

Когнитивные нарушения у пациентов с артериальной гипертензией

© В.В. ЗАХАРОВ¹, П.А. ЧЕРНОУСОВ¹, К.А. ВЕХОВА¹, А.Н. БОГОЛЕПОВА^{2, 3}

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Россия

Резюме

Артериальная гипертензия (АГ) является ведущим фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе с развитием цереброваскулярных осложнений. Поражение головного мозга как органа-мишени АГ проявляется инсультом и/или сосудистыми когнитивными нарушениями (СКН) различной степени выраженности. С целью выявления и оценки степени тяжести СКН пациентам с АГ необходимо проводить нейропсихологическое обследование, а для верификации сосудистой природы нарушений — нейровизуализацию. Для профилактики и лечения КН наряду с антигипертензивной терапией важную роль играет применение нейропротекторов, среди которых серьезную доказательную базу имеет этилметилгидроксипиридина сукцинат (референтный препарат — Мексидол).

Ключевые слова: артериальная гипертензия, когнитивные нарушения, цереброваскулярное заболевание, нейропротекция, этилметилгидроксипиридина сукцинат, Мексидол.

Информация об авторах:

Захаров В.В. — <https://orcid.org/0000-0002-8447-3264>

Вехова К.А. — <https://orcid.org/0000-0003-0900-4721>

Чернусов П.А. — <https://orcid.org/0000-0003-2143-1806>

Боголепова А.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-6327-3546>

Автор, ответственный за переписку: Захаров В.В. — e-mail: zakharovenator@gmail.com

Как цитировать:

Захаров В.В., Чернусов П.А., Вехова К.А., Боголепова А.Н. Когнитивные нарушения у пациентов с артериальной гипертензией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024;124(4 вып. 2):1–8. <https://doi.org/10.17116/jnevro20241240421>

Cognitive impairment in patients with arterial hypertension

© V.V. ZAKHAROV¹, P.A. CHERNOUSOV¹, K.A. VEKHOVA¹, A.N. BOGOLEPOVA^{2, 3}

¹Sechenov First Moscow Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

³Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies, Moscow, Russia

Abstract

Arterial hypertension (AH) is a leading risk factor for cardiovascular diseases including cerebrovascular complications. Strokes and/or vascular cognitive impairment (VCI) are considered as a clinical sign of brain damage as a target organ in hypertension. To identify and assess the severity of VCI, patients with hypertension should undergo a neuropsychological assessment. Neuroimaging confirm the vascular origin of cognitive impairment. Patient management should include antihypertensive therapy along with neuroprotection. Among different neuroprotective therapy, ethylmethylhydroxypyridine succinate (mexidol) is one of medication with serious evidence of clinical efficacy.

Keywords: arterial hypertension, cognitive impairment, cerebral vascular disease, neuroprotection, ethylmethylhydroxypyridine succinate, mexidol.

Information about the authors:

Zakharov V.V. — <https://orcid.org/0000-0002-8447-3264>

Vekhova K.A. — <https://orcid.org/0000-0003-0900-4721>

Chernousov P.A. — <https://orcid.org/0000-0003-2143-1806>

Bogolepova A.N. — <https://orcid.org/0000-0002-6327-3546>

Corresponding author: Zakharov V.V. — e-mail: zakharovenator@gmail.com

To cite this article:

Zakharov VV, Chernousov PA, Vekhova KA, Bogolepova AN. Cognitive impairment in patients with arterial hypertension. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2024;124(4 вып 2):1–8. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20241240421>

Артериальная гипертензия (АГ) входит в число самых распространенных болезней человечества. По мировой статистике, 30—45% взрослых людей страдают АГ [1]. В России распространенность АГ составляет до 47% среди мужчин и около 40% среди женщин в возрасте 25—65 лет [2]. В старших возрастных группах частота встречаемости АГ значительно возрастает, после 60 лет это заболевание наблюдается в 60% случаев, а по достижении 80 лет — в 80% [3].

Значимость АГ в отношении риска острых сосудистых эпизодов и хронического прогрессирующего поражения различных органов и систем трудно переоценить. Особенно это наглядно в отношении головного мозга: АГ является основным фактором риска всех типов ишемического и геморрагического инсульта, а также церебральной микроангиопатии. Последняя лежит в основе хронической прогрессирующей цереброваскулярной недостаточности, которая проявляется сосудистыми когнитивными нарушениями (СКН) различной степени выраженности, вплоть до тяжелой деменции [4, 5]. По некоторым данным, признаки поражения головного мозга при АГ появляются раньше по сравнению с другими «органами-мишенями» [6, 7].

Патогенетические механизмы поражения головного мозга при артериальной гипертензии

Длительное повышение артериального давления (АД) приводит к существенным изменениям структуры сосудистой стенки по типу атеросклероза, липогиалиноза, фибриноидного некроза и воспаления, результатом чего становятся стеноз и облитерация сосудов. Страдают все сосудистое русло, но наиболее уязвимы небольшие артерии диаметром 50—70 мкм и микроциркуляторное русло [8]. Применительно к головному мозгу данному калибру артерий соответствуют длинные перфорантные сосуды, которые кровоснабжают подкорковые ганглии и глубинные отделы белого вещества. Их закупорка может приводить к развитию лакунарных инфарктов, которые в 4 случаях из 5 протекают без клиники инсульта [9]. Типичной локализацией лакунарных инфарктов мозга являются названные выше церебральные образования: подкорковые ядра и глубокие отделы белого вещества. Несмотря на отсутствие клиники инсульта, гипертензивные лакунарные инфаркты нельзя считать асимптомными. По данным многочисленных исследований, наличие данных мелкоочаговых поражений мозга ассоциировано с когнитивными нарушениями (КН) [10].

При преобладании в сосудистой стенке воспалительных и некротических изменений поражение головного мозга может развиваться по геморрагическому типу. АГ — основная причина развития крупного внутримозгового кровоизлияния. Кроме того, в настоящее время доказано, что геморрагические механизмы могут участвовать в патогенезе хронического прогрессирующего безынсультного поражения головного мозга. При этом формируются периваскулярные геморрагические пропитывания без разрыва сосуда (микрокровоизлияния или экстрavasаты). При АГ их типичная локализация идентична лакунарным инфарктам — это подкорковые базальные ганглии и глубинные отделы белого вещества. Наличие микрокровоизлияний также ассоциировано с достоверным снижением когнитивных функций [11].

Самым частым субстратом неврологических расстройств у пациентов с хроническим прогрессирующим сосудистым поражением головного мозга является гиперинтенсивность белого вещества (ГИБВ) по данным МРТ, характеризующаяся изменением его плотности и структуры. По данным эпидемиологических исследований, частота встречаемости ГИБВ после 75 лет превышает 90% [12, 13]. Вторым по значимости после возраста фактором риска ГИБВ является АГ [14]. Точные механизмы развития данного феномена нуждаются в дальнейшем изучении. В последние годы большое внимание уделяется повышению проницаемости гематоэнцефалического барьера вследствие изменений строения сосудистой стенки [15]. Основным клиническим коррелятом ГИБВ также является нарушение когнитивных функций по подкорковому типу [16, 17].

При АГ нарушается функциональная активность эндотелиальных клеток, выполняющих протективную роль в отношении атерогенеза, тромбоза, а также отложения β -амилоида ($A\beta$), что в свою очередь может стать фактором риска развития СКН, поражения белого вещества головного мозга и болезни Альцгеймера (БА) [18]. Последнее косвенно подтверждается тем, что при повышенном систолическом АД увеличивается частота патологических изменений, характерных для БА [19]. Так, исследования с применением позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) показали, что степень отложения $A\beta$ в головном мозге связана с более высоким систолическим и диастолическим АД [20, 21]. АГ не только повышает риск развития СКН по описанным выше механизмам, но и, вероятно, ускоряет клиническую манифестацию БА. Так, наличие 1—2 лакунарных инфарктов типичной локализации на доклинических стадиях БА почти вдвое увеличивает вероятность более раннего развития клинической симптоматики [22].

Распространенность когнитивных нарушений при артериальной гипертензии

Помимо инсульта, другим частым церебральным осложнением АГ являются СКН. Именно КН отличают лиц с радиологическими признаками церебральной микроангиопатии (лакунарные инфаркты, микрокровоизлияния, ГИБВ) от их сверстников без подобных изменений. По мнению ряда ведущих отечественных экспертов, КН являются наиболее ранним и специфичным признаком и должны быть главным диагностическим критерием безынсультного сосудистого поражения головного мозга (так называемая хроническая ишемия мозга, или дисциркуляторная энцефалопатия) [23].

Связь АГ с состоянием когнитивных функций в настоящее время не вызывает серьезных сомнений [24]. В частности, результаты исследования Honolulu-Asia Aging Study продемонстрировали тесную связь между повышенным АД в среднем возрасте и риском развития деменции в пожилом. Примечательно, что такая связь определялась у пациентов, не получавших антигипертензивную терапию, и отсутствовала у лиц, получавших ее [25]. M. Kivipelto и соавт. [26] также показали, что повышенный уровень систолического АД в среднем возрасте увеличивает риск деменции в будущем. Аналогичные данные получены в шведском исследовании Gothenburg H70 [27].

По данным одной из отечественных работ, распространенность КН у пациентов с АГ без других факторов сосу-

дистого риска (сахарный диабет, фибрилляция предсердий и др.) и без инсульта в анамнезе составляет 73,7%. Они представлены преимущественно легкими (46,7%) и умеренными (26,7%) СКН. При этом выраженность КН соответствовала степени повышения систолического АД [28]. Согласно данным Фрамингемского исследования, повышение систолического и диастолического АД на каждые 10 мм рт.ст. ассоциировано со снижением памяти и концентрации внимания у пациентов с АГ среднего возраста без эпизодов острых нарушений мозгового кровообращения в анамнезе и не получавших антигипертензивную терапию [29]. В более поздних работах был проведен детальный анализ изменений уровня АД, в частности кумулятивного АД, которое соответствует площади под кривой значений АД за определенный период времени [30]. Результаты показали, что повышение кумулятивного АД на каждые 25% увеличивало риск развития деменции; верхний квартиль кумулятивного АД увеличивал этот риск примерно в 2,5 раза.

Клинические особенности когнитивных нарушений при артериальной гипертензии

По определению, СКН — это нарушение одной или нескольких из 6 высших мозговых функций (память, праксис и гнозис, речь, внимание, управляющая функция и социальный интеллект) в результате инсульта и/или безинсультного сосудистого поражения головного мозга [31, 32]. Соответственно выделяют постинсультный и подкорковый варианты СКН [31]. Морфофункциональной основой подкоркового варианта является поражение таких структур, как таламус, полосатое тело и белое вещество, что вызывает вторичную дисфункцию передних отделов головного мозга [33].

Основными клиническими проявлениями подкоркового типа СКН являются нарушение внимания и недостаточность управляющей функции, на что указывается, в частности, в диагностических критериях СКН по VASCOG [31]. Кроме того, для данного типа КН также характерны умеренные нарушения памяти по типу недостаточности воспроизведения, зрительно-пространственная дисгнозия и конструктивная диспраксия [5, 34—38]. В соответствии с критериями VASCOG наряду с КН должен присутствовать один дополнительный симптом или более, включая раннее развитие нарушения походки (походка коротким шагом, «магнитная», апракто-атактическая или паркинсоническая) или наличие неустойчивости и частых падений, раннее развитие тазовых нарушений в отсутствие урологических заболеваний и изменение личности или настроения (абулия, депрессия, эмоциональная лабильность) [31].

Внимание — сложная высшая мозговая функция, которую можно разложить на несколько составляющих: способность быстро реагировать на события (скорость реакции, обеспечивающая надлежащий темп познавательной деятельности); способность к длительному поддержанию умственной активности (концентрация внимания); способность к фокусировке внимания на главной задаче (избирательность внимания) [32, 39]. Нарушения внимания будут приводить к снижению темпа познавательной деятельности (брадифрения), колебаниям (флюктуации) уровня активности и/или повышенной отвлекаемости на посторонние мысли или дела [32, 39]. При нарушениях внимания

пациентам требуется больше времени и усилий для выполнения любой умственной работы, они все делают очень медленно, быстро устают, отвлекаются и не могут довести начатое дело до конца. Типичны жалобы на трудности сосредоточения; нередко пациенты сообщают о чувстве «туманной», «несвежей», «пыльной», «ватной», «пустой» или «не своей» головы.

Управляющая функция (*англ.*: executive function, буквально — исполнительная или запускающая функция) представляет собой способность управлять своей познавательной деятельностью и поведением, включая планирование и контроль [32, 39, 40]. Нарушение управляющей функции проявляется снижением активности и инициативы, расстройством последовательности действий («что вначале, а что потом»), персеверациями, стереотипным поведением и импульсивностью. Стереотипное поведение означает чрезмерную приверженность одному поведенческому стереотипу, например пациент принимает пищу в строго определенное время, носит строго определенную одежду, всегда реагирует одинаково на какие-то триггерные слова или действия. Под импульсивностью понимается невозможность или трудности следования общему направлению и цели, подавляя не соответствующие им побуждения. К примеру, в ответ на вопрос врача о самочувствии, пациент излагает не относящиеся к здоровью, но важные для самого пациента подробности своей жизни. Импульсивность имеет общий психологический механизм со снижением критики, поэтому импульсивные пациенты в повседневной жизни могут демонстрировать различную степень дезингибиции: от легкого снижения чувства дистанции при общении с врачом и эмоциональной лабильности до грубого асоциального поведения, агрессивности, сексуальной несдержанности и др. [39].

Следует отметить, что внимание и управляющая функция тесно связаны между собой, имеют общие морфофункциональные основы и могут исследоваться аналогичными или похожими нейропсихологическими методиками. Поэтому иногда один и тот же когнитивный симптом (например, брадифрения) можно трактовать как нарушение внимания (снижение темпа познавательной деятельности), так и управляющей функции (снижение активности и инициативы).

Мнестические нарушения при СКН на фоне АГ выражены в легкой или умеренной степени. Как правило, для них характерны нарушения оперативной памяти при относительной сохранности памяти на недавние и отдаленные события жизни [41]. Относительная сохранность памяти является важной особенностью подкоркового варианта СКН, качественно отличающей данный тип КН от БА [42]. При хронической ишемии мозга не наблюдается закон Рибо, т.е. нет преимущественного снижения памяти на недавние события по сравнению с отдаленными событиями, как это бывает при БА.

Нарушения конструктивного праксиса проявляются затруднениями и пространственными искажениями в рисунке, особенно при изображении трехмерных фигур или предметов. В клинической практике их легко выявить, попросив пациента нарисовать два пересекающихся пятиугольника, куб, часы с циферблатом и стрелками и др.

СКН, как правило, сопровождаются изменениями в неврологическом статусе. Чаще всего наблюдаются нарушения равновесия и ходьбы по типу лобной дисбазии. Она характеризуется расширением базы ходьбы, укорочением ша-

га, «приклеиваниями к полу», особенно во время поворотов, частыми падениями. Предполагается, что нарушения равновесия и ходьбы при СКН связаны с тем же или близлежащим морфофункциональным субстратом (префронтальная или дополнительная моторная кора), что и КН. Поэтому у большинства пациентов наблюдается соответствие выраженности КН и двигательных расстройств [43–47].

Диагностика сосудистых когнитивных нарушений

Для выявления КН обычно используются интегральные методики, которые позволяют за короткое время оценить наличие и выраженность когнитивных расстройств в целом, но не позволяют провести оценку каждого когнитивного домена в отдельности. К таким методикам относятся Mini-Cog [48], краткая шкала оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE) [49] и Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Montreal cognitive assessment, MoCA) [50]. Последняя в настоящее время считается «золотым стандартом» исследования когнитивных функций. При этом о КН обычно говорят, если результат по шкале MoCA <26 баллов.

Для расширенного исследования наиболее уязвимых при СКН когнитивных доменов можно использовать специализированные методики: тест прокладывания маршрута (Trail Making Test, TMT), тест подбора цифр к символам (Digit Symbol Substitution, DSST), батарею лобных тестов (Frontal Assessment Battery, FAB), пробу Шульце, тест Струпа, тест Мюнстерберга, сортировочные методики и др. [51].

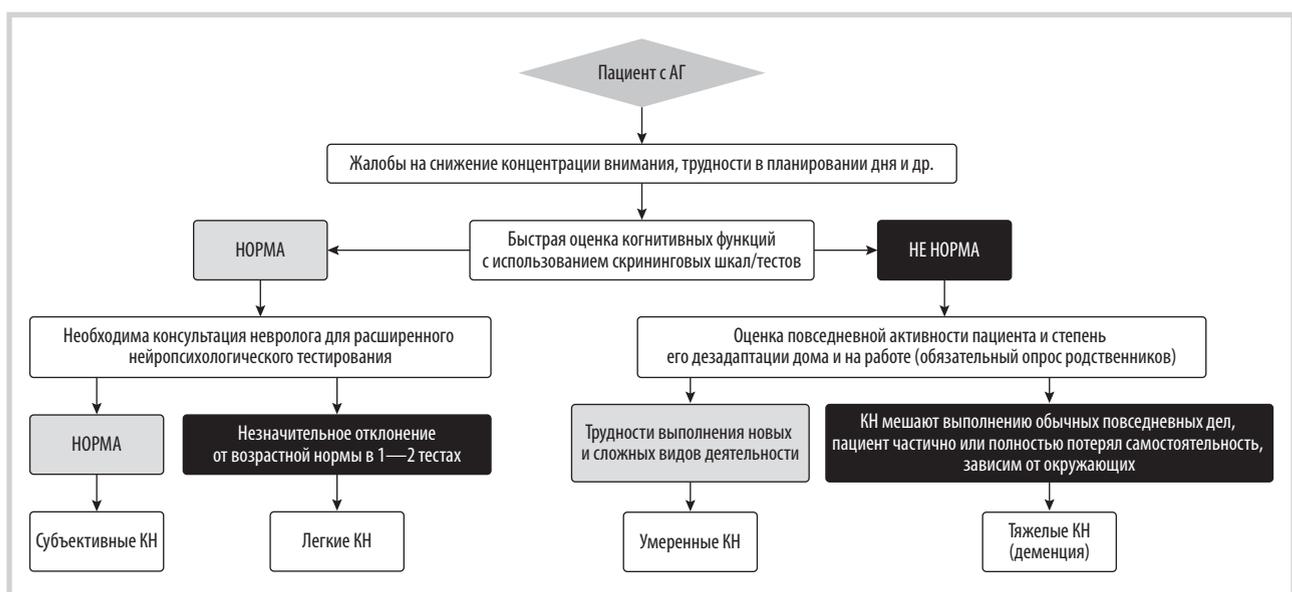
Для определения тактики ведения пациента определенное значение имеет оценка тяжести КН. В настоящее время принято разделение КН на субъективные, умеренные и выраженные (деменцию). При субъективных КН пациент предъявляет жалобы на забывчивость, трудности концентрации и т.п., но нейропсихологические тесты выполняет в пределах возрастной нормы. Умеренные КН характеризуются как субъективным (жалобы), так и объек-

тивным (результаты выполнения тестов) когнитивным снижением при сохранной самостоятельности в повседневной жизни. Наконец, критерием выраженных КН является негативное влияние когнитивных проблем на повседневное функционирование с формированием зависимости от посторонней помощи [52].

20 ноября 2023 г. в Москве под эгидой Общероссийской общественной организации «Российское научное медицинское общество терапевтов» (РНМОТ) состоялось заседание совета экспертов, посвященное обсуждению актуальных вопросов влияния АГ на головной мозг как орган-мишень. В резолюции Совета экспертов был предложен алгоритм диагностики СКН (см. рисунок) [53].

Важнейшим для подтверждения сосудистой природы КН при наличии длительного анамнеза АГ и снижения когнитивных функций является нейровизуализационное исследование, в частности МРТ. Согласно консенсусу международных экспертов STRIVE-2, к признакам церебральной микроангиопатии (болезнь мелких сосудов головного мозга) по данным МРТ относят ГИБВ, лакунарные инфаркты, в том числе организованные в лакуны, микрокровоизлияния, расширение периваскулярных пространств (криблтуры), корковые микроинфаркты, поверхностный корковый сидероз и вторичную церебральную атрофию [54]. Однако наличие указанных выше радиологических признаков не всегда означает сосудистую природу клинической симптоматики. Важно учитывать выраженность и локализацию сосудистых изменений на МРТ. Нейровизуализационные критерии диагноза СКН по VASCOG, 2014 [31] включают один из следующих признаков:

1. Для легких СКН — один крупный церебральный инфаркт; для сосудистой деменции (выраженных КН) — 2 инфаркта или более;
2. Для сосудистой деменции (выраженных КН) — единственный обширный или стратегический по локализации инфаркт, в типичных случаях в таламусе или базальных ганглиях;



Диагностический алгоритм для выявления КН и оценки их степени тяжести.

Diagnostic algorithm for cognitive impairment and its severity.

3. Множественные лакунарные инфаркты (более 2) вне ствола мозга; либо 1—2 лакуны стратегической локализации или в сочетании с обширными изменениями белого вещества;
4. Обширные сливающиеся изменения белого вещества;
5. Внутримозговое кровоизлияние стратегической локализации или 2 внутримозговых кровоизлияния и более;
6. Сочетание нескольких перечисленных выше признаков.

Лечение когнитивных нарушений

Лечение КН у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в первую очередь направлено на нормализацию АД и профилактику острых нарушений мозгового кровообращения. К необходимым мероприятиям относятся коррекция липидного спектра, углеводного обмена, прием антиагрегантов или антикоагулянтов при наличии соответствующих показаний. Предполагается, что на фоне перечисленных мер риск ухудшения КН, деменции и других проявлений сосудистого поражения головного мозга также снижается. Определяющее значение имеют своевременное начало и приверженность антигипертензивной терапии: более длительный прием антигипертензивных препаратов статистически значимо связан со значительным снижением риска деменции [55]. Результаты влияния отдельных классов антигипертензивных препаратов на состояние когнитивной сферы и риск развития деменции противоречивы и требуют дальнейшего изучения. Наиболее перспективным на сегодняшний день считается изучение воздействия на когнитивные функции блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, дигидропиридиновых антагонистов кальциевых каналов и диуретиков [56].

После контроля базисного сосудистого заболевания второй по значимости терапевтической задачей является обеспечение нейропротекции для профилактики прогрессирования и уменьшения выраженности уже имеющихся КН. С нейропротективной целью применяют различные вазотропные, ноотропные, нейрометаболические и антиоксидантные препараты. Ввиду того, что АГ сопровождается эндотелиальной дисфункцией, лежащей в основе церебральной микроангиопатии, ишемии и повреждения белого вещества, огромное значение имеет защита эндотелиальных клеток от окислительного стресса [57—59]. Оксидативный стресс представляет собой универсальный конечный механизм повреждения клеток, так как присутствует практически при любом патологическом процессе и участвует в повреждении как эндотелиоцитов, так и самих нейронов.

Выраженным антиоксидантным эффектом обладает Мексидол (этилметилгидроксипиридина сукцинат) — оригинальный препарат, который оказывает также антигипоксантающее, мембраностабилизирующее, ноотропное, антиамнестическое, противотревожное действие [60]. Эффективность этилметилгидроксипиридина сукцината в коррекции умеренных СКН у пациентов с хронической ишемией мозга была убедительно продемонстрирована в ходе международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования МЕМО (Мексидол — хроническая ишемия Мозга) [61]. В рамках данного исследования 318 пациентов были рандомизированы в две группы. Пациенты основной группы получали терапию Мексидолом вначале

в дозе 500 мг/сут внутривенно капельно в течение 14 дней, а затем в таблетированной форме препарата Мексидол ФОРТЕ 250 мг по 1 таблетке 250 мг 3 раза в сутки на фоне базисной терапии в течение 60 дней. Пациенты контрольной группы совместно с базисной терапией получали плацебо по аналогичной схеме. В качестве первичного критерия эффективности оценивалась величина изменения балла по шкале МоСА на этапе завершения исследования по сравнению с исходным уровнем пациента.

К концу периода наблюдения (75-й день) в основной группе отмечалось статистически значимое улучшение когнитивных функций — в среднем на 4,22 балла по шкале МоСА. В группе плацебо аналогичный показатель составил 2,17 балла ($p < 0,000001$). Были зафиксированы также достоверная положительная динамика в когнитивном домене «концентрация внимания» (тест подбора цифр к символам), в эмоциональной сфере (шкала тревоги Бека), улучшение равновесия и ходьбы (шкала Тинетти), регресс астенических и вегетативных расстройств (шкала MFI-20 и шкала А.М. Вейна соответственно) и повышение качества жизни пациентов (опросник SF-26) [61]. Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности схемы последовательной терапии препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 в коррекции СКН у пациентов с хронической ишемией мозга. Когнитивное улучшение и уменьшение выраженности двигательных нарушений нарастали постепенно, достигая максимума к концу терапии (на 75-й день лечения).

Впоследствии был проведен субанализ исследования МЕМО в подгруппах пациентов с АГ и без нее. Проанализирована динамика когнитивных функций в 4 подгруппах больных: 1-я — пациенты с АГ, получавшие Мексидол ($n=144$); 2-я — пациенты с АГ, получавшие плацебо ($n=146$); 3-я — пациенты без АГ, получавшие Мексидол ($n=15$); 4-я — пациенты без АГ, получавшие плацебо ($n=12$) [62]. Субанализ показал, что положительный эффект антиоксидантной терапии был максимально выражен у пациентов с АГ по сравнению с нормотониками. В конце периода наблюдения были выявлены статистически значимые различия в динамике баллов по шкале МоСА между группами пациентов, получавших Мексидол и плацебо ($p=0,0001$). На фоне терапии препаратом Мексидол в отличие от плацебо медиана балла по шкале МоСА в конце периода наблюдения достигла уровня нормы у всех пациентов. При оценке вторичных конечных точек эффективности статистически значимое преимущество Мексидола над плацебо в популяции пациентов с АГ на конечном визите было достигнуто по следующим параметрам: тест подбора цифр к символам, шкала оценки астении MFI-20, шкала тревоги Бека, шкала Тинетти, психологический компонент здоровья по опроснику SF-36.

Таким образом, полученные результаты дают основание рекомендовать длительное, последовательное применение оригинального препарата Мексидол в комплексном лечении пациентов с АГ и хронической ишемией мозга в качестве средства патогенетически обоснованной терапии когнитивных, эмоциональных, астенических, вегетативных и двигательных нарушений. В заключении Совета экспертов при РНМОТ от 20 ноября 2023 г. было подчеркнуто: «Для большинства пациентов с АГ для профилактики и лечения когнитивных расстройств одной только антигипертензивной терапии недостаточно — нужна программа нейропротекции... Выбор нейропро-

тектора должен основываться на доказательной базе... Оригинальный этилметилгидроксипиридина сукцинат неоднократно доказал свою эффективность и высокий профиль безопасности в многочисленных исследованиях, в том числе двойных слепых мультицентровых плацебо-контролируемых (РКИ ЭПИКА, 2017 г.; РКИ МЕМО, 2021 г.), которые имеют высокие уровни достоверности доказательств и убедительности рекомендаций. Рекомендовано дополнить алгоритм медикаментозного

лечения пациентов с артериальной гипертензией путем включения препарата этилметилгидроксипиридина сукцинат в клинические рекомендации «Артериальная гипертензия у взрослых» [53].

Статья подготовлена при поддержке фармацевтической компании «Векторфарм».

The article was prepared with the support of the pharmaceutical company «Vektorpharm».

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J* 2018;39(33):3021-3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
- Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(4):4-14. Boytsov SA, Balanova YuA, Shalnova SA, et al. Arterial hypertension among individuals of 25–64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(4):4-14. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-4-4-14>
- Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3786. Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786>
- Захаров В.В., Вахнина Н.В., Парфенов В.А. Когнитивные нарушения и их лечение при артериальной гипертензии. *Медицинский Совет*. 2017;(1S):6-12. Zakharov VV, Vakhnina NV, Parfenov VA. Cognitive disorders and their treatment in hypertension. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2017;(1S):6-12. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-0-6-12>
- Старчина Ю.А., Захаров В.В. Когнитивные нарушения при артериальной гипертензии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(1):113-118. Starchina YuA, Zakharov VV. Cognitive impairment in hypertension. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(1):113-118. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-1-113-118>
- Meissner A. Hypertension and the Brain: A Risk Factor for More Than Heart Disease. *Cerebrovasc Dis*. 2016;42(3-4):255-262. <https://doi.org/10.1159/000446082>
- Iadecola C, Gottesman RF. Neurovascular and Cognitive Dysfunction in Hypertension. *Circ Res*. 2019;124(7):1025-1044. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313260>
- Shi Y, Thrippleton MJ, Makin SD, et al. Cerebral blood flow in small vessel disease: A systematic review and meta-analysis. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2016;36:1653-1667. <https://doi.org/10.1177/0271678X16662891>
- Жетишев Р.Р., Камчатнов П.Р., Михайлова Н.А., Иващенко А.Р. Распространенность и факторы риска развития асимптомного инфаркта головного мозга. *Клиницист*. 2015;9(1):13-17. Zhetishev RR, Kamchatnov PR, Mikhailova NA, Ivashchenko AR. Prevalence and risk factors of asymptomatic cerebral infarction. *The Clinician*. 2015;9(1):13-17. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2015-1-13-17>
- Lei C, Deng Q, Li H, Zhong L. Association Between Silent Brain Infarcts and Cognitive Function: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019;28(9):2376-2387. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.03.036>
- Qiu C, Cotch MF, Sigurdsson S, et al. Cerebral microbleeds, retinopathy, and dementia: the AGES-Reykjavik Study. *Neurology*. 2010;75(24):2221-2228. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182020349>
- Schmidt R, Schmidt H, Haybaeck J, et al. Heterogeneity in age-related white matter changes. *Acta Neuropathol*. 2011;122(2):171-185. <https://doi.org/10.1007/s00401-011-0851-x>
- Smith EE, O'Donnell M, Dagenais G, et al. PURE Investigators. Early cerebral small vessel disease and brain volume, cognition and gait. *Ann Neurol*. 2015;77(2):251-261. <https://doi.org/10.1002/ana.24320>
- Basile AM, Pantoni L, Pracucci G, et al. LADIS Study Group. Age, hypertension, and lacunar stroke are the major determinants of the severity of age-related white matter changes. The LADIS (Leukoaraiosis and Disability in the Elderly) Study. *Cerebrovasc Dis*. 2006;21(5-6):315-322. <https://doi.org/10.1159/000091536>
- Wardlaw JM, Makin SJ, Valdés Hernández MC, et al. Blood-brain barrier failure as a core mechanism in cerebral small vessel disease and dementia: evidence from a cohort study. *Alzheimer's Dement*. 2017;13(6):634-643. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.09.006>
- LADIS Study Group. 2001–2011: a decade of the LADIS (Leukoaraiosis And Disability) Study: what have we learned about white matter changes and small-vessel disease? *Cerebrovasc Dis*. 2011;32(6):577-588. <https://doi.org/10.1159/000334498>
- Яхно Н.Н., Левин О.С., Дамулин И.В. Сопоставление клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 2: когнитивные нарушения. *Неврологический журнал*. 2001;6(3):10. Jahno NN, Levin OS, Damulin IV. Comparison of clinical and MRI data in discirculatory encephalopathy. Message 2: cognitive impairment. *Neurologicheskij Zhurnal*. 2001;6(3):10. (In Russ.).
- Остроумова Т.М., Парфенов В.А., Остроумова О.Д. Когнитивные нарушения у пациентов с артериальной гипертензией: взаимосвязь с уровнем и суточным профилем артериального давления и патогенетические механизмы. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2019;15(2):258-264. Ostroumova TM, Parfenov VA, Ostroumova OD. Cognitive impairment in patients with arterial hypertension: a relationship with the level and daily blood pressure profile and pathogenetic mechanisms. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(2):258-264. (In Russ.). <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2019-15-2-258-264>
- Hughes TM, Sink KM. Hypertension and Its Role in Cognitive Function: Current Evidence and Challenges for the Future. *Am J Hypertens*. 2016;29(2):149-157. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpv180>
- Langbaum JB, Chen K, Launer LJ, et al. Blood pressure is associated with higher brain amyloid burden and lower glucose metabolism in healthy late middle-age persons. *Neurobiol Aging*. 2012; 33:827.e11-827.e19 <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2011.06.020>
- Kim T, Yi D, Yun MS, et al. KBASE Research Group. Synergistic interaction of high blood pressure and cerebral beta-amyloid on tau pathology. *Alzheimer's Res Ther*. 2022;14(1):193. <https://doi.org/10.1186/s13195-022-01149-7>
- Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, et al. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer's disease. The Nun Study. *JAMA*. 1997;277(10):813-817. <https://doi.org/10.1001/jama.1997.03540340047031>
- Кулеш А.А., Емелин А.Ю., Боголепова А.Н. и др. Клинические проявления и вопросы диагностики хронического цереброваскулярного заболевания (хронической ишемии головного мозга) на ранней (додементной) стадии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(1):4-12.

- Kulesh AA, Emelin AYu, Bogolepova AN, et al. Clinical manifestations and issues of diagnosis of chronic cerebrovascular disease (chronic cerebral ischemia) at an early (pre-dementia) stage. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(1):4-12. (In Russ.).
https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-1-4-12
24. Зуева И.Б. Артериальная гипертензия и когнитивные нарушения: возможные механизмы развития, диагностика, подходы к терапии. *Терапевтический архив*. 2015;87(12):96-100.
Zueva IB. Hypertension and cognitive impairments: Possible mechanisms of development, diagnosis, and approaches to therapy. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2015;87(12):96-100. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/terarkh2015871296-100
 25. Launer LJ, Ross GW, Petrovitch H, et al. Midlife blood pressure and dementia: the Honolulu-Asia aging study. *Neurobiol Aging*. 2000;21(1):49-55.
https://doi.org/10.1016/s0197-4580(00)00096-8
 26. Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP, et al. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study. *BMJ*. 2001;322(7300):1447-1451.
https://doi.org/10.1136/bmj.322.7300.1447
 27. Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, et al. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet*. 1996;347(9009):1141-1145.
https://doi.org/10.1016/s0140-6736(96)90608-x
 28. Старчина Ю.А., Слепцова К.С. Лечение когнитивных нарушений при артериальной гипертензии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(5):90-95.
Starchina YuA, Sleptcova KS. Treatment of cognitive impairment in arterial hypertension. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(5):90-95. (In Russ.).
https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-5-90-95
 29. Elias MF, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. Untreated blood pressure level is inversely related to cognitive functioning: the Framingham Study. *Am J Epidemiol*. 1993;138(6):353-364.
https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a116868
 30. Kim H, Ang TFA, Thomas RJ, et al. Long-term blood pressure patterns in midlife and dementia in later life: Findings from the Framingham Heart Study. *Alzheimers Dement*. 2023;19(10):4357-4366.
https://doi.org/10.1002/alz.13356
 31. Sachdev P, Kalaria R, O'Brien J, et al. International Society for Vascular Behavioral and Cognitive Disorders. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2014;28(3):206-218.
https://doi.org/10.1097/WAD.0000000000000334
 32. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th ed*. Arlington: American Psychiatric Association, 2013.
 33. Вахнина Н.В. Когнитивные нарушения и их лечение у больных с артериальной гипертензией. *Медицинский Совет*. 2014;(5):30-37.
Vakhnina NV. Cognitive disorders and therapy in patients with hypertension. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2014;(5):30-37. (In Russ.).
 34. Román GC, Erkinjuntti T, Wallin A, et al. Subcortical ischaemic vascular dementia. *Lancet Neurol*. 2002;1(7):426-436.
https://doi.org/10.1016/s1474-4422(02)00190-4
 35. Fladd D. Subcortical vascular dementia. *Geriatr Nurs*. 2005;26(2):117-121.
https://doi.org/10.1016/j.gerinurse.2005.01.001
 36. Erkinjuntti T. Subcortical vascular dementia. *Cerebrovasc Dis*. 2002;13(suppl 2):58-60.
https://doi.org/10.1159/000049152
 37. Menon U, Kelley RE. Subcortical ischemic cerebrovascular dementia. *Int Rev Neurobiol*. 2009;84:21-33.
https://doi.org/10.1016/S0074-7742(09)00402-4
 38. Преображенская И.С., Яхно Н.Н. Сосудистые когнитивные нарушения: клинические проявления, диагностика, лечение. *Неврологический журнал*. 2007;12(5):45-50.
Preobrazhenskaya IS, Yakhno NN. Vascular cognitive impairment — clinical manifestations, diagnostic approaches and treatment. *Neurologicheskii zhurnal*. 2007;12(5):45-50. (In Russ.).
 39. Захаров В.В. *Поведенческая неврология*. М.: Профмедпресс; 2022.
Zakharov VV. *Povedencheskaya nevrologiya*. М.: Profmedpress; 2022. (In Russ.).
 40. Cristofori I, Cohen-Zimmerman S, Grafman J. Executive functions. *Handb Clin Neurol*. 2019;163:197-219.
https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804281-6.00011-2
 41. Захаров В.В., Вахнина Н.В. Когнитивные нарушения при артериальной гипертензии. *Нервные болезни*. 2013;(3):16-21.
Zakharov VV, Vakhnina NV. Cognitive disorders in arterial hypertension. *Nervnye bolezni*. 2013;3:16-21. (In Russ.).
 42. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. Синдром умеренных когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2005;105(2):13-17.
Yakhno NN, Zakharov VV, Lokshina AB. The syndrome of moderate cognitive disorders in dyscirculatory encephalopathy. *Zhurnal Nevrologii i Psichiatrii im. S.S. Korsakova*. 2005;105(2):13-17. (In Russ.).
 43. Xie C, Zhong D, Zhang Y, et al. Prevalence and risk factors of cognitive impairment in Chinese patients with hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol*. 2024;14:1271437.
 44. Яхно Н.Н., Левин О.С., Дамулин И.В. Сопоставление клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 1: двигательные нарушения. *Неврологический журнал*. 2001;6(2):10-16.
Yakhno NN, Levin OS, Damulin IV. Comparison of clinical and MRI data in dyscirculatory encephalopathy. Message 1: Motor disorders. *Neurologicheskii zhurnal*. 2001;6(2):10-16. (In Russ.).
 45. Брыжахина В.Г., Дамулин И.В. Статолокомоторные нарушения у пожилых больных с дисциркуляторной энцефалопатией и деменцией. *Вестник практической неврологии*. 2003;7:17-21.
Bryzhakhina VG, Damulin IV. Statolocomotor disorders in elderly patients with dyscirculatory encephalopathy and dementia. *Bulletin of practical neurology*. 2003;7:17-21. (In Russ.).
 46. Брыжахина В.Г., Дамулин И.В., Яхно Н.Н. Нарушения ходьбы и равновесия при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 1. *Неврологический журнал*. 2004;9(2):11-16.
Bryzhakhina VG, Damulin IV, Yakhno NN. Disturbances in walking and balance in dyscirculatory encephalopathy. Post 1. *Neurological Journal*. 2004;9(2):11-16. (In Russ.).
 47. Дамулин И.В., Брыжахина В.Г., Шашкова Е.В., Яхно Н.Н. Нарушения ходьбы и равновесия при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 2. Клинико-морфологические и МРТ сопоставления. *Неврологический журнал*. 2004;9(4):13-18.
Damulin IV, Bryzhakhina VG, Shashkova EV, Yakhno NN. Disturbances in walking and balance in dyscirculatory encephalopathy. Message 2. Clinical, morphological and MRI comparisons. *Neurological Journal*. 2004;9(4):13-18. (In Russ.).
 48. Borson S, Scanlan JM, Chen P, Ganguli M. The Mini-Cog as a screen for 248 dementia: Validation in a population-based sample. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51:1451-1454.
https://doi.org/10.1046/j.1532-5415.2003.51465.x
 49. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. «Mini-mental state». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psych Res*. 1975;12(3):189-198.
https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6
 50. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(4):695-699.
https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
 51. Захаров В.В., Вознесенская Т.Г. *Нервно-психические нарушения: диагностические тесты*. М.: МЕДпресс; 2013.
Zakharov VV, Voznesenskaya TG. *Nervno-psikhicheskie narusheniya: diagnosticheskie testy*. М.: MEDpress; 2013. (In Russ.).
 52. Захаров В.В., Вахнина Н.В., Громова Д.О. и др. Клинический спектр неэлементарных когнитивных расстройств: субъективные, легкие и умеренные нарушения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015;7(4):83-91.
Zakharov VV, Vakhnina NV, Gromova DO, et al. The clinical spectrum of non-dementia cognitive impairment: Subjective mild-to-moderate disorders. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015;7(4):83-91. (In Russ.).
https://doi.org/10.14412/2074-2711-2015-4-83-91
 53. Мартынов А.И., Танащян М.М., Малявин А.Г. и др. Резолюция Совета экспертов «Возможности нейропротективной терапии у пациентов с артериальной гипертензией и когнитивными нарушениями». *Терапия*. 2023;9(10):148-158.
Martynov AI, Tanashyan MM, Malyavin AG, et al. Resolution of the Council of Experts «Possibilities of neuroprotective therapy in patients with arterial hypertension and cognitive impairment». *Therapy*. 2023;9(10):148-158. (In Russ.).
https://doi.org/10.18565/therapy.2023.10.148—158
 54. Duering M, Biessels GJ, Brodtmann A, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease—advances since 2013. *Lancet Neurol*. 2023;22(7):602-618.
https://doi.org/10.1016/S1474-4422(23)00131-X
 55. Haag MD, Hofman A, Koudstaal PJ, et al. Duration of antihypertensive drug use and risk of dementia: A prospective cohort study. *Neurology*. 2009;72(20):1727-1734.
https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000345062.86148.3f

56. Остроумова О.Д., Парфенов В.А., Остроумова Т.М. и др. Консенсус экспертов. Влияние антигипертензивной терапии на когнитивные функции. *Системные гипертензии*. 2021;18(1):5-12. Ostroumova OD, Parfenov VA, Ostroumova TM, et al. Expert consensus. Effect of antihypertensive therapy on cognitive functions. *Systemic Hypertension*. 2021;18(1):5-12. (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/2075082X.2021.1.200575>
57. Iadecola C, Yaffe K, Biller J, et al. Impact of Hypertension on Cognitive Function: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*. 2016;68(6):e67-e94. <https://doi.org/10.1161/HYP.0000000000000053>
58. Пирадов М.А., Танашян М.М., Домашенко М.А. Нейропротекция при цереброваскулярных заболеваниях: поиск жизни на Марсе или перспективное направление лечения. Часть 1. Острые нарушения мозгового кровообращения. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2015;9(1):41-50. Piradov MA, Tanashyan MM, Domashenko MA. Neuroprotection in cerebrovascular diseases: the search for life on Mars or a promising direction of treatment. Part 1. Acute disorders of cerebral circulation. *Annaly klinicheskoi i eksperimental'noi neurologii*. 2015;9(1):41-50. (In Russ.).
59. Пирадов М.А., Танашян М.М., Домашенко М.А., Максимова М.Ю. Нейропротекция при цереброваскулярных заболеваниях: поиск жизни на Марсе или перспективное направление лечения? Часть 2. Хронические формы нарушений мозгового кровообращения. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2015;9(3):10-19. Piradov MA, Tanashyan MM, Domashenko MA, Maksimova MYu. Neuroprotection in cerebrovascular diseases: the search for life on Mars or a promising direction of treatment. Part 2. Chronic forms of cerebral circulation disorders. *Annaly Klinicheskoi i Eksperimental'noi Neurologii*. 2015;9(3):10-19. (In Russ.).
60. Щулькин А.В. Современные представления об антигипоксическом и антиоксидантном эффектах мексидола. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(12-2):87-93. Shchulkin AV. A modern concept of antihypoxic and antioxidant effects of mexidol. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2018;118(12-2):87-93. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201811812287>
61. Федин А.И., Захаров В.В., Танашян М.М. и др. Результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования оценки эффективности и безопасности последовательной терапии пациентов с хронической ишемией мозга препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(11):7-16. Fedin AI, Zaharov VV, Tanashyan MM, et al. Results of an international multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study assessing the efficacy and safety of sequential therapy with Mexidol and Mexidol FORTE 250 in patients with chronic brain ischemia (MEMO). *Zhurnal Nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(11):7-16. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20211211117>
62. Захаров В.В., Остроумова О.Д., Кочетков А.И. и др. Международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование оценки эффективности и безопасности последовательной терапии пациентов с хронической ишемией мозга препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 (исследование MEMO): результаты субанализа у пациентов с артериальной гипертонией. *Терапия*. 2023;9(1):145-159. Zakharov VV, Ostroumova OD, Kochetkov AI, et al. International multicenter randomized double-blind placebo-controlled study assessing the efficacy and safety of sequential therapy with Mexidol and Mexidol FORTE 250 in patients with chronic brain ischemia (MEMO): subanalysis in patients with arterial hypertension. *Therapy*. 2023;9(1):145-159. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/therapy.2023.1.145-159>

Поступила 15.02.2024

Received 15.02.2024

Принята к печати 16.02.2024

Accepted 16.02.2024