



ВЗЯТЬ ПОД КОНТРОЛЬ



Автор:
Владимир Владимирович Захаров д.м.н.,
профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии,
ФГАОУ ВО «Первый Московский медицинский университет
им. И.М. Сеченова» Минздрава России
(Сеченовский Университет), Москва, Россия

КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Стойкое повышение артериального давления развивается в течение жизни у подавляющего большинства жителей нашей планеты. По эпидемиологическим данным, после 60 лет артериальная гипертензия (АГ) наблюдается приблизительно в 60% случаев, а в старческом возрасте (после 80) этот показатель увеличивается до 80% [1]. То есть, 4 из 5 человек предрасположены к развитию АГ. Поэтому, без преувеличения, можно сказать, что артериальная гипертензия – это почти неизбежное следствие старения сосудистой стенки и сердечно-сосудистой системы в целом. Всего в мире 30–45% взрослых людей страдают АГ [2]. В России распространенность АГ составляет до 47% среди мужчин и около 40% среди женщин в возрасте 25–65 лет [3]. Таким образом, наша страна является одним из лидеров по заболеваемости и распространенности АГ.

Как известно, кратковременное повышение артериального давления не влечет за собой существенного ущерба для здоровья, если не достигает критических цифр (180/110 и более мм рт.ст.). Однако длительно существующая гипертония, даже незначительная, ведет к вторичным изменениям практически во всех органах и системах. К числу так называемых органов-мишеней АГ, состояние которых у пациентов с повышенным артериальным давлением требует пристального мониторингирования, относятся сердце, сосуды, почки и головной мозг. При этом, по ряду наблюдений, головной мозг страдает раньше других органов-мишеней [4, 5]. Это связано с особенностями церебрального кровообращения. Как известно, подкорковые базальные ганглии и глубинные отделы белого вещества кровоснабжаются длинными перфорирующими артериями, которые имеют небольшой калибр. Они особенно предрасположены к быстрому развитию связанных с АГ артериосклероза и липоглиалиноза.

Вследствие такой анатомической особенности, АГ является самым сильным фактором риска острых нарушений мозгового кровообращения. Самый частый патогенетический вариант инфаркта мозга – лакунарный инфаркт не более 10–15 мм в диаметре, связанный с закупоркой наиболее уязвимых при АГ перфорантных артерий. Типичной локализацией лакунарных инфарктов являются подкорковые базальные ганглии. Они могут протекать с клиникой инсульта или переноситься «на ногах» и быть потом случайной находкой на МРТ. Как правило, у каждого гипертоника со «стажем» заболевания в несколько лет выявляются 1–2 или более лакунарных кист указанной локализации. Как будет сказано ниже, наличие даже единичных лакунарных инфарктов, которые появились без клиники инсульта, значительно повышает риск развития у пациента когнитивных нарушений и деменции. Однако АГ повышает риск развития не только лакунарного, но и всех других типов ишемического инсульта, а также геморрагического инсульта и хронической ишемии головного мозга (ХИМ).

РАЗНООБРАЗИЕ ПОРАЖЕНИЙ МОЗГА ПРИ АГ

В 2023 г. была опубликована обновленная классификация церебральных осложнений микроангиопатии (STRIVE-2, см. табл. 1). В ней, помимо упомянутых выше «лакунарных инфарктов», указаны церебральные микрокровоизлияния, изменение плотности и физиологических свойств белого вещества (гиперинтенсивность белого вещества – ГИБВ; или лейкоареоз). Как немые инфаркты мозга, так и микрокровоизлияния и изменения белого вещества существенно повышают риск развития у пациента когнитивных нарушений [6–9]. Самым частым из сосудистых поражений головного мозга вследствие микроангиопатии является лейкоареоз. По данным эпидемиологических исследований, частота его

Таблица 1. Стандарты описания сосудистых изменений при нейровизуализации, 2 пересмотр STRIVE (Standards for Reporting Vascular Changes on Neuroimaging – 2, STRIVE-2) [12].

1	Свежие лакунарные инфаркты
2	Лакунарные кисты предположительно сосудистого происхождения
3	Гиперинтенсивность белого вещества предположительно сосудистого происхождения
4	Расширение периваскулярных пространств
5	Церебральные микрокровоизлияния
6	Поверхностный корковый гемосидероз
7	Корковые микроинфаркты
8	Церебральная атрофия

встречаемости после 75 лет превышает 90% популяции [10, 11].

Дополнительно стоит отметить, что при АГ нарушается функциональная активность эндотелиальных клеток, выполняющих протективную роль в отношении атерогенеза, тромбоза, а также отложения β -амилоида (А β), накопление которого является главным патогенетическим событием болезни Альцгеймера (БА) [13]. Исследования с применением позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) показали, что степень отложения А β в головном мозге достоверно ассоциирована с более высоким систолическим и диастолическим АД [14, 15]. Кроме того, лакунарные инфаркты декомпенсируют доклинические стадии нейродегенеративного процесса, переводя их в симптомные стадии. Так, по данным Nun Study, наличие 1–2 лакунарных инфарктов типичной локализации на ранних доклинических стадиях БА вдвое увеличивает вероятность более раннего развития клинической симптоматики заболевания [16]. Поэтому АГ следует расценивать не только как причину сосудистых когнитивных нарушений, но и как фактор риска более раннего развития деменции у пациентов, предрасположенных к БА.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ АГ

Когнитивные нарушения (КН) составляют ядро клинической картины так называемой «хронической ишемии мозга», которая является наиболее распространенным неврологическим диагнозом в нашей стране [17]. Связь АГ с когнитивными нарушениями доказана в многочисленных эпидемиологических и клинических исследованиях. Так, в рамках HONOLULU-ASIA AGING STUDY показано, что лица с повышенным АД в среднем возрасте достоверно чаще заболевают деменцией в возрасте пожилым. При этом антигипер-

тензивная терапия может играть протективную роль, снижая вероятность неблагоприятного развития событий [18]. Kivipelto M и соавт. также показали, что повышенный уровень систолического артериального давления в среднем возрасте увеличивает риск деменции в будущем [19]. Аналогичные данные получены в шведском исследовании Gothenburg H70 [20] и др. Согласно данным Фрамингемского исследования, повышение систолического и диастолического артериального давления ассоциируется со снижением памяти и концентрации внимания у пациентов с АГ среднего возраста без эпизодов острого нарушения мозгового кровообращения в анамнезе и не получавших антигипертензивную терапию. [21]. В более поздних работах было показано, что повышение кумулятивного АД на каждые 25% (квартиль) увеличивало риск развития деменции; верхний квартиль кумулятивного АД увеличивал этот риск примерно в 2,5 раза [22]. По данным Ю. А. Старчиной и соавт., распространенность КН у пациентов с АГ без других факторов сосудистого риска (сахарный диабет, фибрилляция предсердий и др.) и без инсульта в анамнезе составляет 73,7%. При этом выраженность КН соответствовала степени повышения систолического АД [23].

Механизм формирования КН у пациентов с АГ схематически показан на рис. 1.

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ ПРИ АГ

Основными клиническими проявлениями сосудистых КН являются нарушение внимания и недостаточность планирования и контроля (так называемой управляющей функции) при относительной сохранности памяти на текущие события [24]. Наблюдается замедленность интеллектуальной деятельности (брадифрения),

АГ ПОВЫШАЕТ РИСК РАЗВИТИЯ ВСЕХ ТИПОВ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА



Рис. 1. Механизмы формирования сосудистых КН

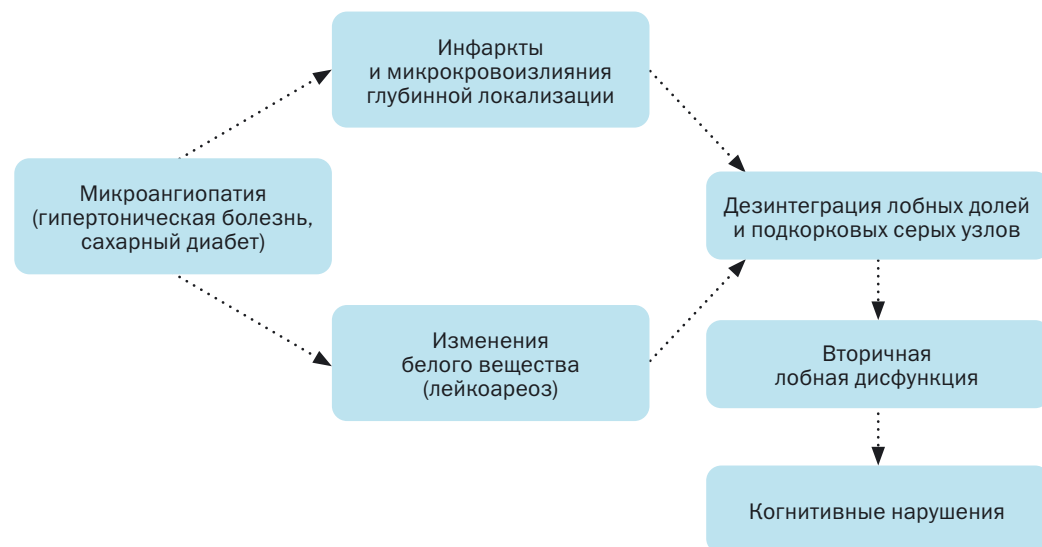


Таблица 2. Диагностические критерии сосудистых когнитивных нарушений по VASCOG, 2014 [25]

Критерий	Описание
Обязательно: наличие когнитивных нарушений	Снижение темпа мышления, нарушение внимания и/или трудности планирования и контроля поведения
Один или более дополнительных симптомов: • раннее развитие нарушения походки ИЛИ наличие неустойчивости и частых падений	Походка коротким шагом, магнитная, апракто-атактическая или паркинсоническая походка
• раннее развитие тазовых нарушений	Тазовые нарушения не связаны с урологическим заболеванием
• изменение личности или настроения	Абулия, депрессия, эмоциональная лабильность

быстрая утомляемость при умственной работе, трудности начала нового дела или переключения внимания, общее снижение активности, повышенная отвлекаемость. Пациенты жалуются при этом на трудности сосредоточения, «туман в голове», усталость, утомляемость и общую слабость. Обычно сосудистые КН сочетаются с эмоциональной лабильностью или иным расстройством в эмоционально-аффективной сфере, а на более поздних стадиях патологического процесса – с нарушениями равновесия и ходьбы. Диагностические критерии сосудистых КН по VASCOG приведены в табл. 2.

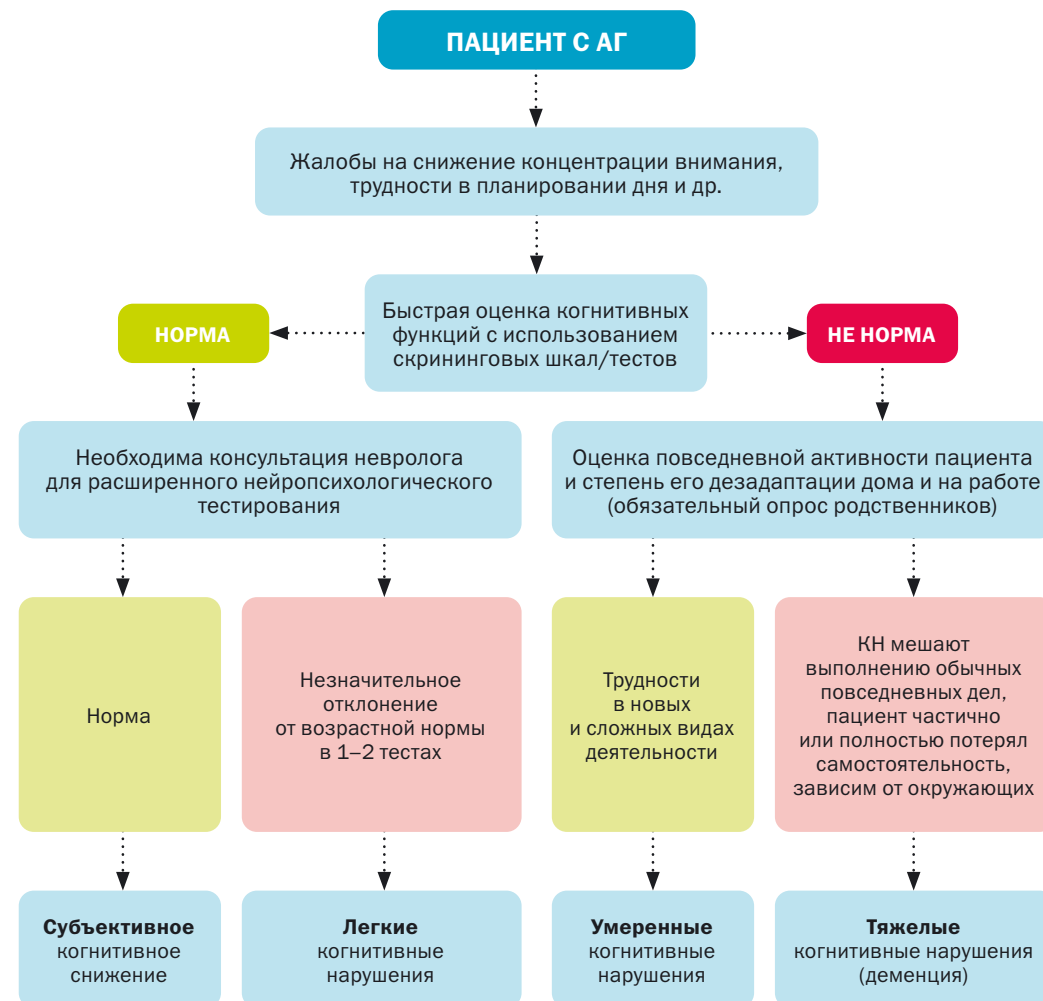
Для выбора наиболее эффективной терапевтической стратегии важно определить степень выраженности когнитивных расстройств. Для этого пациенту или его родственнику задаются вопросы о том, как имеющиеся симптомы вли-

яют на повседневное функционирование. У пациентов с выраженными КН предпочтительным источником информации является родственник, так как сам пациент не может дать адекватную оценку в силу снижения критики.

Субъективными называются КН, которые проявляются исключительно в жалобах пациента, который сообщает о снижении своего когнитивного функционирования по сравнению с прошлым. В то же время, результаты объективных нейропсихологических тестов не выходят за рамки возрастной нормы [26].

Легкими считаются когнитивные нарушения, которые подтверждаются результатами нейропсихологического тестирования, но не оказывают никакого влияния на повседневную жизнь, в том числе и на сложные виды деятельности [27, 28, 29].

Рис. 2. Диагностический алгоритм для выявления когнитивных нарушений и их степени тяжести



Умеренные когнитивные нарушения не лишают пациента независимости и самостоятельности, но могут вызывать некоторые затруднения в сложных видах активности, которые не являются для пациента обычными, например, при получении новых знаний или навыков (освоение новой программы, гаджета, получение новой специальности, изучение иностранного языка и т.п.) [28, 29].

Выраженные когнитивные нарушения ставят пациента в зависимость от посторонней помощи в обычных, повседневных условиях (обычная работа, быт, поход к врачу, прием лекарств и др.) [29]. Синоним термина «выраженные КН» – «деменция».

Сосудистые КН в большинстве случаев субъективные, легкие или умеренные. При наличии

у пациента выраженных КН следует тщательно оценить их нейропсихологические особенности, так как очень часто в таких случаях наблюдается сочетание сосудистой патологии мозга и нейродегенеративного процесса (болезнь Альцгеймера). О последнем говорит присоединение значительных и нарастающих нарушений памяти, элементы закона Рибо. Последний заключается в том, что память на отдаленные события более сохранна, чем на события недавние.

ДИАГНОСТИКА СОСУДИСТЫХ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ

Для выявления когнитивных расстройств обычно используются интегральные методики, которые позволяют за короткое время оценить наличие

ЛЕЧЕНИЕ СОСУДИСТЫХ КН ДОЛЖНО БЫТЬ В ПЕРВУЮ ОЧЕРЕДЬ НАПРАВЛЕНО НА ИХ ПРИЧИНУ, ТО ЕСТЬ ОСНОВНОЕ СОСУДИСТОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ



и выраженность когнитивных расстройств в целом. К таким методикам относятся Тест «Мини-Ког» (Mini-Cog) [30], Краткая шкала оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination (MMSE)) [31] и Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Montreal cognitive assessment (MoCA)) [32]. Последняя в настоящее время считается «золотым стандартом» исследования когнитивных функций. При этом о когнитивных нарушениях обычно говорят, если результат по шкале MoCA меньше 26 баллов.

20 ноября 2023 г. в Москве под эгидой Общероссийской общественной организации «Российское научное медицинское общество терапевтов» состоялось заседание совета экспертов, посвященное обсуждению актуальных вопросов влияния АГ на головной мозг как орган-мишень. В резолюции совета экспертов был предложен алгоритм диагностики сосудистых КН, показанный на рис. 2 [33].

ЛЕЧЕНИЕ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ

Лечение сосудистых КН должно быть в первую очередь направлено на их причину, то есть основное сосудистое заболевание. Антигипертензивная терапия скорее всего способствует уменьшению риска прогрессирования сосудистых когнитивных нарушений. В многочисленных клинических исследованиях и неинтервенционных наблюдениях был продемонстрирован положительный эффект антигипертензивной терапии в отношении профилактики деменции. При этом прослеживалась статистическая связь с возрастом начала терапии и ее продолжительностью. То есть, чем моложе были пациенты в начале наблюдения и чем длительнее был сам период наблюдения, тем более существенно снижался риск развития деменции. В то же время риск деменции не зависел от используемого фармакологического класса антигипертензивных препаратов [34–37].

Другой терапевтической задачей является нейропротекция 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 повреждений белого вещества, огромное значение имеет защита эндотелиальных клеток от окислительного стресса. Оксидативный стресс представляет собой универсальный конечный

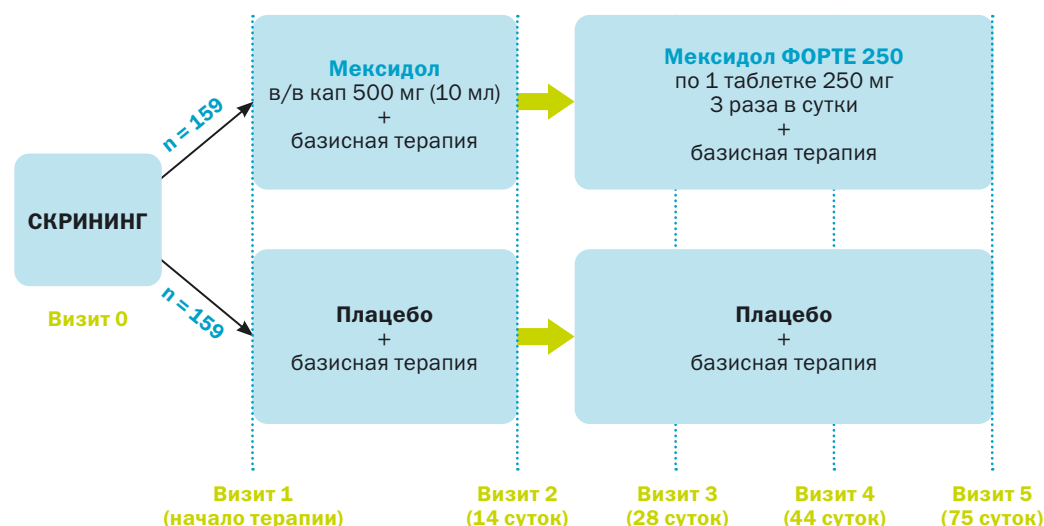
механизм повреждения клеток, так как присутствует практически при любом патологическом процессе и участвует в повреждении как эндотелиоцитов, так и самих нейронов.

Выраженным антиоксидантным эффектом обладает мексидол – оригинальный этилметил-гидроксипиридина сукцинат (ЭМГПС), который оказывает также антигипоксическое, мембраностабилизирующее, ноотропное, антиамнестическое, противотревожное действие [38]. Эффективность ЭМГПС в коррекции сосудистых умеренных КН у пациентов с ХИМ была убедительно продемонстрирована в ходе международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования MEMO (Мексидол – хроническая ишемия МОЗга) [39]. В данном исследовании приняли участие 318 пациентов с диагнозом ХИМ и сосудистыми КН умеренной выраженности (рис. 3). Пациенты были рандомизированы в две группы. Основная группа получала терапию мексидолом вначале в дозе 500 мг в 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 день на фоне базисной терапии в течение 60 дней. Пациенты контрольной группы получали плацебо по аналогичной схеме. Главным критерием эффективности было изменение результата MoCA после терапии.

По завершении исследования в основной группе отмечалось статистически значимое улучшение когнитивных функций, в среднем на 4,22 балла по MoCA. В группе плацебо аналогичный показатель составил 2,17 балла, разница между группами была статистически значимой ($p < 0,000001$). Была зафиксирована также достоверная положительная динамика в домене внимания (тест подбора цифр к символам), в эмоциональной сфере (шкала тревоги Бека), улучшение равновесия при ходьбе (шкала Тинетти), регресс астенических и вегетативных расстройств (шкала MFI-20 и шкала Вейна соответственно) и повышение качества жизни пациентов (SF-26) [39]. Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности мексидола при сосудистых КН у пациентов с ХИМ. Когнитивное улучшение и уменьшение выраженности двигательных нарушений нарастали постепенно, достигая максимума к концу терапии (на 75-й день лечения).

Впоследствии был проведен субанализ исследования MEMO в подгруппах пациентов с АГ и без нее. Пациенты были разделены на 4 под-

Рис. 3. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование МЕМО



15 клинических центров (Российская Федерация + Республика Узбекистан)

Популяция – пациенты с ХИМ (рандомизировано 318 человек)

Возраст 40–90 лет. Средний возраст 60,4±9,45 лет

Общая продолжительность терапии ~75 дней (2,5 месяца)

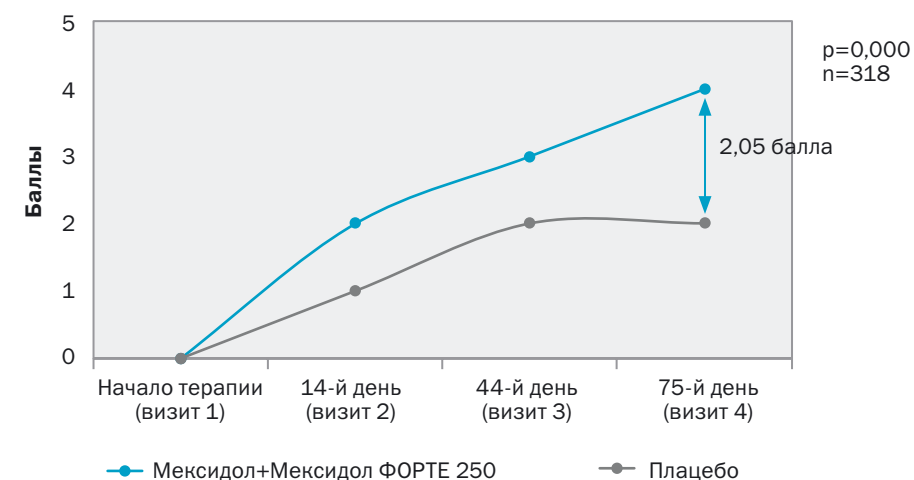
(парентеральная – 14 дней, пероральная – 2 месяца)

группы: 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) [40]. 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 MoCA между группами пациентов, получавших мексидол и плацебо (p=0,000) (рис. 4). Медианное значение балла по MoCA в конце периода наблюдения достигло уровня нормы в группе мексидола. При оценке вторичных конечных точек эффективности статистически значимое преимущество этилметилгидроксипиридина сукцината 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 (рис. 5) [40].

Таким образом, полученные результаты дают основания рекомендовать применение оригинального ЭМГПС в комплексном лечении паци-

ентов с АГ и ХИМ в качестве средства патогенетически обоснованной терапии когнитивных, эмоциональных, астенических, вегетативных и двигательных нарушений. В заключении Совета экспертов от 20 ноября 2023 г. было подчеркнуто [33]: «Для большинства пациентов с АГ для профилактики и лечения когнитивных расстройств одной только антигипертензивной терапии недостаточно – нужна программа нейропротекции. Выбор нейропротектора должен основываться на доказательной базе. Оригинальный этилметилгидроксипиридина сукцинат неоднократно доказал свою эффективность и благоприятный 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. Экспертами рекомендовано дополнить алгоритм медикаментозного лечения пациентов с артериальной гипертензией путем включения препарата этилметилгидроксипиридина сукцинат в клинические рекомендации «Артериальная гипертензия у взрослых».

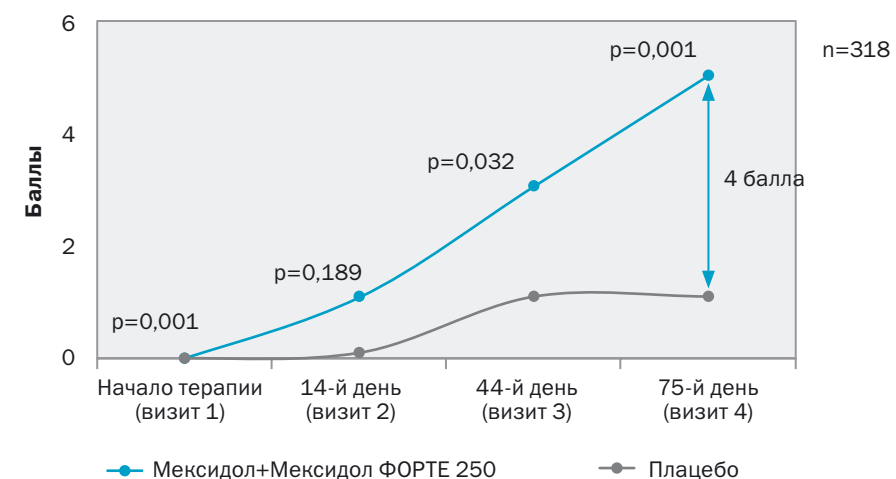
Рис. 4. Динамика баллов по шкале MoCA



РКИ МЕМО: Применение длительной последовательной терапии Мексидол+ Мексидол ФОРТЕ 250 способствует нормализации когнитивных функций у пациентов

Достоверное улучшение и нормализация когнитивных функций по завершении длительной последовательной терапии **Мексидол+ Мексидол ФОРТЕ 250** (75-й день): **+4,22±2,59 балла по шкале MoCA** с суммарным баллом **26,22 (НОРМА)** vs 2,17±2,20 балла в группе Плацебо и суммарный балл 24,17 (когнитивные нарушения). **Среднее значение разности (отличия) между группами: 2,05 балла**

Рис. 5. Динамика оценки качества жизни у обследованных больных/психологический компонент здоровья (опросник SF-36, баллы)



РКИ МЕМО: Применение длительной последовательной терапии Мексидол+ Мексидол ФОРТЕ 250 привело к достоверному улучшению качества жизни пациентов

Достоверное **улучшение качества жизни** по завершении последовательной терапии **Мексидол+ Мексидол ФОРТЕ 250** (75-й день): **+5 баллов по опроснику SF-36** (vs +1 балл в группе Плацебо) **Среднее значение разности (отличия) между группами: 4 балла**