой форме и любыми средствами без письменного разрешения владельцев авторских прав.

Авторы и издательство приложили все усилия, чтобы обеспечить точность приведенных в данной книге показаний, побочных реакций, рекомендуемых доз лекарств. Однако эти сведения могут изменяться.

Информация для врачей. Внимательно изучайте сопроводительные инструкции изготовителя по применению лекарственных средств.

Книга предназначена для медицинских работников.

Авторы:

Путилина Марина Викторовна – профессор, доктор медицинских наук, невролог, профессор кафедры клинической фармакологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России.

Теплова Наталья Вадимовна – доктор медицинских наук, терапевт, профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России.

Рецензенты:

Афанасьев Василий Владимирович – доктор медицинских наук, профессор кафедры скорой медицинской помощи Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И.Мечникова, главный токсиколог Ленинградской области, член Американской академии клинической токсикологии, член экспертного совета ВОЗ по токсикологии.

Катунина Елена Анатольевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова».

Книга печатается в авторской редакции.

Путилина, Марина Викторовна

П90 Рациональная фармакотерапия хронической ишемии головного мозга. Клинические рекомендации / М.В.Путилина, Н.В.Теплова. – М. : МЕДпресс-информ, 2019. – 472 с. : ил.

ISBN 978-5-00030-744-1

В книге подробно рассмотрены современные представления о рациональной терапии хронической ишемии головного мозга с учетом возможных патогенетических и клинических корреляций, предложены возможные алгоритмы терапии коморбидных состояний, таких как артериальная гипертензия и сахарный диабет. Описаны основные группы препаратов базовой и симптоматической терапии хронической ишемии мозга. Особое внимание уделено проблеме лекарственных взаимодействий и побочных эффектов медикаментозной терапии.

Клинические рекомендации предназначены для врачей общей практики, терапевтов, геронтологов, клинических фармакологов, неврологов, студентов старших курсов медицинских вузов.

Издание содержит 34 рисунка и 55 таблиц.

Рекомендовано к печати центральным координационным методическим советом.

УДК 615.03:616.831-005.4

ББК 52.81:88.4

ISBN 978-5-00030-744-1

© Путилина М.В., Теплова Н.В., 2019

© Оформление, оригинал-макет, иллюстрации.
Издательство «МЕДпресс-информ», 2019

СОДЕРЖАНИЕ

Сокращения	7
Введение	11
Глава I. Факторы риска развития хронической ишемии головного мозга	18
1.1. Некорректируемые факторы риска хронической ишемии мозга	19
1.1.1. Возраст и пол пациентов	19
1.1.2. Семейный анамнез	21
1.2. Корректируемые факторы риска хронической ишемии мозга	21
1.2.1. Артериальная гипертензия	22
1.2.2. Атеросклероз и дислипидемия	28
1.2.3. Патология мелких артерий (микроангиопатия)	33
1.2.4. Кардиальная патология	34
1.2.5. Сердечная недостаточность	35
1.2.6. Фибрилляция предсердий	36
1.2.7. Сахарный диабет	39
1.2.8. Метаболический синдром	42
1.2.9. Депрессия и тревога	49
1.2.10. Курение	55
1.2.11. Перенесенные инфаркты головного мозга	56
1.3. Гиперагрегационный синдром	57
1.3.1. Гипергомоцистеинемия	60
1.3.2. Тромбоцитопатии	64
1.3.3. Антифосфолипидный синдром	66
1.3.4. Тромбофилии.....	75

Глава II. Основные механизмы патогенеза хронической ишемии головного мозга.	93
2.1. Роль церебральной гипоксии в патогенезе хронической ишемии мозга.	95
2.2. Роль дисфункции эндотелия в патогенезе хронической ишемии мозга.	100
2.2.1. Физиологические свойства эндотелия.	101
2.2.2. Дисфункция эндотелия	110
2.2.3. Биологически активные вещества (маркеры) в патологии гемостаза при цереброваскулярной патологии	113
Глава III. Роль нейромедиаторов в патогенезе хронической ишемии мозга	121
3.1. Общие понятия о нейромедиаторных системах головного мозга.	121
3.2. Норадренергическая и серотонинергическая системы . . .	124
3.3. Дофаминергическая система.	125
3.4. Глутаматергическая система	129
3.5. Ацетилхолинергическая система.	130
3.6. ГАМКергическая система	131
Глава IV. Клинические проявления хронической ишемии головного мозга	134
4.1. Особенности клинического течения хронической ишемии головного мозга	134
4.2. Основные клинические синдромы хронической ишемии головного мозга	138
4.2.1. Синдром когнитивных расстройств	146
4.2.2. Когнитивные расстройства, ассоциированные с приемом лекарственных препаратов, у пациентов с факторами риска хронической ишемии мозга.	152
Глава V. Клиническая картина некоторых форм хронической цереброваскулярной болезни	160
5.1. Венозная энцефалопатия	160
5.1.1. Диагностика венозной энцефалопатии	169
5.1.2. Терапия венозной энцефалопатии.	170
5.2. Неврологические проявления хронической ишемии мозга при соматической патологии.	179

Глава VI. Диагностика хронической ишемии

головного мозга	187
6.1. Сбор анамнеза	188
6.2. Проведение общего неврологического и физикального обследования	188
6.3. Оценка психического статуса и нарушений когнитивной функции	190
6.4. Выявление и анализ сопутствующих заболеваний	195
6.5. Анализ крови	196
6.6. Нейровизуализация и электроэнцефалографические исследования	197

Глава VII. Дифференциальная диагностика

хронической ишемии головного мозга	201
7.1. Болезнь мелких сосудов головного мозга	201
7.2. Псевдодеменция и депрессия	219
7.3. Нормотензивная гидроцефалия (синдром Хаккима–Адамса)	220
7.4. Болезнь Гентингтона	222
7.5. Алкогольная энцефалопатия	222
7.6. Дисметаболические энцефалопатии	223
7.7. Диагностические критерии болезни Альцгеймера	223
7.8. NINDS-AIREN критерии при подозрении на сосудистую деменцию	225
7.9. Критерии диагностики при подозрении на деменцию с тельцами Леви	228
7.10. Критерии диагностики деменции при болезни Паркинсона	228
7.11. Критерии диагностики лобно-височной лобарной дегенерации	230

Глава VIII. Общие представления о лекарственных

взаимодействиях	234
8.1. Взаимодействие вне организма (фармацевтическое взаимодействие)	237
8.2. Взаимодействие в организме (фармакокинетическое взаимодействие)	238
8.3. Фармакодинамическое взаимодействие	246

8.4. Связывание вещества с рецептором: понятие об аффинитете	252
8.5. Другие мишени для лекарственных средств	254
8.6. Внутренняя активность лекарственных веществ: понятие об агонистах и антагонистах рецепторов	256
8.7. Векторное действие лекарственных средств	263
8.8. Клинические признаки передозировки некоторых лекарственных средств	266
Глава IX. Принципы рациональной терапии хронической ишемии головного мозга	269
9.1. Антигипертензивная терапия	270
9.2. Препараты, регулирующие обмен липидов	294
9.2.1. Статины	294
9.2.2. Фибраты	300
9.2.3. Никотиновая кислота и ее производные (ниацин)	301
9.2.4. Другие препараты, регулирующие липидный обмен	303
9.2.5. Новые рекомендации по коррекции уровня холестерина Американской ассоциации сердца (2018)	304
9.3. Антиагреганты	307
9.3.1. Основные группы антиагрегантов	309
9.3.2. Передозировка антиагрегантов	344
9.4. Антикоагулянты	347
Глава X. Симптоматическая терапия хронической ишемии головного мозга	363
10.1. Терапия когнитивных нарушений	363
10.2. Препараты, одобренные FDA, для лечения болезни Альцгеймера	366
10.2.1. Ингибиторы ацетилхолинэстеразы	366
10.2.2. Антагонисты NMDA-рецепторов	382
10.3. Нейропротекторные препараты	386
10.3.1. Фармакологическая характеристика некоторых нейропротекторных препаратов	390
10.3.2. Антиоксиданты	416
10.3.3. Препараты пептидной природы	419
10.3.4. Препараты других групп	429
Заключение	457
Приложения	459

ВВЕДЕНИЕ

Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) являются одной из приоритетных проблем современной медицины. Известно, что в последние годы структура сосудистых болезней мозга меняется за счет нарастания ишемических форм. Это обусловлено повышением удельного веса артериальной гипертензии (АГ) и атеросклероза как основной причины цереброваскулярной патологии. При изучении отдельных форм нарушений мозгового кровообращения первое место по распространенности занимает хроническая ишемия головного мозга (ХИМ). Среди многообразных причин, приводящих к развитию хронических расстройств мозгового кровообращения, основными являются поражение артерий мелкого калибра вследствие АГ, сахарного диабета (СД), некоторых генетически детерминированных заболеваний (ангиопатии), атеросклеротическое стенозирующее поражение магистральных артерий головы (в первую очередь – внутренних сонных), а также повышение вязкости крови и агрегационной способности тромбоцитов.

ХИМ – особая разновидность сосудистой церебральной патологии, обусловленная медленно прогрессирующим диффузным нарушением кровоснабжения головного мозга с постепенно нарастающими разнообразными дефектами его функционирования. В отечественной литературе эта патология традиционно называется *дисциркуляторная энцефалопатия* – термин, который в настоящее время, в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), заменен на понятие *хроническая ишемия головного мозга*. В европейских странах ХИМ не рассматривается как единая нозологическая форма, поскольку ее проявления диагностируются как самостоятельные болезни – мультиинфарктная деменция, сосудистый паркинсонизм, псевдобульбарный синдром, болезнь Бинсвангера и др.

Классификация цереброваскулярных болезней (I60–I69)

I65 Закупорка и стеноз прецеребральных артерий, не приводящие к инфаркту

I66 Закупорка и стеноз церебральных артерий, не приводящие к инфаркту мозга

I67 Другие цереброваскулярные болезни

I67.0 Расслоение мозговых артерий без разрыва

I67.2 Церебральный атеросклероз

I67.3 Прогрессирующая сосудистая лейкоэнцефалопатия. Болезнь Бинсвангера

I67.4 Гипертензивная энцефалопатия

I67.8 Другие уточненные поражения сосудов мозга (хроническая ишемия мозга)

I68 Поражения сосудов мозга при болезнях, классифицированных в других рубриках

I69 Последствия цереброваскулярных болезней

ХИМ той или иной степени выраженности сопровождается большинством нозологических форм в рамках психосоматической патологии (соматоформная дисфункция, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, синдром раздраженного толстого кишечника и др.) (Путилина М.В., 2017). При этом ведущая роль принадлежит кардиологическим заболеваниям. Цереброваскулярные нарушения при ишемической болезни сердца (ИБС) по мере старения человека значительно учащаются. Наличие нарушений сократительной способности сердца приводит к усугублению сосудистой мозговой недостаточности. Снижение мозгового кровотока, гипоксия тканей мозга обуславливают дисфункцию регуляторных механизмов центральной нервной системы, в частности регулирующих сердечно-сосудистую деятельность. Выраженное поражение сердца и коронарных сосудов, вызывая ухудшение мозгового кровотока, в конечном итоге может приводить ко вторичным гипоксическим поражениям мозга с развитием диапедезных геморрагий, очагов некроза с формированием кист, лакун, более многочисленных в области базальных ганглиев. В свою очередь, церебральный атеросклероз может рассматриваться как дополнительный экстракардиальный фактор, способствующий более тяжелому течению ИБС. В зависимости от основных этиоло-

гических причин ХИМ выделяют атеросклеротическую, гипертензивную, смешанную, венозную дисциркуляторную энцефалопатию, хотя по определению возможны и иные причины (ревматизм, поражения сосудов другой этиологии, системные гемодинамические расстройства, заболевания крови и др.). Правильная формулировка диагноза позволяет более точно описать суть патофизиологических процессов, лежащих в основе заболевания, и выбрать адекватную терапевтическую тактику.

В основе хронических расстройств мозгового кровообращения, как и любого ишемического поражения ткани, лежит несоответствие между объемом крови, поступающей к веществу головного мозга, и его потребностями в кислороде и глюкозе. В этих условиях в веществе головного мозга развивается сложная последовательность патологических биохимических процессов. ХИМ, не приводящая к инфаркту мозга, ведет к нарушению синтеза белка, выработке индукторов воспаления, активации процессов свободнорадикального окисления. Нарушается синтез нейромедиаторов и снижается чувствительность к ним специфических рецепторов. Морфологически эти изменения проявляются: уменьшением количества отростков (дендритов) нейронов и, соответственно, синапсов; накоплением в ткани, преимущественно в белом веществе больших полушарий головного мозга, воды, что может находить свое отражение при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) в виде явлений лейкоареоза. Длительно существующие ишемия и гипоксия головного мозга запускают процессы отсроченной гибели нейронов – апоптоза. Конечным итогом указанных процессов является прогрессирующее уменьшение объема головного мозга – его атрофия с формированием тех или иных клинических синдромов. Клинические проявления хронических расстройств мозгового кровообращения многообразны и включают когнитивные, эмоциональные, экстрапирамидные, координаторные и пирамидные расстройства, у отдельных пациентов – чувствительные нарушения. Исключительно важно, что чем раньше выявляются указанные изменения, тем выше вероятность удовлетворительной эффективности терапии. Лечение ХИМ – длительный процесс, который, вероятно, способствует развитию толерантности к лекарствам. Больные получают препараты разных фармакологических групп, не всегда сочетающиеся друг с

другом, имеющие различные побочные эффекты. Наличие у пациентов сопутствующей патологии приводит к полипрагмазии, заставляет назначать несочетаемые комбинации лекарственных средств, что приводит к трудно прогнозируемым результатам.

Правильный выбор препарата для начальной терапии всегда сложен для врача-интерниста. Обычно он основывается на личных предпочтениях, в то же время практически всегда игнорируется патогенетический подбор лечения. В результате большинство пациентов остается без оптимальной медикаментозной помощи на начальных стадиях заболевания, особенно когда речь идет о старшей возрастной группе. Это обусловлено наличием у них сопутствующей соматической патологии, требующей назначения двух и более лекарственных средств с различными механизмами действия, что приводит к появлению ряда негативных моментов, таких как:

- «перекрещивание» путей биотрансформации препаратов в организме, приводящее к усилению или ослаблению их действия, и, как следствие, рост числа негативных эффектов и неконтролируемость клинического ответа;
- потенцирование имеющихся побочных эффектов отдельных лекарств с усилением их токсического действия, прежде всего на ЖКТ, печень, почки и головной мозг;
- возможность возникновения новых побочных эффектов;
- трудность выбора адекватного дозового режима, связанного с необходимостью более низкой дозировки препарата и увеличением длительности терапии;
- значительное удорожание процесса лечения.

В связи с вышеизложенным не подвергается сомнению необходимость оптимизации выбора терапии с учетом возрастных особенностей. Если целью лечения у молодых пациентов является максимальное восстановление нарушенных функций, то у пациентов пожилого и старческого возраста – уменьшение выраженности симптоматики и компенсация нарушенных функций (Путилина М.В., 2018).

Люди пожилого возраста хуже усваивают новую информацию по сравнению с другими возрастными категориями. В то же время физиологическая забывчивость никогда не распространяется на текущие или отдаленные события жизни, а также общие знания, полученные в молодом или среднем возрасте. В зарубежных источниках часто

встречается понятие *метаболично-когнитивный синдром*, связывающее развитие метаболического синдрома с когнитивной дисфункцией (Choi J.S., Ryter S.W., 2014). Первоначально оно использовалось для обозначения нарушений при болезни Альцгеймера (БА), при которой нейровоспаление и нейродегенерация патогенетически связаны с развитием инсулинорезистентности в ткани мозга. Позднее было обнаружено нарушение толерантности к глюкозе у половины пациентов с болезнью Паркинсона (БП), что позволило распространить этот термин на другие виды нейродегенерации.

Физиологические процессы старения организма приводят к изменению фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств (Walker A.K. et al., 2013). У лиц пожилого возраста при использовании большинства препаратов практически все фармакокинетические процессы протекают замедленно, в связи с чем наблюдается повышение количества свободных препаратов в кровеносном русле. При ухудшении условий доставки фармацевтических препаратов к тканям число специфических рецепторов уменьшается, но их чувствительность к медикаментозному воздействию повышается и извращается. Извращению реакции на препараты способствуют сниженная физическая активность, меньшее потребление пищи и воды, склонность к запорам, витаминная недостаточность, ухудшение кровоснабжения тканей и относительное преобладание процессов возбуждения нервной системы у пожилых людей (Ma S.L., Lau E.S., 2013). По этим причинам пожилые больные для достижения необходимого терапевтического эффекта обычно нуждаются в меньшем количестве лекарств. По достижении клинического эффекта дозу препарата уменьшают, определив поддерживающую, которая, как правило, ниже, чем для лиц среднего возраста. В то же время не следует забывать, что фармакотерапевтическое воздействие при любой форме ишемического поражения мозга должно быть максимально комбинированным и направленным не только на восстановление нормального кровотока в пораженном участке, но и на устранение «ишемического каскада» – комплекса нейрометаболических, нейромедиаторных, нейротрофических и других реакций, определяющих развитие дегенеративно-деструктивных изменений в нейронах и в итоге – формирование неврологического дефицита. В последние годы список показаний для использования лекарственных средств значительно расширился, однако сложность

и многокомпонентность нарушений мозгового метаболизма, а также ограничение экстраполяции экспериментальных данных на клиническую практику обуславливают неоднозначность мнений о нейропротекторной и метаболически активной терапии у пожилых пациентов. Несомненно, данное направление является одним из ключевых, наиболее перспективным и в то же время наиболее сложным. Поиск «идеального препарата» еще далек от завершения, поэтому в клинической практике комбинированно назначаются два лекарственных средства или несколько. Следовательно, задача современной медикаментозной терапии не только отыскать эффективные и безопасные препараты, но и изучить их различные комбинации, прежде всего комбинации препаратов с разнонаправленными механизмами действия. Поэтому применение комбинированных схем лекарственных средств в геронтологической практике должно основываться на тщательном анализе соответствия клинико-фармакологических эффектов конкретного препарата и клинической картины у конкретного пациента, возраста, наличия сопутствующей патологии и т.д. Для успешного решения этой задачи необходимо сконцентрировать внимание на следующих особенностях геронтологических больных:

1. В основе физиологических возрастных изменений лежат нарушения метаболических процессов, связанные с гормональной перестройкой и энергодефицитом в организме в целом, влекущим за собой развитие регионарной ишемии с явлениями оксидантного стресса. Окислительно-восстановительные реакции протекают в митохондриях, обеспечивающих клетки энергией. Число митохондрий в одной клетке – от единиц до нескольких тысяч. Митохондрии найдены во всех клетках организма человека, но их размер, число и форма в разных клетках различны. Патологические процессы в клетках, старение и связанное с ним изменение метаболизма приводят к изменению этих характеристик митохондрий. Накопление повреждений в результате этого процесса приводит к возрастзависимому повреждению тканей, местному воспалению, канцерогенезу и, наконец, к старению, поэтому у пациентов пожилого возраста всегда присутствует дефицит собственных антиоксидантных систем с ранним проявлением постгипоксических изменений в виде когнитивных расстройств.

2. Когнитивные расстройства при сосудистой мозговой недостаточности выступают самыми ранними проявлениями хронической ишемии мозга, которые, наряду с аффективными и двигательными нарушениями, играют важную роль в снижении социальной адаптации и качества жизни у людей пожилого возраста.
3. Возможности восстановления утраченных функций у пациентов пожилого возраста значительно снижены из-за дисфункции нейропластических процессов, нарушения синаптической передачи и дестабилизации клеточных мембран. По данным демографических исследований, население планеты стремительно стареет, наиболее быстро в общей популяции растет количество людей старше 65 лет. Следовательно, можно ожидать, что частота заболеваний, ассоциирующихся с возрастом, таких как инсульт, деменция, коморбидных с соматической и кардиоваскулярной патологией, возрастет.

Таким образом, в последние годы достигнут несомненный прогресс в изучении сосудистой патологии нервной системы, в то же время многие вопросы ранней диагностики и выбора оптимальной стратегии лечения когнитивных расстройств пока далеки от своего разрешения. Поэтому проведение дополнительных лабораторных и инструментальных обследований является необходимым условием современного подхода к диагностике ХИМ. Предположительное выявление сосудистой патологии головного мозга должно проводиться на амбулаторном этапе терапевтами и врачами общей практики, что позволит сократить количество пациентов с деменцией, своевременно проводить терапию и профилактику развития тяжелого когнитивного дефицита. Однако это является трудной задачей без определенных знаний об этиологии и патогенезе ХИМ.

Глава I. ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Развитию ХИМ способствует ряд причин, которые принято называть факторами риска (рис. 1).

Факторы риска делятся на корригируемые и некорригируемые. К некорригируемым факторам относятся пожилой возраст, пол, наследственная предрасположенность. Известно, например, что наличие инсульта или АГ у родителей увеличивает вероятность сосудистых заболеваний у детей. На эти факторы нельзя повлиять, но они помогают заранее выявить лиц с повышенным риском развития сосудистой патологии и предотвратить развитие болезни. Корригируемых факторов риска ХИМ достаточно много, но основными являются атеросклероз и АГ.

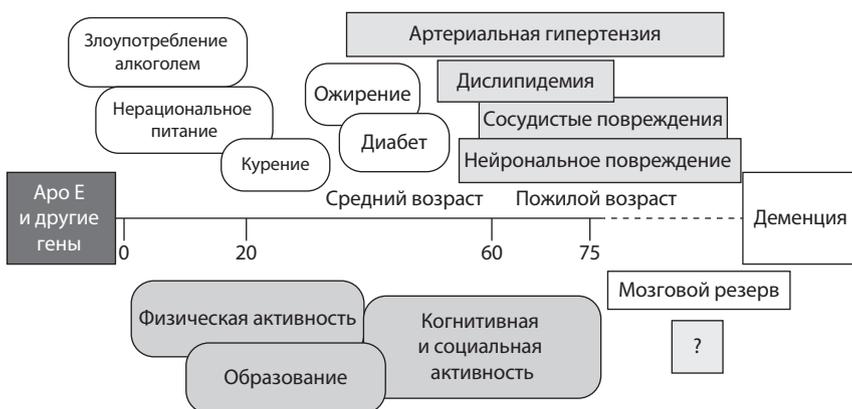


Рис. 1. Корреляции факторов риска с прогрессированием проявлений ХИМ.

1.3. Гиперагрегационный синдром

Гиперагрегационный синдром (эффект) – существенное увеличение количества тромбоцитов (часто вместе с увеличением количества эритроцитов).

Агрегация эритроцитов в «монетные» столбики была обнаружена еще в XIX в., а первые подробные описания этого феномена начинаются в 20-х годах XX в. Роль агрегации эритроцитов как формы патологии начала осознаваться с момента появления работ М.Кnisely (1947), который ввел термин *blood sludge* для обозначения патологии циркуляции, связанной с агрегационным состоянием эритроцитов. Однако исследования последних лет свидетельствуют о том, что у всех больных с ишемическими сосудистыми заболеваниями головного мозга имеют место тромбогенные изменения плазменного и тромбоцитарно-эндотелиального гемостаза (рис. 4), хотя до недавнего времени тромбоциты считались лишь пассивным звеном гемокоагуляционного каскада (как безъядерные клетки с кратковременным периодом жизни).

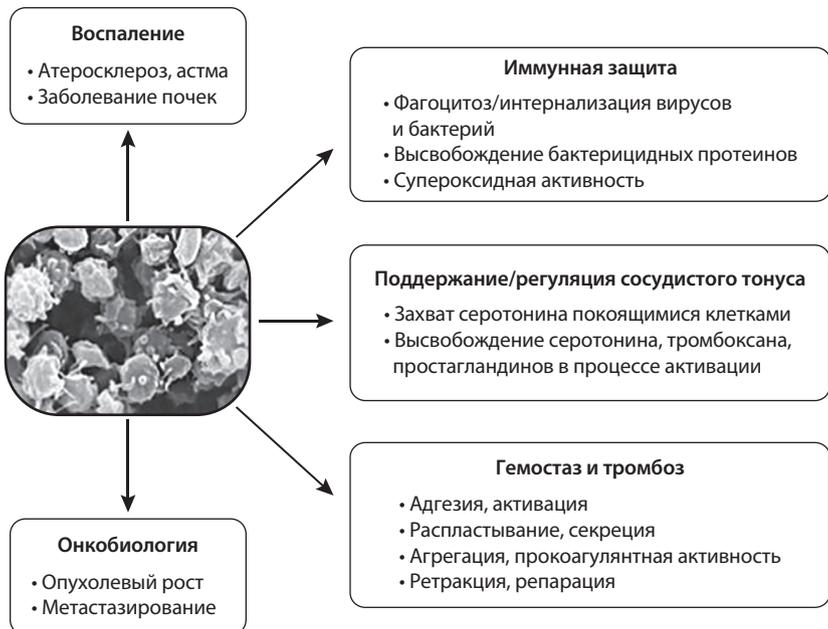


Рис. 4. Функции тромбоцитов (цит. по: Harrison P., 2005).

Гиперагрегация тромбоцитов – состояние, при котором данные клетки склонны к спонтанному образованию рыхлых сгустков. Спонтанная агрегация тромбоцитов появляется, как правило, при их количестве >900 тыс./мкл, но возможна при тромбоцитозе >600 тыс./мкл. Гиперагрегация приводит к накоплению в циркулирующей крови тромбоцитарных агрегатов и в конечном итоге – к окклюзии сосудов. С гемодинамической точки зрения развитие синдрома гипервязкости способно (по механизму обратной связи) замедлять поток крови или даже останавливать его полностью, создавая ишемию и способствуя развитию тромбоза. При этом явления усиленного внутрисосудистого свертывания крови сочетаются с нарушениями гемореологии и микроциркуляции, причем изменения этих систем происходят синхронно и тесно связаны между собой. Тромбоциты – источник активного синтеза

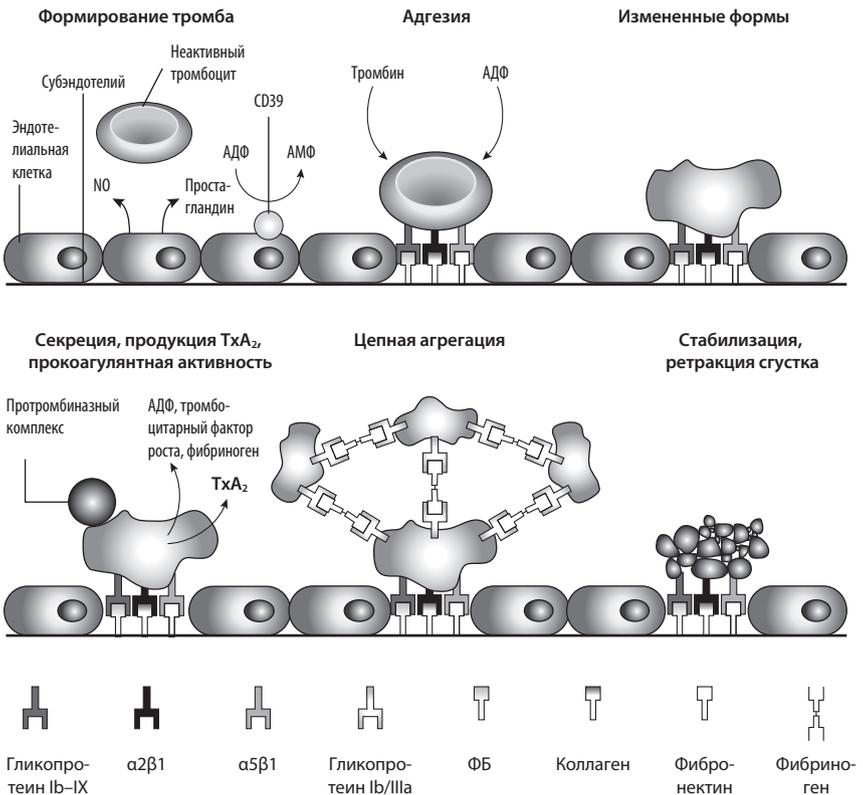


Рис. 5. Роль тромбоцита в формировании тромба (Bhatt D.L., Topo E.J., 2003).

Таблица 6

Стадии изменения тромбоцитов

Стадия	Процесс
Адгезия (прилипание) тромбоцитов	Тромбоциты прилипают к коллагену и меняют свою форму с дисковидной на сферическую со множеством выступающих отростков. Адгезии способствует фактор Виллебранда и его рецептор на поверхности тромбоцитов – гликопротеин 1b. В результате из тромбоцитов высвобождается содержимое α -гранул, при этом реакция является обратимой
Агрегация тромбоцитов	В ответ на высвобождение гранул происходит еще более тесная агрегация тромбоцитов с прилипанием их друг к другу и дальнейшим изменением формы, в итоге тромбоциты приобретают отрицательный заряд
Дегрануляция тромбоцитов	Тромбоциты высвобождают содержимое δ -гранул, что вызывает вторичную необратимую агрегацию. Тромбоциты вырабатывают тромбоксан A_2 , который вызывает сужение поврежденного сосуда
Стабилизация тромба	Агрегированные тромбоциты высвобождают фактор V и тромбоцитарный фактор 3. Биологическая роль – ускорение каскада реакций свертывания, что приводит в конечном итоге к укреплению тромбоцитарного и фибринового тромба

гуморальных факторов, стимулирующих одновременно процессы образования тромба и воспаление (рис. 5).

В процессе образования тромба выделяют несколько стадий, которые имеют важное клиническое значение (табл. 6).

Наиболее частыми причинами гиперагрегационного синдрома у пациентов являются:

- СД;
- АГ;
- рак почек, желудка, крови;
- атеросклероз;
- тромбоцитопатии;
- беременность;
- антифосфолипидный синдром (АФС);
- ГГЦ;
- тромбофилии;
- наследственные заболевания (например, больные с наследственным дефицитом гликопротеина 1b [болезнь Бернара–Сулье] и при дефиците фактора Виллебранда [болезнь Виллебранда]).

1.3.1. Гипергомоцистеинемия

Результаты нескольких проспективных исследований показали, что содержание фолатов и витамина В₁₂, а также повышение уровня гомотеина (ГЦ) являются факторами, предрасполагающими к развитию ХИМ, и способствуют более быстрому прогрессированию заболевания. ГЦ представляет собой серосодержащую аминокислоту, образующуюся в организме в метаболическом цикле метионина. ГЦ обладает выраженным токсическим действием на клетку. В норме избыток ГЦ катаболизируется различными путями: при участии фолиевой кислоты и витамина В₁₂ или с помощью витамина В₆. Для превращения избытка ГЦ обратно в метионин требуется активная форма фолиевой кислоты, которая образуется только при участии фермента 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы (МТНFR). Мутация в гене, кодирующем МТНFR, – наиболее распространенная генетическая причина повышенного уровня ГЦ. Концентрации его в крови при данном дефекте будут нарастать. ГЦ быстро окисляется в плазме крови, в результате образуется большое количество радикалов, содержащих активный кислород. При этом происходит повреждение клеток эндотелия, приводящее к потере эластичности внутрисосудистой выстилки, а также окисление липопротеинов низкой плотности, что, в свою очередь, тоже способствует развитию сосудистой патологии. Непосредственно повреждая внутреннюю артериальную выстилку, ГЦ угнетает синтез оксида азота (NO) и сульфатированных гликозаминогликанов. Вследствие этого усиливается агрегация тромбоцитов. При ГГЦ снижается синтез простаглицина, усиливается рост артериальных клеток (усиливается синтез интерлейкина-6, пролиферация гладкомышечных клеток сосудистой стенки. S.S.Kang и соавт. (1992) предложили классификацию уровней ГЦ, которая широко используется в лабораторной диагностике и в настоящее время:

- нормальный уровень – <15 мкмоль/л;
- выраженный – >100 мкмоль/л;
- промежуточный – 30–100 мкмоль/л;
- умеренный или мягкий – 15–30 мкмоль/л.

Повышенное содержание ГЦ является независимым фактором риска возникновения атеросклероза, возрастания риска развития деменции и депрессии. Уровень ГЦ >14 мкмоль/л соответствует значительному увеличению риска развития атеросклероза, особенно

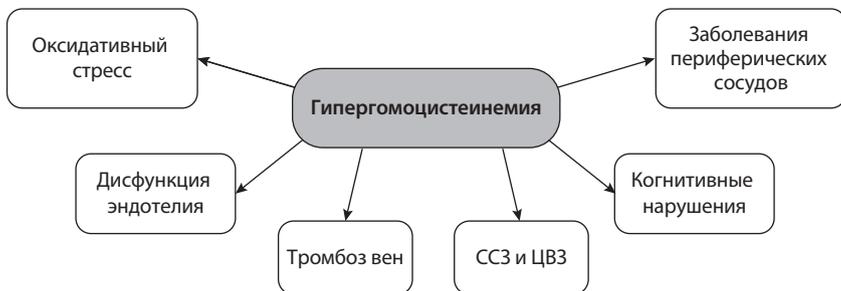


Рис. 6. Последствия ГГЦ.

при ассоциации с курением и АГ. Взаимосвязь повышения содержания ГЦ ($>10,5$ мкмоль/л) и атеросклероза установлена при ультразвуковом дуплексном сканировании сонных артерий. Выявлено статистически достоверное увеличение частоты стенозов сонной артерии $>25\%$ ее диаметра при ГГЦ $>14,4$ мкмоль/л (Selhub J., 1995; Valikovics et al., 2001).

У лиц с повышенным содержанием ГЦ возрастает риск развития ИМ, инсульта, внезапной смерти. Увеличение концентрации ГЦ в крови (>22 мкмоль/л) связано с четырехкратным повышением риска возникновения тромбоза глубоких вен. У мужчин с уровнем ГЦ, всего на 12% превышающим норму, наблюдается тройное увеличение риска сердечного приступа. У пациентов с подтвержденным диагнозом коронарной болезни и ГЦ >20 мкмоль/л смертность составила 25% против 4% у пациентов с уровнем ГЦ <9 мкмоль/л. 10% риска коронарной болезни сердца в общей популяции связано с ГГЦ. ГГЦ является одним из звеньев патогенеза ранней тромбоваскулярной болезни у больных инсулиннезависимым сахарным диабетом. Последствия ГГЦ имеют важное значение в патогенетических механизмах развития ряда заболеваний (рис. 6).

За последние несколько лет возрос интерес к ГЦ как к фактору риска когнитивных нарушений при ЦВЗ. Хорошо известен факт, что уровень ГЦ >15 мкмоль/л увеличивает риск деменции и БА. По результатам исследования регистрировалась достоверная ассоциация ГГЦ с деменцией и БА, а также низкого уровня фолатов – с когнитивными нарушениями. В исследовании G.Ravaglia и соавт. (2006) в среднем за 4-летний период среди 812 испытуемых (434 женщины и 382 мужчины; средний возраст – 74 года) деменция развилась у 112 субъектов,

включая 70 человек с БА. Среди пациентов с ГЦ (>15 мкмоль/л) коэффициент вероятности заболевания составил 2,08 для деменции и 2,11 для БА. Выяснилось, что носители гена апо Е имеют небольшой риск развития ГЦ и высокий риск повышения С-реактивного белка. При обследовании 804 пациентов (средний возраст 74 года) за 4-летний период авторами было достоверно установлено наличие прямой связи ГЦ и риска развития БА. С другой стороны, повышение уровня воспалительных маркеров в крови (С-реактивный белок, интерлейкин-6) было ассоциировано с риском развития сосудистой деменции, а не БА. В другом же исследовании полностью опровергается влияние ГЦ на когнитивные функции и утверждается, что именно С-реактивный белок ассоциирован с худшими результатами нейропсихологических тестов среди пациентов с кардиоваскулярными заболеваниями. В исследовании Rotterdam Scan Study (2002) у 1077 человек без признаков деменции в среднем уровень ГЦ составил 11,5 мкмоль/л. Уровень ГЦ >14 мкмоль/л оказался ассоциированным с низкими показателями шкал психомоторной скорости, памяти, а также общих когнитивных функций. При этом описанные изменения не были связаны с изменениями при МРТ головного мозга. С. Dufouil и соавт. (2003) определили значительную взаимосвязь повышения концентрации ГЦ и ухудшения показателей всех нейропсихологических тестов. Мультивариабельный анализ подтвердил эти находки. Показатели когнитивных функций были в 2,8 раза хуже среди пациентов с ГЦ >15 мкмоль/л в сравнении с теми, у кого ГЦ составлял 10 мкмоль/л. По данным литературы, достоверно доказано, что повышенный уровень ГЦ негативно ассоциирован не только с показателями MMSE, но и с беглостью речи. Также была отмечена незначительная тенденция к негативной ассоциации с конструированием предложения.

В проекте «Личность и полное здоровье» (PATH Life Study) Медицинского университета Мельбурна среди пациентов 60–64 лет повышенный ГЦ был взаимосвязан как с гиперинтенсивностью белого вещества, так и с нарушениями вербальной памяти и локомоторной функции, повышал риск микро- и макроvasкулярных заболеваний, усиливал атрофию головного мозга и, следовательно, когнитивные нарушения. В 3-летнем проекте British OPTIMA показано, что пациенты с изначальным уровнем ГЦ $>11,2$ мкмоль/л имели более быстрое развитие медиальной атрофии темпоральной доли (включая гиппокамп), что



Рис. 11. «Симптом занозы» у пациентки 48 лет с АФС (собственное наблюдение).

Лабораторная диагностика АФС основана на определении антифосфолипидных антител. Антифосфолипидные антитела – это гетерогенная группа аутоантител, направленных против белков, связанных с мембранными фосфолипидами. В эту группу входят антикардиолипиновые антитела; антитела к β_2 -гликопротеину; волчаночный антикоагулянт; антитела к аннексину V; антитела к фосфатидилсеринпротромбиновому комплексу и др.

Для подтверждения диагноза АФС предложены лабораторные критерии:

- наличие волчаночного антикоагулянта;
- наличие антител к кардиолипину класса IgG или IgM в среднем или высоком титре (более 40 фосфолипидных единиц или в титре, превышающем 99-й перцентиль) при использовании метода ИФА (ELISA); 1 фосфолипидная единица равна 1 мкг антитела;
- наличие антител к β_2 -гликопротеину классов IgG и/или IgM в титре, превышающем 99-й перцентиль, при использовании метода ИФА.

Лабораторные критерии АФС. Достоверным диагноз АФС считают, если у пациента имеются два клинических и биологических критерия и более. В других случаях этот диагноз возможен или же не подтвержден.

В общем анализе крови могут быть выявлены следующие изменения:

Глава III. РОЛЬ НЕЙРОМЕДИАТОРОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

3.1. Общие понятия о нейромедиаторных системах головного мозга

В силу анатомо-физиологических особенностей кровоснабжения головного мозга наиболее уязвимыми при цереброваскулярной недостаточности являются подкорковые базальные ганглии и глубинные отделы белого вещества головного мозга. Вследствие данной локализации сосудистого процесса хроническая цереброваскулярная недостаточность сопровождается значительным усилением нейротрансмиттерной недостаточности и связанных с нею когнитивных нарушений. Возрастные изменения этой системы в значительной мере усугубляются при присоединении ассоциированных с возрастом заболеваний, таких как АГ и нейродегенеративный процесс. Вопрос о роли нейромедиаторов в патогенезе когнитивной дисфункции имеет большое значение с практической точки зрения, так как выявление нейрхимического субстрата когнитивных расстройств открывает новые возможности для фармакологической коррекции данных нарушений. Нейротрансмиттеры – химические передатчики сигналов нейронов, их разделяют на нейромедиаторы и нейромодуляторы. Первые прямо передают нервные импульсы, вторые модифицируют действие медиаторов. Нейротрансмиттеры выделяются в синапс, взаимодействуют со своими специфическими рецепторами и меняют функции постсинаптической клетки. Главные медиаторы головного мозга – возбуждающие (глутамат, аспартат) и ингибирующие (ГАМК, глицин) аминокислоты, соотношение их концентраций

и активности в основном определяет функциональное состояние большинства нейронов. Нейромодуляторы обычно действуют более локально, в определенных зонах мозга и создают дополнительные вариации, обогащающие спектр физиологического состояния нейронов. Эти функции выполняют «классические» нейромедиаторы и специализированные нейромодуляторы (аденозин, катехоламины, индоллилалкиламины, нейростероиды). Исследования последних лет показывают, что состояние когнитивных функций больных с самыми различными формами патологии связано с функцией нейромедиаторных систем.

Нейромедиаторы – химические БАВ, посредством которых осуществляется передача электрического импульса с нервной клетки через синаптическое пространство между нейронами. Нервный импульс, поступающий в пресинаптическое окончание, вызывает высвобождение в синаптическую щель медиатора. Молекулы реагируют со специфическими рецепторными белками клеточной мем-

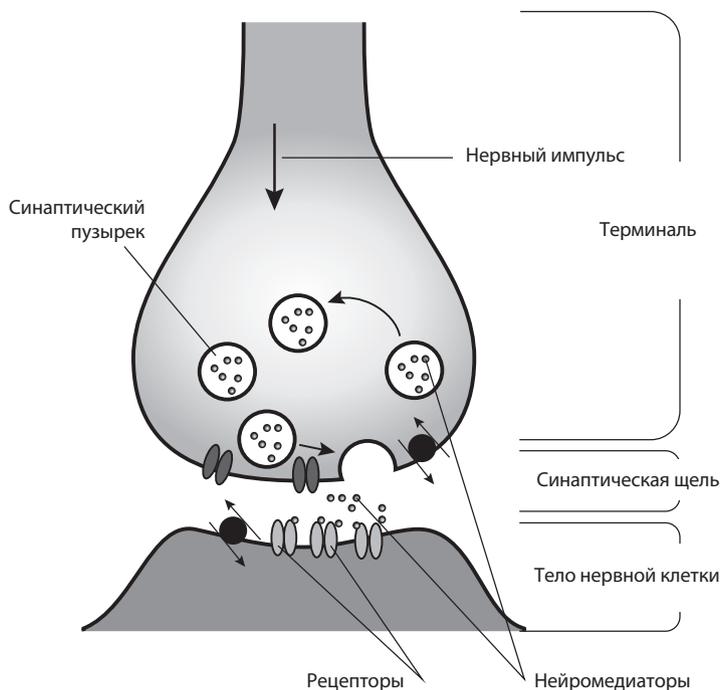


Рис. 18. Механизм действия нейромедиаторов.

Таблица 12

Основные церебральные нейротрансмиттерные системы

Нейромедиатор	Локализация	Функции	
Дофамин	Черная субстанция, покрывка моста	Переключение когнитивных программ, воспроизведение информации	Когнитивная инертность, персеверации, нарушение воспроизведения
Ацетилхолин	Базальное ядро Мейнерта, педункулярные ядра моста	Устойчивость внимания, долговременное запоминание	Отвлекаемость, импульсивность поведения, нарушение запоминания
Норадреналин	Голубое пятно	Концентрация внимания	Снижение умственной работоспособности
Серотонин	Дорсальное ядро шва	+ эмоции	Снижение фона настроения

браны, инициируя цепь биохимических реакций, вызывающих изменение трансмембранного тока ионов, что приводит к деполяризации мембраны и возникновению потенциала действия (рис. 18).

Вышеизложенные представления носят упрощенный и схематичный характер. В действительности нейрхимические основы когнитивных функций на сегодняшний день еще недостаточно изучены.

Среди нейромедиаторов выделяют три группы веществ, сходных по химическому строению: аминокислоты, пептиды, моноамины (в том числе катехоламины) (табл. 12).

На сегодняшний день установлено, что одним из наиболее важных медиаторов для когнитивных процессов является ацетилхолин. Недостаточность ацетилхолиновой трансмиссии отмечается при когнитивных расстройствах различного происхождения, в том числе при хронической ишемии головного мозга, БА, деменции с тельцами Леви, сосудистой деменции, БП и многих других заболеваниях. Считается, что психофизиологическая роль ацетилхолина заключается в обеспечении устойчивости внимания, а ацетилхолинергическая недостаточность приводит к повышенной отвлекаемости и быстрой утрате полученной информации.

Дофамин также играет немаловажную роль в обеспечении когнитивной деятельности. Показано, что активация дофаминергической передачи необходима в процессе переключения внимания человека

с одного этапа когнитивной деятельности на следующий. Таким образом, недостаточность дофаминергической медиации приводит к повышенной инертности больного, сопровождается замедленностью когнитивных процессов и персеверациями.

Роль норадреналина в обеспечении когнитивных функций заключается в поддержании состояния активного бодрствования. Предполагается, что с увеличением активности норадренергической системы связано лучшее запоминание эмоционально окрашенных событий по сравнению с эмоционально нейтральными.

Кроме вышеперечисленных, в формировании когнитивных функций как в норме, так при патологических состояниях важную роль играют и другие нейромедиаторы. Наиболее известные из них: аминокислоты (ГАМК, глицин, глутаминовая кислота), другие моноамины (гистамин), пептиды (вазоактивный интестинальный пептид), глутамат, таурин.

Когнитивные расстройства затрагивают норадренергическую, дофаминергическую, ацетилхолинергическую, серотонинергическую, глутаматергическую и другие системы. Предполагают, что развитие ацетилхолинергической недостаточности является относительно поздним событием в патогенезе когнитивных расстройств, а менее тяжелые нарушения в большей степени обусловлены дисфункцией со стороны других нейротрансмиттерных систем – дофаминергической и норадренергической. В отличие от дофаминергической системы, число норадренергических нейронов голубого пятна с возрастом не уменьшается. Однако активность норадренергических нейронов у пожилых лиц значительно снижена по сравнению с лицами более молодого возраста.

3.2. Норадренергическая и серотонинергическая системы

Норадренергическая система оказывает регулирующее влияние на обработку сенсорных стимулов в ассоциативных зонах височно-теменно-затылочной коры, а также на процессы памяти. Хорошо известно, что эмоционально окрашенная информация запоминается значительно лучше, чем эмоционально индифферентная. В основе этого явления лежит значительное повышение активности норадренергической системы во время эмоционального переживания, что