

## КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ: ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ И ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ

**О. Воскресенская**<sup>1</sup>, доктор медицинских наук, профессор,  
**Н. Захарова**<sup>2</sup>, доктор медицинских наук, профессор,  
**М. Иванов**<sup>3</sup>, кандидат медицинских наук

<sup>1</sup>Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

<sup>2</sup>Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского

<sup>3</sup>Областная клиническая больница, Саратов

**E-mail:** vos-olga@yandex.ru

*В статье анализируются вероятность развития когнитивных нарушений у больных артериальной гипертензией (АГ) без инсульта в анамнезе в зависимости от стажа АГ, а также принципы и возможности патогенетической терапии.*

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, когнитивные нарушения, эндотелиальная дисфункция, апоптоз.

**А**ртериальная гипертензия (АГ) — наиболее распространенное заболевание сердечно-сосудистой системы: в мире 972 млн взрослых людей страдают АГ, из них 639 млн — в экономически развитых странах [1]. В многочисленных работах подчеркивается, что АГ является основным корригируемым фактором риска развития сосудистых когнитивных расстройств, механизмы возникновения которых активно изучаются [1–6].

В настоящее время доказано, что эндотелий сосудов играет важную роль в регуляции таких процессов, как дилатация и констрикция сосудов, адгезия тромбоцитов, рост гладкомышечных клеток сосудов [7, 8]. Функция эндотелия может быть определена как баланс противоположно действующих начал — релаксирующих и констрикторных, антикоагулянтных и прокоагулянтных факторов, факторов роста и их ингибиторов. Вазодилатирующую функцию эндотелия обеспечивает продукция эндотелиальных факторов релаксации — оксида азота (NO), простациклина и эндотелиального гиперполяризующего фактора. Основное значение среди них имеет NO, а одним из основных контрагентов NO является эндотелин. Это один из наиболее изучаемых биоактивных медиаторов и самое мощное сосудосуживающее вещество, синтезируемое в эндотелии. Особый интерес представляет пептидная фракция эндотелин-1 (ЭТ-1) [8].

Мнение о значении процессов апоптоза в патогенезе когнитивного дефицита при АГ далеко не однозначно и окончательно не определено. Многие авторы важную роль в развитии этого патологического процесса отводят возникновению пролиферативных изменений в тканях сердечно-сосудистой системы [9–11]. В процессе выполнения фагоцитарной функции с поверхности макрофагов высвобождаются солилизированные «лиганды смерти» — такие, как Fas-лиганды, которые, в свою очередь, запускают апоптоз соседних с ними моноцитов, макрофагов и нейтрофилов, что снижает число

«профессиональных» фагоцитов и еще больше – эффективность фагоцитоза апоптотических клеток [11].

Целью настоящего исследования явилось уточнение молекулярно-биологических механизмов развития ранних когнитивных нарушений (КН) при АГ.

В исследование были включены 84 пациента (женщин – 48, мужчин – 36) с АГ I–III степени (по классификации ВОЗ–МОГ, 1999) в возрасте от 48 до 63 лет (средний возраст  $52,4 \pm 4,2$  года). Критериями включения в исследование были:

- возраст до 65 лет;
- наличие АГ;
- подписание информированного согласия пациента на участие в исследовании.

Критериями исключения являлись:

- энцефалопатия несосудистого генеза;
- почечная недостаточность;
- печеночная недостаточность;
- злоупотребление алкоголем;
- эндокринные нарушения;
- инфекционные заболевания (в том числе их последствия);
- прием гиполлипидемических препаратов;
- перенесенные инсульты, транзиторные ишемические атаки, инфаркты миокарда в анамнезе.

В процессе поиска прогностических факторов развития КН у больных с АГ был применен метод логистической регрессии, позволяющий использовать в качестве предикторов (регрессоров) как бинарные переменные, принимающие значения 0 и 1, так и номинальные переменные, измеренные в любых известных шкалах. Логистическая регрессия позволила определить, как изменение отдельного количественного предиктора на единицу измерения модифицирует риск появления КН. Составлено уравнение логистической регрессии:

$$КН = \frac{e^{g(x)}}{1 + e^{g(x)}}$$

где  $g(x) = 6,71888 - 1,45371 \cdot П - 2,75072 \cdot СтАГ$  (П – пол: 0 или 1, СтАГ – стаж АГ)

Полученное уравнение регрессии позволило констатировать, что с увеличением продолжительности АГ каждые 6 лет риск дебюта КН у пациентов возрастает на 23,4%.


На основании результатов нейропсихологического тестирования с использованием краткой шкалы оценки психического статуса, пробы «Таблицы Шульце», определения слуховой и ассоциативной памяти, пробы на вербальные ассоциации и методики Крепелина на отсчитывание все пациенты были разделены на 2 группы в соответствии с критериями диагностики КН [12]. В 1-й группе было 48 пациентов с выявленными КН, во 2-й – 36 человек без каких-либо отклонений при выполнении тестов. В контрольную группу вошли 20 здоровых лиц (средний возраст –  $51,0 \pm 6,1$  года) без АГ и клинических признаков хронической ишемии мозга. Достоверно значимых различий по возрасту и уровню образования среди обследованных всех групп не выявлено.

Для определения общего количества NO и ЭТ-1 в сыворотке крови использовали наборы реактивов фирмы R&D Systems Total NO/Nitrite/Nitrate Assay (США) и Biomedica Gruppe. Результаты выражали в мкмоль/л и фмоль/мл. Содержание факторов апоптоза (ApoFas, FasL) определяли во взвеси мононуклеаров в плазме крови с использованием наборов реактивов фирмы Bender MedSystems (Австрия). Результаты выражали в пг/мл. Для статистического анализа данных применяли программы Statistica 6.0 и Statgraphics Plus for Windows.

# ПРОНОРАН

Пирибедил 50 мг

 **УЛУЧШАЕТ ПАМЯТЬ И КОНЦЕНТРАЦИЮ ВНИМАНИЯ**

 **УМЕНЬШАЕТ СОПУТСТВУЮЩИЕ НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ЖАЛОБЫ (головную боль, головокружение, шум в ушах и др.)**

 **ПОВЫШАЕТ НАСТРОЕНИЕ И ИНТЕРЕС К ЖИЗНИ**

**Улучшает норадренергическую передачу**

**Корректирует дефицит дофамина**



**Помнит - не помнит?**

 **1 раз в день**

**ХОРОШАЯ ПАМЯТЬ И ГИБКОСТЬ УМА**



115054, Москва, Павелецкая пл., д. 2, стр. 3  
Тел.: (495) 937-07-00, факс: (495) 937-07-01

Для определения диагностической значимости показателей выполняли статистическую процедуру дисперсионного анализа ANOVA (One-Way Analysis of Variance), включавшую как параметрические, так и непараметрические методики (ранговый анализ вариаций Краскела–Уоллиса и медианный тест). По каждой группе указывали средние арифметические значения и ошибки среднего ( $M \pm m$ ); доверительный (ДИ) и межквартильный интервалы (для непараметрических показателей). Достоверными считали различия при  $p < 0,05$ .

Анализ полученных результатов (табл. 1–3) продемонстрировал различия в содержании NO и ЭТ-1 у больных: в 1-й группе уровень NO был ниже, а ЭТ-1 – достоверно выше, чем во 2-й.

У пациентов с риском ишемического повреждения головного мозга нарушение процессов апоптоза выявлено не только на уровне нейронов, но и клеток периферической крови. Это можно считать одним из дополнительных показателей, позволяющих проводить верификацию выраженности данных изменений [11].

По полученным данным, содержание маркеров апоптоза (ApoFas и FasL) у пациентов с КН было достоверно выше, чем у пациентов без КН, и в несколько раз превышало значения в контрольной группе.

Таким образом, развитие КН при АГ характеризуется снижением способности эндотелиальных клеток высвобождать вазорелаксирующие факторы и увеличением образования со-

судосуживающих факторов на фоне нарастания содержания маркеров Fas-опосредованного апоптоза. Данные процессы, по-видимому, снижают резистентность нейронального эндотелия, ухудшая его избирательную проницаемость, способствуют иммунной и оксидативной уязвимости головного мозга. Это сопровождается нарастанием ишемических и воспалительных процессов на церебральном уровне с участием цитокинов, катализацией нейроапоптоза и, как следствие, развитием нейродегенеративных изменений, что, в свою очередь, является одним из патоморфологических субстратов возникновения когнитивного дефекта.

Терапевтические мероприятия при КН сосудистой этиологии должны быть направлены на коррекцию основного сосудистого заболевания, улучшение микроциркуляции и метаболизма мозговой ткани. С учетом указанных механизмов формирования КН при АГ антигипертензивная терапия должна осуществляться препаратами с доказанными эндотелиопротективными свойствами: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, ингибиторы рецепторов ангиотензина-2,  $\beta$ -адреноблокаторы, антагонисты кальция [2, 13]. По данным крупных международных исследований, таких как ASCOT и EUROPA, комбинация периндоприла аргинина и амлодипина (Престанс, Лаборатории Сервье, Франция) показала высокую эффективность в снижении вероятности развития сердечно-сосудистых осложнений, включая инсульт (в исследовании ASCOT – 23%), обладает необходимыми эндотелиопротективными свойствами. В связи с этим Престанс может быть рекомендован пациентам с АГ и КН гипертонической этиологии в качестве базовой гипотензивной терапии.

Патогенетически обоснованным является применение ницерголина, который обладает разнообразными нейропротективными свойствами: стимулирует обратный захват глутамата, оказывает антиапоптозное действие, способствует сохранности холинергических нейронов, стимулирует мозгоспецифичную синтазу NO.

По современным представлениям, NO обладает не только вазорегулирующими свойствами в отношении сосудов головного мозга, но и вовлечен в обеспечение процессов обучения и памяти [14]. Система синтеза и высвобождения NO эндотелием обладает значительными резервными возможностями, поэтому первой реакцией на неадекватное повышение сосудистого тонуса становится увеличение продукции NO. Установлено, что хроническая потребность в постоянном стимулировании синтеза NO приводит к истощению резерва L-аргинина, восполнить который призван новый класс препаратов-эндотелиопротекторов – донаторов NO [1].

Длительная гипоксия, приводящая к ускорению процессов апоптоза церебральных нейронов, делает оправданным применение у данной категории пациентов цитиколина – соединения цитидина и холина, замедляющего темпы развития апоптоза [2]. Используются препараты с воздействием на различные нейромедиаторные системы: холина альфосцерат, пририбедил, ривастигмин [2, 7].

К последним направлениям в терапии сосудистых КН относится коррекция нарушений глутаматергической нейротрансмиссии. Одним из препаратов этой группы является мемантина гидрохлорид, играющий определенную роль в борьбе с эксайтотоксичностью – патологическим феноменом, ведущим к повреждению и гибели нервных клеток под воздействием нейромедиаторов, способных гиперактивировать NMDA-рецепторы [2, 9]. Он блокирует кальциевые потоки, усиливает утилизацию глюкозы в мозге и замедляет процессы нейродегенерации. Клиническая эффективность препарата

Таблица 1

**Средние значения NO (мкмоль/л) у обследованных**

Группа	$M \pm m$	ДИ -95,0%	ДИ +95,0%
Контрольная	5,89±0,32	5,25	6,53
1-я	4,05±0,24*	3,57	4,53
2-я	5,46±0,21	5,04	5,87

*Примечание.* Здесь и в табл. 1–3: \* –  $p < 0,05$ .

Таблица 2

**Средние значения ЭТ-1 (фмоль/мл) у обследованных**

Группа	$M \pm m$	ДИ -95,0%	ДИ +95,0%
Контрольная	0,37±0,04	0,35	0,40
1-я	2,62±0,48*	2,14	3,10
2-я	1,07±0,3*	0,77	1,37

Таблица 3

**Средние значения FasL (пг/мл) и ApoFas (пг/мл) у обследованных**

Показатель	Группа	$M \pm m$	ДИ -95,0%	ДИ +95,0%
FasL	Контрольная	0,05±0,04	0,01	0,18
	1-я	0,79±0,063*	0,66	0,91
	2-я	0,24±0,049*	0,14	0,34
ApoFas	Контрольная	64,69±18,36	28,01	101,37
	1-я	495,71±33,01*	429,77	561,64
	2-я	398,13±25,47*	351,26	445,00

отмечена у многих пациентов с различной степенью выраженности когнитивных расстройств [4, 9].

Традиционно заместительную нейротрансмиттерную терапию назначают, как правило, при выраженных КН. Учитывая полученные данные об индукции апоптоза на этапе недементных КН при АГ, применять ингибиторы NMDA-рецепторов возможно и у данной категории пациентов. Патогенетически обоснованным направлением ведения таких пациентов является использование мембранопротекторов (статины, полиненасыщенные жирные кислоты  $\omega$ -3); что требует дальнейшего изучения для получения доказательств их эффективности. Таким образом, современный арсенал лекарственных средств позволяет эффективно корригировать эндотелиальную дисфункцию и замедлять процессы апоптоза, что является обязательной составляющей в терапии КН при АГ уже на стадии их начальных проявлений.

## Литература

1. Боголепов А.Н., Семушкин Е.Г. Роль сердечно-сосудистой патологии в формировании когнитивных нарушений // Неврол. журн. – 2011; 4: 29–31.
2. Гусев Е.И., Боголепова А.Н. Когнитивные нарушения при цереброваскулярных заболеваниях / М.: 2013; 160 с.
3. Максимова М.Ю., Тимербаева С.Л., Смирнова И.Н. и др. Предупреждение прогрессирования когнитивных нарушений у больных с сосудистыми заболеваниями головного мозга // Трудный пациент. – 2011; 6: 23–9.
4. Сорокина И.Б., Гудкова А.А., Гехт А.Б. Умеренные когнитивные расстройства при сосудистых заболеваниях головного мозга: диагностика и принципы терапии // Трудный пациент. – 2010; 3: 23–8.
5. Преображенская И.С., Яхно Н.Н. Сосудистые когнитивные нарушения: клинические проявления, диагностика, лечение // Неврол. журн. – 2007; 5: 45–50.
6. DiCarlo A., Baldereschi M., Amaducci L. et al. Cognitive impairment without dementia in older people: prevalence, vascular risk factors, impact on disability. The Italian Longitudinal Study on Aging // J. Am. Ger. Soc. – 2000; 48: 775–82.
7. Захаров В.В., Сосина В.Б. Возможности антигипоксантов в лечении умеренных когнитивных нарушений у больных сахарным диабетом // Лечащий врач. – 2010; 3: 87–91.
8. Lind L., Grantsam S., Millgard J. Endothelium-dependent vasodilation in hypertension – A review // Blood Pres. – 2000; 9: 4–15.
9. Левин О.С. Умеренное когнитивное расстройство: диагностика и лечение // Эффективная фармакотерапия. – 2012; 5: 14–20.
10. Kockx M., Knaapen M. The role of apoptosis in vascular disease // J Pathol. – 2000; 190: 267–80.
11. Morris S., Bradbury A., Mosquera D. Apoptosis in Vascular Disease / Eur. J. Vasc. Endovasc. – 2011; 22: 389–95.
12. Petersen R. MCI as a useful clinical concept // Geriatric. Times. – 2004; 5: 30–6.
13. Суслина З.А., Гераскина Л.А., Фоянкин А.В. Артериальная гипертензия, сосудистая патология мозга и антигипертензивное лечение / М.: Медиаграфика, 2006; 200с.
14. Бурчинский С.Г. Вазотропная фармакотерапия: новые аспекты // Журн. практ. лікаря. – 2001; 6: 57–60.
15. Лишневецкая В.Ю. Эндотелиальная дисфункция: что необходимо знать практическому врачу? // Здоровья України. – 2010; 7: 2.

**COGNITIVE IMPAIRMENTS IN ARTERIAL HYPERTENSION: POSSIBLE MECHANISMS OF OCCURRENCE AND PRINCIPLES OF THERAPY**  
Professor **O. Voskresenskaya**<sup>1</sup>, MD; Professor **N. Zakharova**<sup>2</sup>, MD; **M. Ivanov**<sup>3</sup>,  
Candidate of Medical Sciences

<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

<sup>2</sup>V.I. Razumovsky Saratov State Medical University

<sup>3</sup>Regional Clinical Hospital, Saratov

*The paper analyzes the probability of cognitive impairments in hypertensive patients without a history of stroke in relation to the duration of arterial hypertension, as well as the principles and possibilities of pathogenetic therapy.*

**Key words:** arterial hypertension, cognitive impairments, endothelial dysfunction, apoptosis.