

Когнитивные нарушения на фоне хронической ишемии мозга. Фокус на энергетический обмен

По материалам Симпозиума «Диагнозы-заблуждения в неврологии» в рамках конференции 6-е Штульмановские чтения «Неврология в ошибках и заблуждениях: от истоков к современности» (29–30 ноября 2022 г., Москва)

Спикер — Федорова Наталия Владимировна,

д-р мед. наук, профессор кафедры неврологии с курсом мануальной терапии
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Тема доклада — Хроническая ишемия мозга

В статье освещаются вопросы патогенеза и фармакотерапевтической коррекции дисциркуляторной энцефалопатии. Особое внимание уделено роли митохондриальной дисфункции в развитии этой патологии, отмечена эффективность препарата идебенон у пациентов с когнитивным снижением на фоне хронической ишемии мозга.

Ключевые слова: когнитивные нарушения, хроническая ишемия мозга, энергетический обмен, идебенон.

Cognitive impairment against the background of chronic cerebral ischemia. Focus on energy exchange

Based on the materials of the Symposium "Diagnoses-delusions in neurology" within the framework of the conference 6th Shtulman Readings "Neurology in errors and delusions: from the origins to the present" (November 29–30, 2022, Moscow)

Speaker — Natalia Fedorova,

Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Neurology with a course of Manual Therapy
FGBOU DPO RMANPO of the Ministry of Health of Russia, 125993, Moscow, Barricadnaya str., 2/1, p. 1

Abstract. The article highlights the issues of pathogenesis and pharmacotherapeutic correction of dyscirculatory encephalopathy. Special attention is paid to the role of mitochondrial dysfunction in the development of this pathology, the effectiveness of the drug idebenone in patients with cognitive decline against the background of chronic cerebral ischemia is noted.

Keywords: cognitive impairment, chronic cerebral ischemia, energy metabolism, idebenone.

«Когнитивные нарушения — ядро клинической картины дисциркуляторной энцефалопатии»

Олег Семенович Левин, профессор

Весь отечественный неврологический мир делится на две группы, которые предпочитают различные определения для описания одной формы цереброваскулярной патологии. Одна группа неврологов использует термин «хроническая ишемия мозга» и защищает именно эту формулировку, а другая настаивает на корректности термина «дисциркуля-

торная энцефалопатия» (ДЭП), который был предложен Максудовым Г.А. и Коганом В.М. более 50 лет назад [1]. На сегодняшний день клинический термин ДЭП сосуществует с патофизиологическим термином «хроническая ишемия мозга» практически на равных правах, хотя дискуссия об их правомерности продолжается.

Дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭП) — хроническая прогрессирующая форма цереброваскулярной патологии, связанная с многоочаговым или диффузным поражением головного мозга и проявляющаяся комплексом неврологических и нейропсихологических расстройств [2–4].

Эпидемиология ДЭП

По данным западных авторов, умеренные и выраженные когнитивные нарушения цереброваскулярной природы, которые могут служить эквивалентом ДЭП, выявляются у 16,5 % лиц старше 60 лет [5, 7]. По данным аутопсии, те или иные сосудистые изменения, чаще всего микроваскулярной природы, обнаруживаются примерно у трети пожилых лиц, что может соответствовать реальной распространенности ДЭП в этой возрастной группе [6]. Когнитивные нарушения могут встречаться и в более молодом возрасте — на фоне цереброваскулярных заболеваний, как следствие артериальной гипертензии, метаболического синдрома, сахарного диабета [8].

Патогенез ДЭП

Патогенез ДЭП в схематичном виде представлен на рисунках 1 и 2.

Важную роль в развитии ДЭП играет нарушение функционирования нейроваскулярных единиц, объединяющих в единую функциональную систему нейроны, астроциты и клетки мелких сосудов. Благодаря сопряжению их активности реализуется феномен функциональной гиперемии:

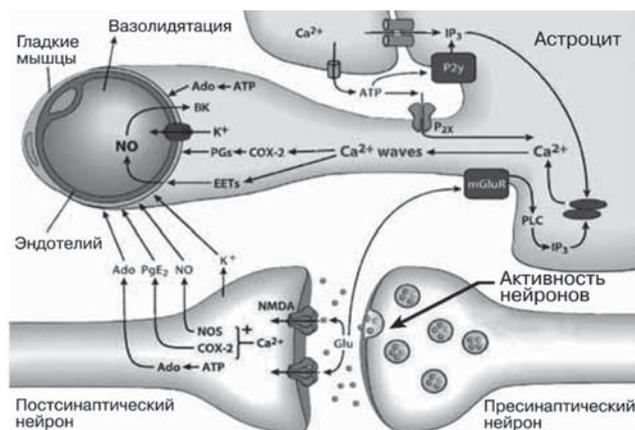


Рисунок 2. Схема нейроваскулярной единицы [9]

увеличение перфузии активированного участка мозга. Этот процесс опосредован целым рядом вазоактивных ионов (прежде всего калия и кальция), метаболическими факторами (оксидом углерода, гипоксией, лактатом, аденозином и особенно оксидом азота), нейромедиаторами (глутаматом, дофамином, ацетилхолином). Нарушение функционирования нейроваскулярных единиц приводит к расстройству механизмов ауторегуляции мозгового кровообращения и нарушению целостности гематоэнцефалического барьера [9]. Одним из важнейших звеньев этого процесса является эндотелиальная дисфункция на уровне малых церебральных сосудов, вызывающая снижение их реактивности и, соответственно, дефицит перфузии активных участков мозга, а также снижающая эффективность традиционных вазоактивных средств [10, 11].

Показано, что артериальная гипертензия, являющаяся одним из основных факторов развития ДЭП, не только изменяет структуру церебральных сосудов, вызывая гипертрофию и ремоделирование сосудистой стенки, способствует развитию атеросклероза крупных сосудов и липогиалиноза мелких сосудов, но и может блокировать феномен функциональной гиперемии. Это сопровождается снижением прироста перфузии в теменной коре и таламусе при выполнении когнитивных тестов, что коррелирует с ухудшением их результатов.

Повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера сопровождается экстравазацией компонентов плазмы, как непосредственно в артериальную стенку (что

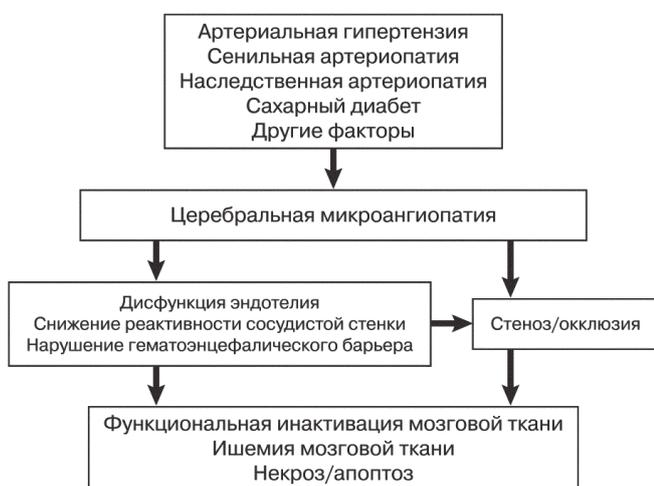


Рисунок 1. Патогенез дисциркуляторной энцефалопатии [8]

способствует ее утолщению и дезинтеграции), так и в прилегающие области мозга с развитием периваскулярного отека (что может быть одним из механизмов поражения белого вещества), а также процессами асептического воспаления. В белом веществе появляются обширные зоны неполных инфарктов с демиелинизацией, утратой олигодендроцитов и аксонов [2, 12]. Основной тренд патоморфологических изменений при ДЭП заключается в последовательном поражении сосудистой стенки, периваскулярного пространства и далее вещества головного мозга.

В виду более неблагоприятных условий кровоснабжения, подкорковое и перивентрикулярное белое вещество полушарий головного мозга при ДЭП может страдать в большей степени, чем серое вещество мозга. Соответственно, наиболее универсальный механизм развития симптомов ДЭП — разобщение корковых (прежде всего, лобных) и подкорковых структур за счет повреждения проводящих путей в белом веществе мозга. Возникающая при этом дисфункция параллельных лобно-подкорковых кругов, которые обеспечивают как двигательные, так и психические функции, может быть непосредственной причиной основных клинических проявлений ДЭП [13, 14]. Необходимо отметить, что поражение мелких мозговых сосудов, чаще всего лежащее в основе ДЭП, может приводить не только к ишемическому, но и к геморрагическому поражению вещества мозга [15].

Роль митохондриальной дисфункции в развитии ДЭП

В последние годы особое внимание в патогенезе нейродегенераций уделяется митохондриальной дисфункции, которая сопровождается нарушением биоэнергетики клеток мозга с индукцией их запрограммированной гибели.

В 60-х годах английский биолог Питер Митчел выдвинул теорию функции митохондрий, которая объяснила, как протекают в клетке энергетические процессы [16]. Согласно этой теории, при переработке питательных веществ восстановленные эквиваленты окисляются комплексами дыхательной цепи, выводя протоны в межмембранное пространство митохондрий. Этот процесс приводит к формированию разницы потенциалов и pH на внутренней мембране

митохондрий. Энергия, формируемая за счет этого электрохимического градиента, используется для синтеза АТФ при помощи FOF1-АТФ-синтетазы и движущей силы протонов [16, 17].

Высокие энергетические потребности мозга поддерживаются непрерывным поступлением глюкозы и кислорода из кровяного русла. Метаболизм глюкозы приводит к продукции АТФ через окислительно-восстановительные процессы в митохондриях [18, 19]. Процессы, протекающие в митохондриях, высоко чувствительны к малейшим нарушениям физиологического и функционального равновесия в клетке [20]. Низкий потенциал мембраны митохондрий ассоциируется со снижением производства АТФ и супероксидов и появлением сигналов для удаления митохондрий путем митофагии [21]. В то же время, даже при незначительном увеличении мембранного потенциала этих органелл, синтез АТФ значительно повышается [22].

Терапия когнитивных нарушений на фоне ДЭП: фокус на энергетический обмен

В 2020 г. Общероссийской общественной организацией «Российская ассоциация геронтологов и гериатров» и Общественной организацией «Российское общество психиатров» были разработаны и утверждены Клинические рекомендации «Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста», в которые был включен митохондриотропный препарат идебенон с доказанной клинической эффективностью при сосудистых когнитивных нарушениях [22]. Показано, что на фоне приема идебенона улучшается качество памяти, повышается концентрация внимания, стабилизируется речевая и зрительно-пространственная функция.

Идебенон — усовершенствованный структурный аналог коэнзима Q10, который оказывает положительное влияние на активность дыхательной цепи и способствует увеличению продукции АТФ, что подтверждается современными методами нейровизуализации. Кроме того, согласно экспериментальным данным, препарат обладает антиоксидантным и нейротрофическим действием [24]. В отличие от самого коэнзима 10 (убихинона), идебенон менее гидрофобен и обладает меньшим раз-

мером молекулы, что обеспечивает его проникновение через гематоэнцефалический барьер. Идебенон — единственный из применяемых митохондриотропных препаратов, способность которого улучшать когнитивные функции показана в контролируемых исследованиях [80].

В РФ препарат разрешен к применению в лечении когнитивных и поведенческих нарушений на фоне цереброваскулярной недостаточности и возрастных инволюционных изменений головного мозга. Он назначается по 30 мг 3 раза в день длительными курсами.

Литература

1. Шмидт Е.В. (ред.). Сосудистые заболевания нервной системы. М.: Медицина, 1975. – 663 с.
2. Верещагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертонии. М.: Медицина, 1997. - 287 с.
3. Штульман Д.Р., Левин О.С. Неврология. Справочник практического врача. М.: Медпресс-информ, 2008. –6-е изд. - 1080 с.
4. Яхно Н.Н., Дамулин И.В., Захаров В.В. Дисциркуляторная энцефалопатия. М., 2000. –32 с.
5. Bowler J.V., Hachinski V. The concept of vascular cognitive impairment. //In T.Erkinjuntti, S.Gauthier (eds). Vascular cognitive impairment. Martin Dunitz, 2002. P.9-26.
6. Rockwood K., Wentzel C., Hachinski V. et al. Prevalence and outcomes of vascular cognitive impairment. // Neurology, 2000. –V.54. –P.447-451.
7. Roman G.C., Erkinjuntti T., Wallin A. et al. Subcortical ischemic vascular dementia. // Lancet Neurology, 2002. –V.1. – P.426-436.
8. Левин О.С. Дисциркуляторная энцефалопатия: анахронизм или клиническая реальность? Журнал «Современная терапия в психиатрии и неврологии», № 3, 2012, 40-46.
9. Benarroch E. Neurovascular unit dysfunction: // Neurology 2007;68;1730-1732.
10. Левин О.С., Юнищенко Н.А. Диагностика и лечение когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии. // Consilium medicum, 2007. –N8. – С. 47-53.
11. Girouard H., Iadecola C. Neurovascular coupling in the normal brain and in hypertension. Stroke and Alzheimer disease. // J.Appl.Physiol., 2006. –V.100. –P.328-335.
12. Farrall A.J., Wardlaw J.M. Blood–brain barrier: Ageing and microvascular disease – systematic review and meta-analysis. // Neurobiology of Aging, 2009. –V. 30. –P. 337–352.
13. Дамулин И.В. Сосудистая деменция. // Неврол. журн., 1999,-N4. –С.4-11.
14. Левин О.С., Дамулин И.В. Диффузные изменения белого вещества и проблема сосудистой деменции // Достижения в нейрогерiatrics. Под ред. Н.Н.Яхно, И.В.Дамулина. М., ММА, 1995. - С.189-228.
15. Pantoni L., Poggesi A., Inzitari D. The relation between white matter lesions and cognition. // Curr. opin.Neurol., 2007. –V.20. –P.390-397.
16. Mitchell P. Chemiosmotic Coupling In Oxidative And Photosynthetic Phosphorylation. Biological Reviews. 1966;41(3):445-501.
17. Tedeschi H. The Mitochondrial Membrane Potential. Biological Reviews. 1980;55(2):171-206.
18. Hyder F., Patel A.B., Gjedde A., Rothman D.L., Behar K.L., Shulman R.G. Neuronal–Glial Glucose Oxidation and Glutamatergic–GABAergic Function. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. 2006;26(7):865-877.
19. Hyder F., Rothman D.L., Bennett M.R. Cortical energy demands of signaling and nonsignaling components in brain are conserved across mammalian species and activity levels. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2013;110(9):3549-3554.
20. Aryaman J., Hoitzing H., Burgstaller J.P., Johnston I.G., Jones N.S. Mitochondrial heterogeneity, metabolic scaling and cell death. Bio Essays. 2017;39(7):1700001.
21. Sun J., Zhu H., Wang X., Gao Q., Li Z., Huang H. CoQ10 ameliorates mitochondrial dysfunction in diabetic nephropathy through mitophagy. Journal of Endocrinology. 2019:445-465.
22. Kawamata H., Starkov A.A., Manfredi G., Chinopoulos C. A kinetic assay of mitochondrial ADP–ATP exchange rate in permeabilized cells. Analytical Biochemistry. 2010;407(1):52-57.
23. Клинические рекомендации «Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста», 2020.
24. Иллариошкин, С.Н. Алгоритм диагностики митохондриальных энцефалопатий. Нервные болезни.2007;3:23-27.