

# Гипертоническая энцефалопатия и когнитивные нарушения: новые возможности диагностики и лечения

**Лечение артериальной гипертензии (АГ) относится к числу приоритетных задач врачей разных специальностей. Это связано прежде всего с тем, что АГ является одним из наиболее социально значимых заболеваний и вносит наибольший вклад в смертность населения. Высокая распространенность АГ, разнообразие возможных поражений органов-мишеней и исходов определяют необходимость комплексного подхода к лечению пациентов с АГ.**

В Рекомендациях Всероссийского научного общества кардиологов (2008) указано, что основная цель лечения больных АГ состоит в максимальном снижении риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти от них. Для достижения этой цели требуется не только снижение артериального давления (АД) до целевого уровня, но и коррекция всех модифицируемых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (курения, дислипидемии, гипергликемии и ожирения), торможение процесса и уменьшение степени поражения органов-мишеней, а также лечение ассоциированных и сопутствующих заболеваний. Особое значение имеют своевременное выявление и коррекция изменений, происходящих в органах-мишенях, так как в этом случае удается предотвратить возникновение развернутой картины сердечно-сосудистых заболеваний, а значит, уменьшить сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность, а также повысить качество жизни пациентов.

Важнейшими органами-мишенями, в которых происходят изменения при АГ, являются сердце, сосуды, почки и головной мозг. В настоящее время разработаны и широко применяются критерии стратификации риска сердечно-сосудистых заболеваний при АГ, в том числе отражающие наличие субклинических поражений органов-мишеней. К таким критериям относятся электрокардиографические и ультразвуковые признаки гипертрофии левого желудочка, проявления поражения сосудов (утолщение слоя интима-медиа общей сонной артерии, снижение лодыжечно-плечевого индекса, увеличение скорости пульсовой волны), а также признаки поражения почек (повышение сывороточного уровня креатинина, снижение скорости клубочковой фильтрации и появление микроальбуминурии). В то же время ни в отечественных, ни в европейских рекомендациях не представлена система идентификации ранних поражений головного мозга, что существенно уменьшает возможности кардиолога и врача общей практики в полном объеме оценить состояние пациента с АГ и категорию риска.

Патологические процессы, происходящие в головном мозге при АГ, имеют определенную морфологическую картину, возникают вследствие плазматического и геморрагического пропитывания, а также некроза стенки сосудов с ее последующим истончением. Это состояние получило название «гипертоническая энцефалопатия» (ГЭ). Для ГЭ и других состояний, проявляющихся многоочаговым расстройством функций головного мозга и обусловленных недостаточностью церебрального кровообращения, в нашей стране широко используется объединительный термин «дисциркуляторная энцефалопатия».

Для ГЭ характерно раннее поражение преимущественно белого вещества головного мозга (лейкоареоз) с признаками деструкции миелина, наличием мелких полостей и расширением периваскулярного пространства. Характерные изменения выявляются обычно в зонах терминального кровообращения, особенно чувствительных к колебаниям АД, т. е. в перивентрикулярных участках головного мозга.

В Рекомендациях Европейского общества по артериальной гипертензии (2007) указывалось, что, хотя методы выявления ГЭ существуют и продемонстрировали свое прогностическое значение, их повсеместное использование в клинической практике невозможно в связи с высокой стоимостью, недостаточной оснащенностью аппаратурой, сложностью выполнения и отсутствием стандартизации. Речь идет прежде всего о применении компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии (МРТ). С использованием этих методов исследования, особенно МРТ, бессимптомное поражение головного мозга будет все чаще диагностироваться у пациентов с АГ, так как распространенность лейкоареоза высока. В исследовании ARIC было показано, что подобные изменения белого вещества головного мозга встречаются у пациентов с АГ в 2 раза чаще, чем у нормотензивных лиц, а у больных с неконтролируемой АГ — в 1,5 раза чаще, чем у пациентов с контролируемой АГ.

В последнее время появились данные о том, что поражение головного мозга как органа-мишени при АГ встречается даже чаще, чем поражение почек или сердца. При проведении МРТ 142 пациентам с АГ без явных сердечно-сосудистых заболеваний бессимптомные цереброваскулярные изменения были выявлены у 44% больных, в то время как субклинические поражения сердца и почек — только в 21 и 26% случаев соответственно. Диагностические признаки лейкоареоза могут быть как единственным критерием поражения органов-мишеней, так и одним из проявлений в ряду других критериев, являясь при этом существенной категорией сердечно-сосудистого риска.

Со степенью лейкоареоза прямо коррелируют другие критерии поражения органов-мишеней: толщина слоя интима-медиа общей сонной артерии, скорость пульсовой волны, среднее диастолическое АД за сутки, а также возраст и уровень фактора Виллебранда в плазме (рис. 1). Лейкоареоз оценивался авторами по данным МРТ с помощью специальной шкалы (Fazekas score): I степень (0-1 балл), II степень (2-3 балла), III степень (4-6 баллов). По результатам работы авторы делают вывод о необходимости определять у пациентов с АГ (особенно пожилого возраста) показатели состояния сосудистой

стенки, характеризующие ее утолщение, жесткость и состояние эндотелиальной функции, чтобы прогнозировать выраженность изменений в головном мозге.

С другой стороны, необходимо помнить, что обнаруживаемые при специальном исследовании изменения в головном мозге часто не проявляются клинически. Продолжительность такой бессимптомной фазы может быть различной и зависеть от наличия других факторов риска, помимо АГ. Однако даже начальные проявления ГЭ могут приводить к когнитивным нарушениям, которые, по мнению ряда авторов, следует считать маркером цереброваскулярного риска. В настоящее время используются термины «умеренные когнитивные расстройства» (УКР) и «легкие когнитивные расстройства» (ЛКР) для обозначения когнитивных нарушений на преддементных стадиях поражения головного мозга. Сформулированы критерии УКР и ЛКР, и указанные расстройства вполне могут быть определены при помощи специальных тестов. Это необходимо делать как можно раньше, в период бессимптомной фазы ГЭ, чтобы провести своевременное лечение в целях профилактики сосудистой деменции, к которой приводит ГЭ.

В Рекомендациях Европейского общества по артериальной гипертензии (2007) подчеркивалась важность выявления ранних когнитивных нарушений у пациентов с АГ, а также уточнения роли повышенного АД и влияния различных медикаментозных препаратов на развитие когнитивных нарушений и деменции. В клинической практике нейропсихологическое исследование может проводиться с помощью простых скрининговых шкал, например Краткой шкалы оценки психического статуса (Mini-Mental State Exam, MMSE). В исследовании HYVET было показано, что регулярное проведение теста

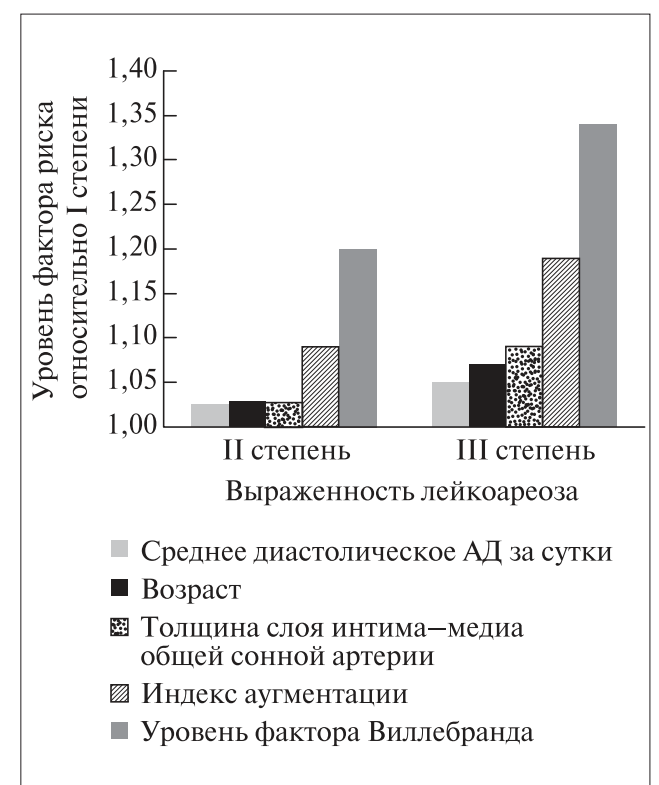


Рис. 1. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированные с выраженностью лейкоареоза (Kearney-Schwartz A. et al., 2009)

MMSE в процессе наблюдения за больными АГ может оказать существенную помощь в определении критериев УКР и показаний к проведению специальных исследований. Оценку ниже 24 баллов или снижение оценки более чем на 3 балла в течение года можно рассматривать как критерии возможной деменции и показание для дальнейшего углубленного обследования. Важность оценки когнитивных нарушений, не достигающих степени деменции, связана также с тем, что правильное лечение этих расстройств у пациентов с ГЭ позволяет повышать качество жизни больных.

Основные принципы и методы лечения когнитивных нарушений при ГЭ сформулированы исходя из факторов риска и патогенеза этих расстройств.

Важнейшей составляющей частью терапии пациентов с ГЭ является контроль АД. Установлено, что высокое систолическое АД в середине жизни коррелирует с риском когнитивного снижения в преклонном возрасте. В ряде исследований было показано, что активная антигипертензивная терапия основными классами препаратов (ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, блокаторами рецепторов ангиотензина II, антагонистами кальция, тиазидными диуретиками,  $\beta$ -блокаторами), проводимая у больных АГ различного возраста с целью достижения целевого уровня АД (140/90 мм рт. ст.), позволяет снизить частоту возникновения деменции. В одном из последних метаанализов таких исследований продемонстрировано достоверное снижение частоты деменции на 13% в группах активной терапии. В то же время метаанализы последних лет позволили экспертам Европейского общества кардиологов высказать предложение повысить целевой уровень систолического АД для пожилых больных АГ до 150 мм рт. ст., что отчасти связано с динамикой патологических процессов в головном мозге.

Помимо антигипертензивного лечения, пациентам с ГЭ показана терапия, направленная на улучшение кровоснабжения головного мозга (препараты, нормализующие реологические свойства крови, микроциркуляцию, венозный отток) и метаболизма нервных клеток, находящихся в условиях ишемии и гипоксии (нейропротекторы, активаторы метаболизма, антиоксиданты и др.). Следует признать, что в настоящее время не существует общепринятого протокола ведения больных с легкими и умеренными когнитивными расстройствами, в том числе при АГ.

При лечении УКР применяются вазоактивные препараты, назначение которых может иметь патогенетическое обоснование. У пациентов с деменцией различной этиологии был продемонстрирован терапевтический эффект ницерголина, пентоксифиллина, антагонистов кальциевых каналов (в частности, нимодипина), однако их назначение носит лишь рекомендательный характер.

Для лечения легких и умеренных когнитивных расстройств у пациентов с АГ используются препараты различных групп: ноотропные (пирацетам), аминокислотные и пептидергические, ацетилхолинергические (донепизил, галантамин, ривастигмин), глутаматергические, антагонисты NMDA-рецепторов (мемантин), экстракт гинкго билоба, а также винпоцетин, глиатилин и др. Существование такого множества препаратов требует выработки критериев для их выбора. К последним следует отнести патогенетически обоснованный механизм действия препарата, оптимальное соотношение эффективности и безопасности, опыт применения и результаты исследований. Отсутствие достоверной доказательной базы о влиянии этих препаратов на риск развития ГЭ и деменции служит препятствием для включения их в комплексную терапию пациентов с АГ и субклиническим поражением головного мозга в качестве органа-мишени. Спорным является вопрос о целесообразности

назначения ноотропных препаратов, которые широко используются в повседневной клинической практике, так как анализ проведенных клинических исследований не позволяет однозначно говорить об их положительном влиянии на когнитивные функции в долгосрочной перспективе. Препараты барвинка показали определенную эффективность при лечении УКР, однако полученных данных недостаточно, чтобы рекомендовать их для широкого применения. В ряде клинических исследований показана эффективность лекарственных препаратов гинкго билоба при деменции альцгеймеровского типа и УКР.

Одним из препаратов нейропротективного действия, потенциально способным влиять на когнитивные функции, является Актювегин, который относят к активаторам метаболизма мозга. В двойном слепом плацебо контролируемом исследовании ААМІ, в котором изучались эффекты применения Актювегина на возрастные нарушения памяти, было показано, что под влиянием Актювегина по данным электроэнцефалографии возникают значительные изменения в парietальной, фронтальной и темпороокципитальной зонах, свидетельствующие об улучшении концентрации и внимания.

Одним из перспективных направлений профилактики и лечения когнитивных нарушений при цереброваскулярной патологии является применение препаратов, обладающих модулирующим действием на холинергическую и глутаматергическую системы. К препаратам, способным влиять на холинергическую передачу, относятся предшественники ацетилхолина и ингибиторы ацетилхолинэстеразы. Доноры ацетилхолина – холина альфосцерат и цитидиндифосфохолин (цитиколин) – прежде всего влияют на холинергическую передачу.

Цитиколин (Цераксон), помимо основного действия, обладает антиоксидантными и мембраностабилизирующими свойствами. Его нейропротективное действие обусловлено различными эффектами: поддержанием уровней кардиолипина, сфингомиелина, содержания арахидоновой кислоты в фосфатидилхолине; стимуляцией синтеза глутатиона. Ранее наиболее широкое внимание привлекали эффекты цитиколина у пациентов с острыми и хроническими нарушениями мозгового кровообращения, а в последнее время появились сообщения о положительном влиянии цитиколина на когнитивные расстройства, в том числе у пациентов с АГ. При использовании указанного препарата было обнаружено улучшение когнитивных функций как при болезни Альцгеймера, так и при сосудистой деменции. Проведенные экспериментальные и клинические исследования подтверждают эффективность и безопасность применения цитиколина в лечении когнитивных нарушений.

Особое внимание в этой связи привлекает метаанализ, представленный Кокрановской библиотекой. В него были включены 14 двойных слепых плацебо контролируемых рандомизированных исследований, в которых цитиколин использовался при когнитивных расстройствах на фоне хронических заболеваний головного мозга. В связи с тем что эти исследования были выполнены за период более чем 30 лет, отмечались большие отличия в их дизайне, что, тем не менее, не помешало проведению метаанализа. Участники исследований представляли собой неоднородную по возрасту и основным заболеваниям группу, в которой были представлены как пациенты с ЛКР и УКР, так и пациенты с сосудистой и сенильной деменцией. В метаанализе было показано, что цитиколин оказывает достоверный и продолжительный положительный эффект на такие характеристики когнитивных функций пациентов, как память и поведение (использовался показатель среднего стандартного отклонения). Анализ тестов для оценки памяти (10 исследований, 924 пациента) показал, что суммарная эффективность применения цитиколина по

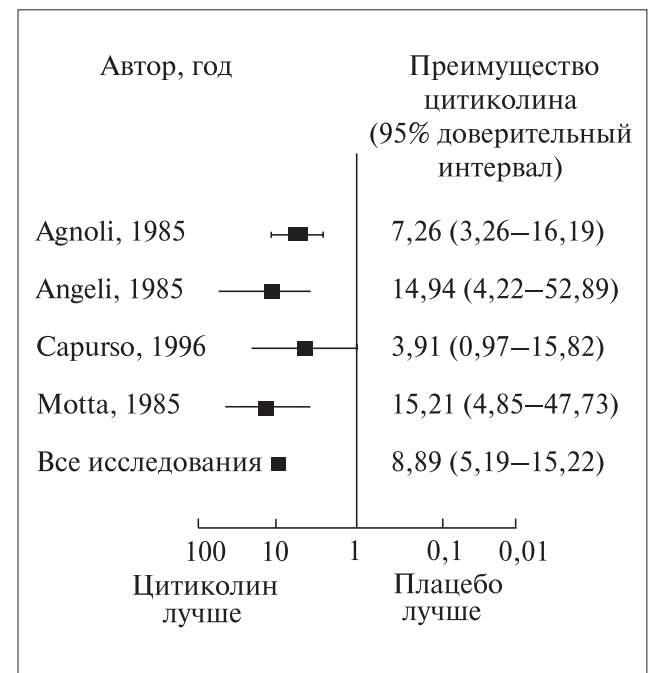


Рис. 2. Сравнение клинической оценки улучшения когнитивных функций у пациентов, принимавших цитиколин и плацебо

сравнению с группой плацебо составила 0,38 (95% доверительный интервал 0,11–0,65), причем этот положительный эффект был наиболее характерным для пациентов с цереброваскулярными заболеваниями. Анализ 5 различных шкал по оценке поведения (8 исследований, 844 пациента) продемонстрировал статистически достоверное улучшение показателей, характеризующих поведение:  $-0,26$  (95% доверительный интервал  $-0,49... -0,04$ ). Наиболее интересные данные были получены при анализе клинической оценки улучшения когнитивных функций (4 исследования, 217 пациентов): суммарный эффект цитиколина составил 8,89 (рис. 2). Высокая безопасность препарата была подтверждена в метаанализе 7 исследований (891 пациент), посвященном изучению нежелательных эффектов. Авторы метаанализа сделали вывод об эффективности цитиколина у пациентов с когнитивными расстройствами, в особенности связанными с цереброваскулярными заболеваниями.

#### Литература

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации ВНОК // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – № 7. – Прилож. 2. – 31 с.
2. Дроздецкий С.И. Когнитивные нарушения у пациентов с артериальной гипертензией // Тр. XV Рос. нац. конгресса «Человек и лекарство». – М., 2008. – С. 291–300.
3. Одинак М.М., Емелин А.Ю., Лобзин В.Ю. и др. Терапия сосудистых когнитивных расстройств // Рус. мед. журн. – 2009. – Т. 17. – № 20. – С. 1295–1298.
4. Севастьянова Е.В., Повереннова И.Е. Когнитивные нарушения при гипертонической энцефалопатии // Неврол. вестн. – 2008. – Т. XL. – № 1. – С. 21–26.
5. Сорокина И.Б., Гудкова А.А., Гехт А.Б. Нейропротективная терапия заболеваний нервной системы: возможности применения цитиколина // Лечебное дело. – 2009. – № 3. – С. 85–92.
6. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // J. Hypertens. – 2007. – V. 25. – P. 1105–1187.
7. Fioravanti M., Yanagi M. Cytidinediphosphocholine (CDP-choline) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly // The Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2005. – Issue 2. – CD000269.pub.3. 10.1002/14651858.
8. Kearney-Schwartz A., Rossignol P., Bracard S. et al. Vascular structure and function is correlated to cognitive performance and white matter hyperintensities in older hypertensive patients with subjective memory complaints // Stroke. – 2009. – V. 40. – P. 1229–1236.
9. Leon-Carrion J., Dominguez-Roldan J.M., Murillo-Cabezas F. et al. The role of cytoline in neuropsychological training after traumatic brain injury // NeuroRehabilitation. – 2000. – V. 14. – P. 33–40.
10. Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E. et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European society of hypertension task document // J. Hypertens. – 2009. – Oct. 15. DOI: 10.1097/hjh.Ob013e328333146d.

Статья печатается в сокращении.

Лечебное дело, 2010, № 2

