



Авторы:

Татьяна Максимовна Остроумова, врач-невролог, к.м.н., ассистент кафедры нервных болезней и нейрохирургии института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского



Ольга Дмитриевна Остроумова, врач-кардиолог, д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

ВАЖНОСТЬ ВЫЯВЛЕНИЯ И ДИАГНОСТИКИ ПРИЗНАКОВ ПОРАЖЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Артериальная гипертензия (АГ) является важной медицинской и социальной проблемой во всем мире. Заболевание часто называют «молчаливым убийцей» (англ. silent killer), поскольку у большинства пациентов довольно тяжело заподозрить самые ранние симптомы поражения

органов-мишеней, опосредованных АГ [1]. При этом у пациентов с уровнем систолического артериального давления (САД) > 130 мм рт. ст. в среднем возрасте риск развития деменции в пожилом возрасте увеличивается на 34% [2]. Согласно текущим клиническим рекомендациям [1] проявлениями поражения голов-

Таблица. Классификация когнитивных функций

Функция	Описание
Гнозис	Восприятие, способность создавать целостные образы (например, умение распознавать лица людей)
Праксис	Способность усваивать двигательные навыки (например, умение одеваться, держать ложку, причесывать волосы)
Речь	Понимание обращенной речи, способность выражать свои мысли словами
Память	Способность запечатлевать, сохранять и воспроизводить информацию
Социальный интеллект	Способность понимать и интерпретировать эмоции и поведение других людей
Внимание	Способность быстро реагировать на стимулы и поддерживать необходимый для выполнения работы уровень активности
Управляющие функции	Планирование, контроль, целеполагание

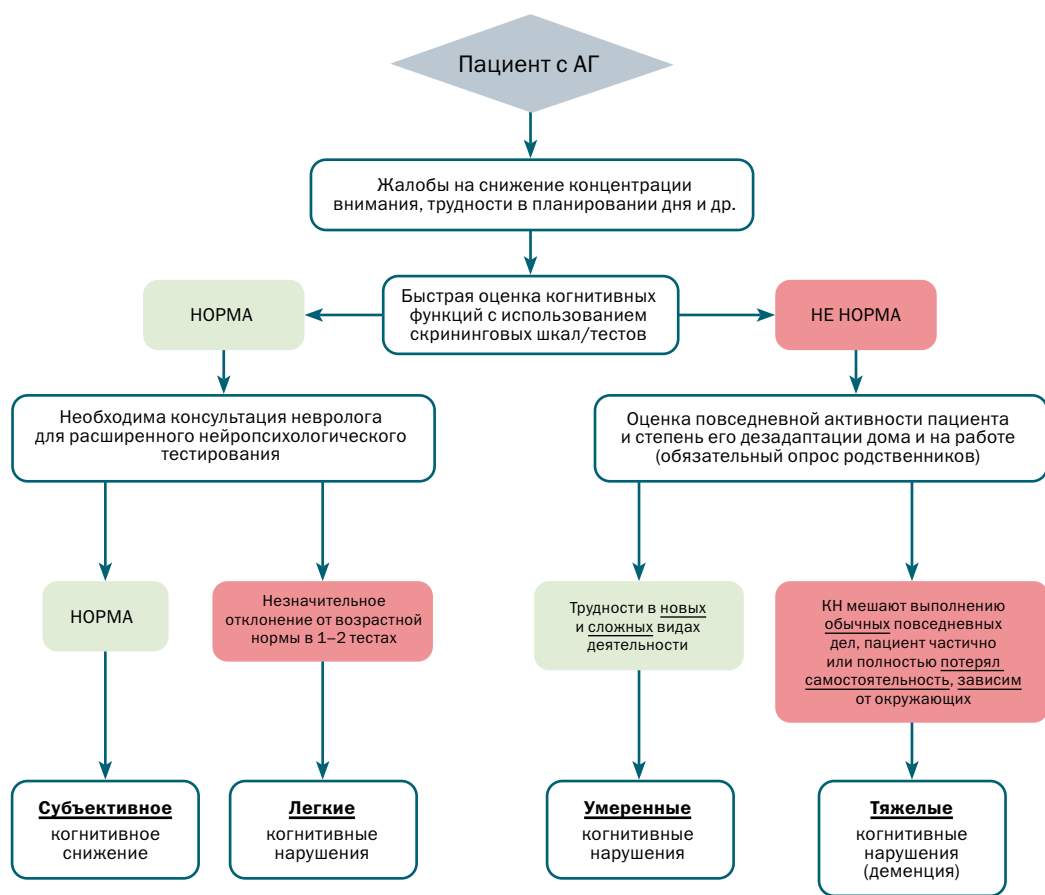


Рисунок. Алгоритм диагностики и классификация КН

ного мозга при АГ принято считать так называемые немые (бессимптомные) лакунарные инфаркты, гиперинтенсивные изменения белого вещества головного мозга и церебральные микрокровоизлияния, которые выявляет магнитно-резонансная томография (МРТ) [1]. Клиническим проявлением поражения головного мозга как органа-мишени АГ являются когнитивные нарушения (КН). В рекомендациях по лечению больных с АГ 2018 года [1] подчеркивается, что МРТ – достаточно дорогой метод обследования, что не позволяет применять его для рутинного скрининга. Однако нейровизуализация, то есть МРТ, необходима пациентам с клиническими признаками нарушений когнитивных функций (КФ) [1]. Следовательно, грамотное и своевременное выявление жалоб когнитивного характера, признаков КН и их коррекция у пациентов с АГ – крайне важная задача для врача любой специальности.

КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ АГ

Основные КФ суммированы в таблице 1. У пациентов с АГ чаще всего страдают так называемые управляющие функции (син. исполнительные, от англ. – *executive functions*) [3]. Под ними подразумевается достаточно большое количество познавательных процессов, которые необходимы для планирования и осуществления контроля над текущей деятельностью человека. Например, контроль реакций на определенный стимул: если вы на диете и вам хочется кусочек торта, вы можете (не всегда, но в большинстве случаев) подавить желание. Также к ним относят способность к переключению с одного вида деятельности на другой для достижения цели, навык планирования повседневной деятельности, когнитивную гибкость (способность к быстрой адаптации при меняющихся обстоятельствах) и др. [4]. Также довольно часто пациенты с АГ могут страдать от снижения концентрации

внимания, зрительно-пространственных дисгнозий (трудности при рисовании объемных изображений), замедленности при выполнении когнитивных задач. Память (например, имена и даты рождения детей) у пациентов с АГ обычно не нарушена, что отличает их от пациентов с болезнью Альцгеймера [5].

КН при АГ также можно оценить в зависимости от степени тяжести [6]. Алгоритм диагностики и классификация КН представлены на рисунке. К сожалению, не существует единой рекомендованной шкалы для оценки КФ у пациентов с АГ, поскольку проявления КН у них довольно многообразны. Для точной диагностики субъективных и легких КН будет необходима консультация невролога. Однако существуют скрининговые шкалы, например Монреальская шкала оценки когнитивного статуса (приложение 1) [7], которые достаточно быстро позволяют оценить наличие у пациента с АГ умеренных и тяжелых КН.


ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТА С АГ И КН

Основной метод лечения пациента с АГ и КН – достижение целевых уровней АД. В метаанализе 2020 г. выявлена способность антигипертензивной терапии уменьшать риск развития деменции и предотвращать прогрессирование

КН [8]. Есть данные, что при тяжелых КН применяют ингибиторы ацетилхолинэстеразы (донепезил, ривастигмин, галантамин) и блокатор глутаматных рецепторов (мемантин). Однако следует отметить, что эти препараты более эффективны при болезни Альцгеймера или ее сочетании с сосудистой деменцией [9]. В связи с этим особенно интересным представляется применение средств, способных влиять на механизмы повреждения белого вещества головного мозга. Наиболее эффективными при этом считаются препараты с мультимодальным механизмом действия, способные влиять на различные звенья патогенеза поражения головного мозга как органа-мишени АГ. Одно из таких средств – Мексидол® (2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат), состоящий из двух соединений: 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина и янтарной кислоты. За счет такого сочетания препарат хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер и оказывает нейропротекторное, противогипоксическое, ноотропное, антистрессорное и антиоксидантное действия, приводя к улучшению КФ, в том числе и у пациентов с АГ [9].

В приведенном ниже клиническом случае действие препарата Мексидол® рассмотрено более подробно.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

	<p>Кто Пациент Р., работает в банке</p>	<p>Возраст 56 лет</p>	<p><i>Жалуется на трудности концентрации внимания (вышел на работу после периода самоизоляции и стало сложно выдерживать полный рабочий день), появились трудности в переключаемости с одного вида деятельности на другой (когда приходится отвечать на телефонный звонок, пациенту после этого сложно вернуться к выполняемому делу), стало труднее планировать свой день и следовать данному плану (пациент может забыть о назначенной встрече, стало сложнее выполнять необходимые дела в течение дня)</i></p>
---	--	----------------------------------	---

С 54 лет у пациента диагностирована АГ II стадии, 2-й степени. Пациент регулярно принимает комбинацию блокатора рецепторов ангиотензина II и тиазидного диуретика, утром и вечером контролирует уровень АД. По результатам самоизмерения АД в течение последних 2 недель составляло 127/73 мм рт. ст.

Хронические заболевания помимо АГ пациент отрицает. При осмотре: рост – 170 см, вес – 72 кг, индекс массы тела – 24,6 (нормальный вес), окружность талии – 87 см. АД –

125/75 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) – 81 удар в минуту.

В неврологическом статусе: пациент в сознании, контактен, ориентирован в месте и времени. Менингеальные симптомы отсутствуют. Черепно-мозговая иннервация – без патологии. Выявляются рефлексы орального автоматизма: ладонно-подбородочный с двух сторон. Парезов нет, сухожильные рефлексы живые, S = D. Патологические рефлексы отсутствуют. Мышечный тонус не изменен. По-



ходка – без особенностей. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. В позе Ромберга устойчив, проба Ромберга отрицательная. Поверхностная и глубокая чувствительность не нарушены. Тазовые функции контролирует.

Оценка состояния когнитивных функций

Тест рисования часов (приложение 1): 10 баллов (норма), краткая шкала оценки психического статуса (приложение 2): 30 баллов (норма), Монреальская шкала оценки когнитивных функций (приложение 3): 28 баллов (норма). Нарушений праксиса, речи, памяти не выявлено. Единственным отклонением от возрастной нормы выявляется в тесте литеральных ассоциаций (пациенту за 1 минуту нужно было назвать как можно больше слов, начинающихся с буквы «С»): пациент назвал 6 слов (норма больше 11). Также отмечается замедленность при выполнении заданий (брадифрения).

Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS): часть I (оценка уровня тревоги) – 1 балл (норма), часть II (оценка уровня депрессии) – 0 баллов (норма).

Лабораторные методы исследования: общий анализ крови и общий анализ мочи, биохимический анализ крови – без патологии.

Электрокардиография: синусовый ритм, отклонение электрической оси сердца влево.

Эхокардиографическое исследование: незначительная концентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка. Глобальная систолическая функция левого желудочка сохранена (фракция выброса – 71%). Признаков легочной гипертензии не выявлено.

Дуплексное ультразвуковое исследование общих сонных артерий: утолщение комплекса интима-медиа левой сонной артерии. Неокклюзирующая атеросклеротическая бляшка в системе правой сонной артерии на экстракраниальном уровне (15%). Кровоток по каротидным артериям на экстракраниальном уровне сохранен. Гемодинамически значимых препятствий кровотоку по общим сонным артериям не обнаружено.

МРТ головного мозга: единичные гиперинтенсивные изменения белого вещества, лейкоареоз по типу «шапочек». Фазекас – 1.

Учитывая наличие у пациента жалоб на трудности концентрации внимания, планирования и переключаемости, отсутствие сопутствующих заболеваний, способных повлиять на со-

стояние КФ, наличие АГ II стадии, 2-й степени, наличие в неврологическом статусе рефлексов орального автоматизма (положительный ладонно-подбородочный рефлекс с двух сторон), отклонение от возрастной нормы лишь в тесте литеральных ассоциаций, наличие признаков поражения головного мозга как органа мишени АГ (Фазекас – 1), пациенту можно поставить диагноз: синдром легких когнитивных нарушений на фоне АГ 2-й ст., II ст.

Рекомендовано: продолжить прием антигипертензивной терапии, к лечению добавить Мексидол 500 мг/сут в/м в течение 14 дней, затем перейти на пероральный прием Мексидола Форте 250 по 250 мг 3 раза в сутки в течение 3 месяцев.

На повторном осмотре: пациент отмечает положительную динамику – улучшилось общее состояние, стало легче концентрироваться на работе, пропали проблемы с планированием своего дня.

При осмотре: АД – 120/70 мм рт. ст., ЧСС – 78 ударов в минуту.

В неврологическом статусе: симптомы отсутствуют. Черепно-мозговая иннервация – без патологии. Выявляются рефлексы орального автоматизма: ладонно-подбородочный с двух сторон. Парезов нет, сухожильные рефлексы живые, S = D. Патологические рефлексы отсутствуют. Мышечный тонус не изменен. Походка – без особенностей. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. В позе Ромберга устойчив, проба Ромберга отрицательная. Поверхностная и глубокая чувствительность не нарушены. Тазовые функции контролирует.

Оценка состояния когнитивных функций

Тест рисования часов (приложение 1): 10 баллов (норма), краткая шкала оценки психического статуса (приложение 2): 30 баллов (норма), Монреальская шкала оценки когнитивных функций (приложение 3): 28 баллов (норма). Нарушений праксиса, речи, памяти не выявлено. Отмечается положительная динамика в тесте литеральных ассоциаций: 15 слов (норма больше 11).

Рекомендовано: продолжить прием антигипертензивной терапии, ведение дневника АД, повторный курс последовательной терапии Мексидолом через полгода (сначала инъекции, с последующим переходом на таблетированную форму Мексидола Форте 250).

В описанном клиническом случае представлено улучшение КФ у пациента с АГ и легкими КН на фоне терапии Мексидолом (2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат). Учитывая, что КН у пациента не были связаны с эмоциональными расстройствами, отсутствие других заболеваний, кроме АГ, нормализацию состояния КФ на фоне стабильного уровня АД, наиболее вероятным представляется положительное влияние Мексидола.

У пациентов с АГ развивается эндотелиальная дисфункция, способная приводить к церебральной микроангиопатии и, соответственно, к ишемии, проявляющейся характерными повреждениями белого вещества головного мозга и КН [3]. Мексидол обладает множеством механизмов действия, которые оказывают положительное влияние на состояние КФ при АГ. Мексидол проявляет выраженную антиоксидантную и антигипоксическую активность. В экспериментальных исследованиях, на модели ишемии головного мозга, Мексидол подавлял перекисное окисление липидов, а также повышал экспрессию факторов, обеспечивающих адаптацию клеток к ишемическому стрессу и гипоксии. В исследованиях *in vitro* антиоксидантная активность Мексидола была выше, чем у других нейропротекторов [11]. Помимо этого, препарат обладает мембранопротекторным действием, снижает выраженность эндотелиальной дисфункции и способен активировать энергообмен в нейронах на фоне ишемии [10].

Улучшение состояния КФ у нашего пациента произошло на фоне последовательной терапии Мексидолом: сначала в течение 14 дней применялась инъекционная форма (фаза насыщения), затем пациент перешел на таблетированную форму препарата – Мексидол Форте 250 в течение 3 месяцев (фаза максимизации терапевтического эффекта). Подобная схема последовательной терапии Мексидолом позволяет максимально раскрыть терапевтический потенциал препарата в терапии КН. Так, в работе Ю. В. Абраменко [12] дана оценка эффективности и безопасности Мексидола у пациентов с диагнозом «Хроническая ишемия головного мозга» на фоне АГ и атеросклероза брахиоцефальных артерий (52 пациента, средний возраст – $65,1 \pm 1,1$ года, АГ – у 34,6% участников). На 74-й день приема Мексидола Форте 250 отмечалось статистически значимое улучшение среднего балла по Монреальской шкале оценки когнитивных функций, улучше-

ние зрительно-пространственных навыков – на 17%, беглости речи – на 21% и концентрации внимания – на 26%. При этом в группе приема Мексидола в меньшей дозировке состояние КФ по сравнению с исходным не изменилось. У пациентов с АГ и легкими КН курсовое последовательное назначение Мексидола также показало положительное влияние на КФ. В работе Е. В. Болотовой и соавт. [13], в которой сравнивалось состояние КФ у пациентов с АГ, получавших только антигипертензивную терапию ($n = 21$), и у пациентов, получавших антигипертензивные препараты и Мексидол ($n = 21$), число пациентов с отсутствием жалоб после курса лечения Мексидолом увеличилось в 3 раза. У 55% отмечалось улучшение памяти, а у 55% – улучшение концентрации внимания. Кроме того, отмечалось статистически значимое увеличение среднего балла по КШОПС и МоСА, по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,001$).

Особенно важным в терапии КН у пациента с АГ является безопасность применяемого препарата и отсутствие нежелательных межлекарственных взаимодействий с антигипертензивными препаратами. Имеются данные о хорошей переносимости и отсутствии побочных эффектов на фоне применения Мексидола с большим количеством наиболее часто используемых лекарственных средств, включая антитромботическую, гиполипидемическую, сахароснижающую и антигипертензивную терапию [14].

Приведенный пример – яркая иллюстрация положительного влияния Мексидола на когнитивные функции. Особенностью данного клинического случая является относительно молодой возраст пациента, небольшая длительность АГ, тем не менее у него уже имелись признаки поражения головного мозга: КН и изменения на МРТ. Особенно важным является тот факт, что КН имелись даже на фоне достижения целевых уровней артериального давления и хорошей приверженности пациента к лечению, что потребовало их коррекции с помощью специального препарата. Нами был выбран Мексидол, референтный (оригинальный) препарат, в связи с наличием обширной доказательной базы, продемонстрировавшей его эффективность в коррекции КН у пациентов с АГ, его мультимодальным действием и отсутствием нежелательных межлекарственных взаимодействий с антигипертензивными средствами.



ТЕСТ РИСОВАНИЯ ЧАСОВ

Приложение 1

1. Больному дают лист нелинованной бумаги.
2. Врач дает инструкцию: «Нарисуйте, пожалуйста, круглые часы и циферблат со всеми цифрами. Добавьте стрелки так, чтобы часы показывали время – без пятнадцати два».

Результат теста оценивается по 10-балльной шкале:

- 10 баллов – норма, нарисован круг, цифры в правильных местах, стрелки показывают заданное время;
- 9 баллов – незначительные неточности расположения стрелок;
- 8 баллов – ошибки в расположении стрелок более заметны (одна из стрелок отклоняется больше чем на час);
- 7 баллов – обе стрелки показывают неправильное время;
- 6 баллов – стрелки не показывают время (время обведено кружком);
- 5 баллов – неправильное расположение чисел на циферблате (цифры следуют в обратном порядке, то есть против часовой стрелки, либо расстояние между ними неодинаковое);
- 4 балла – утрачена целостность часов, часть чисел отсутствует или расположена вне круга;
- 3 балла – циферблат и числа более не связаны друг с другом;
- 2 балла – пациент предпринимает попытки выполнить задание, но безуспешно;
- 1 балл – пациент не делает попытки выполнить инструкцию врача.

**Если результат менее 9 баллов,
следует говорить о наличии выраженных когнитивных нарушений.**



КРАТКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПСИХИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ (MINI-MENTAL STATE EXAMINATION – MMSE)

Краткое исследование психического состояния является наиболее широко распространенной методикой для скрининга и оценки тяжести деменции

ОЦЕНКА КОГНИТИВНОЙ СФЕРЫ (баллы)

1. Ориентировка во времени: 0–5

Назовите дату (число, месяц, год, день недели)

2. Ориентировка в месте: 0–5

Где мы находимся? (страна, область, город, клиника, комната)

3. Восприятие: 0–3

Повторите три слова: карандаш, дом, копейка

4. Концентрация внимания: 0–5

Серийный счет («от 100 отнять 7») – пять раз

Либо: «Произнесите слово «земля» наоборот»

5. Память 0–3

Припомните 3 слова (см. п. 3)

6. Речь 0–2

Называние (ручка и часы)

Повторите предложение: «Никаких если, и или но»

7. 3-этапная команда: 0–1

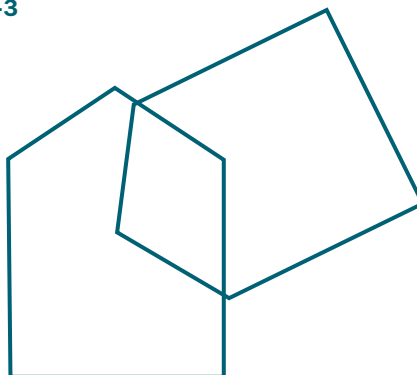
«Возьмите правой рукой лист бумаги, сложите его вдвое и положите на стол»

8. Чтение: «Прочтите и выполните» 0–3

а) Закройте глаза

б) Напишите предложение

9. Срисуйте рисунок 0–3



ОБЩИЙ БАЛЛ: 0 – 30



