УДК: 616.12-008.46-036.12:616.8-009:615

СОСУДИСТЫЙ КОГНИТИВНЫЙ ДЕФИЦИТ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ: СТРУКТУРА НАРУШЕНИЙ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ НЕЙРОПРОТЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ

Жалолова Д.Р., Ким О.В.
Ташкентский государственный медицинский университет, кафедра неврологии, детской неврологии и медицинской генетики, г. Ташкент, Республика Узбекистан
https://doi.org/10.5281/zenodo.20047744

Аннотация

Цель исследования: изучить структуру неврологических и когнитивных нарушений у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и оценить эффективность включения цитиколина в комплексную терапию.

Материалы и методы: обследовано 70 пациентов с ХСН II–III ФК (NYHA) и признаками хронической ишемии мозга, разделённых на две сопоставимые группы по 35 человек. Контрольная группа получала стандартную терапию, основная — стандартную терапию в сочетании с цитиколином (Нейроцитин) по 100 мл внутривенно капельно курсом 10 дней. Когнитивный статус оценивали по шкалам MoCA и MMSE до и после курса лечения.

Результаты: у всех пациентов исходно выявлен когнитивный дефицит сосудистого типа с преобладанием нарушений внимания и исполнительных функций. В основной группе после лечения средний балл MoCA увеличился с 21,8 ± 2,6 до 25,2 ± 2,1 ($p<0,01$), MMSE — с 25,0 ± 1,9 до 27,4 ± 1,6 ($p<0,01$); прирост существенно превышал показатели контрольной группы (+0,9 балла MoCA, +0,7 балла MMSE; $p<0,05$). Клинически значимое улучшение (Δ MoCA ≥ 2 балла) зафиксировано у 68,6% пациентов основной группы против 25,7% в контрольной ($p<0,01$). Терапия цитиколином характеризовалась благоприятным профилем безопасности.

Заключение: у пациентов с ХСН формируется устойчивый сосудистый когнитивный дефицит, плохо поддающийся коррекции одной лишь базисной терапией. Включение цитиколина обеспечивает достоверное улучшение когнитивных функций при хорошей переносимости и обосновывает целесообразность нейропротективной терапии в рамках междисциплинарного ведения этих пациентов.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, когнитивные нарушения, хроническая ишемия мозга, цитиколин, нейропротекция, MoCA, MMSE.

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остаётся одной из ведущих причин заболеваемости, инвалидизации и смертности в мире и затрагивает, по данным ВОЗ, более 26 миллионов человек [1, 2]. На современном этапе ХСН рассматривается не только как кардиологическая, но и как мультисистемная патология, при которой закономерно вовлекается центральная нервная система [3, 4].

Основным механизмом церебральных нарушений при ХСН является хроническая церебральная гипоперфузия, обусловленная снижением сердечного выброса, дисфункцией ауторегуляции мозгового кровотока и эндотелиальной дисфункцией [5, 6]. Длительное стойкое снижение перфузии приводит к диффузному поражению белого вещества, микроангиопатии, нарушению проницаемости гематоэнцефалического барьера и активации нейровоспаления [7, 8]. Клинически это проявляется когнитивными нарушениями, которые выявляются у 30–60% пациентов с ХСН и затрагивают преимущественно внимание, исполнительные функции и скорость обработки информации — профиль, типичный для поражения лобно-подкорковых нейрональных сетей [9, 10].

Когнитивный дефицит при ХСН ассоциирован с повышенным риском повторных госпитализаций, снижением приверженности к лечению и ухудшением прогноза [11]. При этом стандартная терапия ХСН, направленная на коррекцию гемодинамики и нейрогуморальной активации, оказывает ограниченное влияние на когнитивные функции [12]. Это определяет интерес к нейропротективным препаратам, в частности цитиколину, обладающему мембраностабилизирующим, нейрометаболическим и нейропластическим эффектами [13, 14]. Однако данных об эффективности цитиколина именно у пациентов с ХСН и сопутствующей хронической ишемией мозга по-прежнему недостаточно.

Цель исследования — изучить структуру неврологических и когнитивных нарушений у пациентов с ХСН и оценить эффективность цитиколина в их коррекции.

Материалы и методы

Исследование проведено на базе Центральной клинической больницы АО «Узбекистон темир йуллари». Дизайн — проспективное сравнительное наблюдение.

В исследование включено 70 пациентов с ХСН II–III функционального класса (NYHA) и клиническими признаками хронической ишемии мозга. Критерии включения: подтверждённая клинически и инструментально ХСН, возраст старше 18 лет, жалобы на снижение когнитивных функций, наличие когнитивных нарушений по данным нейропсихологического тестирования, стабильное течение заболевания, информированное согласие. Критерии исключения: острые нарушения мозгового кровообращения в течение предшествующих 6 месяцев, нейродегенеративные заболевания, тяжёлые психические расстройства, декомпенсированная ХСН, тяжёлая сопутствующая соматическая патология, способная самостоятельно влиять на когнитивный статус.

Пациенты были распределены на две сопоставимые группы по 35 человек. Контрольная группа получала стандартную терапию ХСН в соответствии с действующими клиническими рекомендациями. Основная группа дополнительно получала цитиколин (Нейроцитин) в дозе 100 мл внутривенно капельно курсом 10 дней.

Обследование включало клинико-неврологический осмотр, оценку функционального класса ХСН по NYHA, нейропсихологическое тестирование с использованием Монреальской шкалы когнитивных функций (MoCA) и Краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE), лабораторные и инструментальные исследования. Оценка проводилась дважды — до начала лечения и после завершения курса. В качестве конечных точек рассматривались изменения суммарного балла MoCA и MMSE, динамика отдельных когнитивных доменов и неврологической симптоматики, а также частота нежелательных явлений.

Статистическая обработка проводилась с использованием стандартных параметрических методов. Количественные показатели представлены как M ± SD, качественные — в абсолютных значениях и процентах. Различия считались статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты

Исходная характеристика групп

Группы были сопоставимы по возрасту, полу, длительности ХСН и спектру сопутствующей патологии (p>0,05 по всем показателям). Средний возраст в контрольной группе составил 57,2 ± 6,8 года, в основной — 58,8 ± 7,1 года. Средняя длительность ХСН — 4,8 ± 2,2 и 5,3 ± 2,4 года соответственно. В обеих группах преобладали пациенты с артериальной гипертензией (74,3%) и ишемической болезнью сердца (67,1%). По функциональному классу ХСН распределение было сопоставимым: II ФК — у 32 (45,7%) пациентов, III ФК — у 38 (54,3%).

При неврологическом обследовании у большинства пациентов выявлялись признаки хронической ишемии мозга диффузного характера. Структура и частота неврологических синдромов представлены в таблице 1.

Таблица 1. Частота неврологических синдромов у обследованных пациентов

Синдром	Контрольная группа (n=35)	Основная группа (n=35)	p
Вестибуло-атактический	22 (62,9%)	24 (68,6%)	>0,05
Пирамидный (умеренный)	15 (42,9%)	17 (48,6%)	>0,05
Астенический	26 (74,3%)	28 (80,0%)	>0,05
Когнитивный	35 (100%)	35 (100%)	—

Когнитивный синдром выявлялся у всех 100% обследованных пациентов. По данным шкал MoCA и MMSE средние исходные показатели в обеих группах находились в диапазоне лёгких когнитивных нарушений и достоверно не различались: MoCA — 22,1 ± 2,4 и 21,8 ± 2,6; MMSE — 25,3 ± 1,8 и 25,0 ± 1,9 (p>0,05). Структурно дефицит проявлялся преимущественно нарушением внимания, исполнительных функций и снижением скорости психических процессов; мнестические нарушения чаще носили вторичный характер и уменьшались при подсказке.

Динамика когнитивных показателей на фоне терапии

После завершения курса лечения в контрольной группе отмечена незначительная положительная динамика, не достигшая статистической значимости. В основной группе, получавшей цитиколин, прирост когнитивных показателей был достоверным и существенно превосходил таковой в контроле (таблица 2).

Таблица 2. Динамика показателей MoCA и MMSE на фоне терапии

Показатель	Контрольная группа	Основная группа	p (между группами)
MoCA до лечения	22,1 ± 2,4	21,8 ± 2,6	>0,05
MoCA после лечения	23,0 ± 2,3	25,2 ± 2,1	<0,05
Δ MoCA	+0,9 ± 1,1	+3,4 ± 1,3	<0,05
MMSE до лечения	25,3 ± 1,8	25,0 ± 1,9	>0,05
MMSE после лечения	26,0 ± 1,7	27,4 ± 1,6	<0,05

Показатель	Контрольная группа	Основная группа	p (между группами)
Δ MMSE	+0,7 ± 0,9	+2,4 ± 1,1	<0,05

В основной группе изменение балла по сравнению с исходным уровнем было статистически значимым как для MoCA (p<0,01), так и для MMSE (p<0,01). Клинически значимое улучшение, определённое как прирост MoCA на 2 балла и более, зафиксировано у 24 (68,6%) пациентов основной группы против 9 (25,7%) в контрольной (p<0,01).

Анализ когнитивных доменов показал, что наибольшая динамика в основной группе достигнута в сферах внимания и исполнительных функций: пациенты демонстрировали улучшение концентрации, сокращение времени выполнения тестовых заданий и более уверенное следование инструкциям. Улучшение мнестических функций было менее выраженным и преимущественно опосредованным — через улучшение процессов внимания и кодирования информации.

Безопасность и переносимость терапии

Терапия цитиколином характеризовалась благоприятным профилем переносимости. Нежелательные явления носили слабовыраженный и транзиторный характер, не потребовали отмены препарата ни в одном случае (таблица 3). Гемодинамические показатели — артериальное давление, частота сердечных сокращений — оставались стабильными на протяжении всего курса. Признаков клинически значимого взаимодействия с препаратами базисной терапии ХСН не выявлено.

Таблица 3. Нежелательные явления при применении цитиколина (n=35)

Нежелательное явление	Количество пациентов	%
Головная боль	3	8,6%
Тошнота	2	5,7%
Ощущение жара	2	5,7%
Не отмечались	28	80,0%

Обсуждение

Полученные данные подтверждают высокую распространённость когнитивного дефицита сосудистого типа у пациентов с ХСН: нарушения по шкалам MoCA и MMSE выявлены у 100% обследованных, при том что выборка формировалась по кардиологическим, а не неврологическим критериям. Это соответствует современным представлениям о ХСН как мультисистемном заболевании с закономерным вовлечением головного мозга и согласуется с данными литературы [9, 10, 15].

Структура когнитивных нарушений — преимущественное страдание внимания и исполнительных функций при относительно сохранной первичной памяти — типична для поражения лобно-подкорковых нейрональных сетей и отражает диффузный характер церебрального поражения при хронической гипоперфузии. Отсутствие жёсткой корреляции между тяжестью кардиальной патологии и выраженностью когнитивного дефицита, отмеченное в нашей выборке, указывает на роль индивидуальных факторов —

когнитивного резерва, степени поражения белого вещества, выраженности микроангиопатии — которые не укладываются в прямую зависимость от ФК NYHA.

Минимальная динамика когнитивных показателей на фоне одной лишь базисной терапии закономерна: коррекция гемодинамики не устраняет уже сформировавшийся структурный церебральный дефицит. Включение цитиколина обеспечило принципиально иную динамику — достоверный прирост по обеим шкалам с преимущественным улучшением именно в доменах внимания и исполнительных функций. Это согласуется с известными механизмами действия препарата: его влияние на холинергическую передачу, энергетический метаболизм нейронов и нейропластичность лобно-подкорковых структур направлено непосредственно на те системы, которые при ХСН страдают первыми [13, 14].

Существенно, что лучший ответ на терапию демонстрировали пациенты с менее длительным течением ХСН и менее выраженным исходным когнитивным дефицитом. Это аргумент в пользу раннего начала нейропротективной терапии — до формирования необратимых структурных изменений. Хороший профиль безопасности препарата, отсутствие клинически значимого взаимодействия с компонентами базисной терапии и стабильность гемодинамических показателей делают цитиколин обоснованным выбором именно у этой категории пациентов, где терапевтические возможности нередко ограничены коморбидностью и полипрагмазией.

Ограничениями исследования являются относительно небольшой размер выборки и краткий период наблюдения. Подтверждение полученных результатов на бóльших когортах с более длительным катамнезом представляется направлением дальнейших исследований.

Выводы

1. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью II–III ФК (NYHA) когнитивный дефицит сосудистого типа выявляется в 100% случаев и характеризуется преимущественным нарушением внимания и исполнительных функций.
2. Стандартная терапия ХСН оказывает ограниченное влияние на когнитивный статус: динамика по шкалам MoCA и MMSE в контрольной группе не достигла статистической значимости.
3. Включение цитиколина в комплексную терапию обеспечивает достоверное улучшение когнитивных функций (Δ MoCA +3,4 балла, Δ MMSE +2,4 балла; $p<0,01$), при этом клинически значимый ответ достигается у 68,6% пациентов против 25,7% в контрольной группе.
4. Терапия цитиколином характеризуется благоприятным профилем безопасности и хорошей переносимостью, что обосновывает её применение в рамках междисциплинарного ведения пациентов с ХСН и когнитивными нарушениями.

Список литературы

1. Арипова Н.У., Камилова У.К. Сурункали юрак етишмовчилигини даволашнинг замонавий усуллари // Тиббиёт ва соғлиқни сақлаш. — 2022. — № 1. — С. 33–39.
2. Умаров С.З., Юлдашева Д.М. Ўзбекистонда юрак-қон томир касалликлари эпидемиологияси // Ижтимоий гигиена ва соғлиқни сақлашни ташкил этиш. — 2021. — № 3. — С. 5–11.
3. Жалолов Б.Э., Усмонов Д.Р. Қариялик ёшидаги беморларда кардиоцеребрал синдром // Геронтология ва гериатрия. — 2021. — № 4. — С. 22–27.
4. Каримов М.Х., Норматов А.Б. Сурункали юрак касалликларида мия структуравий ўзгаришлари // Ўзбекистон тиббиёт ахборотномаси. — 2022. — № 2. — С. 56–62.

5. Холиқов А.А., Эргашев Н.Ш. Юрак чиқариш фракцияси камайган беморларда мия перфузияси // Кардиология муаммолари. — 2022. — № 2. — С. 48–54.
6. Ишанхўжаев Т.С. Юрак етишмовчилигида эндотелиал дисфункция ва нейровоспаление // Клиник тиббиёт. — 2020. — № 2. — С. 8–14.
7. Саидахмедов Б.Н., Ҳасанова М.Р. Сурункали ишемик мия касаллигида нейровоспаление механизмлари // Ўзбекистон неврологик журнали. — 2022. — № 1. — С. 9–15.
8. Тошпўлатов А.У. Юрак-қон томир касалликларида қон-мия тўсиғи функцияси // Патофизиология. — 2020. — № 4. — С. 17–23.
9. Абдуллаева Г.А., Юсупова Ш.Б. Сурункали юрак етишмовчилиги бўлган беморларда когнитив бузилишларни баҳолаш // Ўзбекистон тиббиёт журнали. — 2021. — № 3. — С. 45–50.
10. Набиев Ф.Х., Холмуродов О.Ю. Ўрта ёшли беморларда юрак етишмовчилиги ва когнитив функциялар // Кардиология муаммолари. — 2020. — № 3. — С. 41–46.
11. Арутюнов Г.П., Драгунов Д.О., Арутюнов А.Г. и др. Первое открытое исследование синдрома острой декомпенсации сердечной недостаточности и сопутствующих заболеваний в Российской Федерации // Журнал сердечная недостаточность. — 2015. — Т. 16, № 6. — С. 436–444.
12. Рашидова Д.А. Нейропротектив терапиянинг юрак-қон томир касалликларидаги аҳамияти // Фармакология ва клиника. — 2021. — № 2. — С. 30–35.
13. Мирзаев Ш.И., Тошматов Б.Р. Юрак-мия патологиясида цитиколин қўллашнинг самарадорлиги // Ўзбекистон тиббиёт журнали. — 2022. — № 4. — С. 71–77.
14. Secades J.J. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2016 update // Revista de Neurologia. — 2016. — Vol. 63, Suppl. 3. — P. S1–S73.
15. Cermakova P., Eriksdotter M., Lund L.H. et al. Heart failure and Alzheimer's disease // Journal of Internal Medicine. — 2015. — Vol. 277, № 4. — P. 406–425.