

## Артериальная гипертензия и когнитивные нарушения. Взгляд невролога

© А.И. ФЕДИН

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

### Резюме

Представлен обзор литературы о связи когнитивных нарушений (КН) с артериальной гипертензией (АГ). Патогенетические механизмы АГ связаны с развитием церебральной микроангиопатии. При антигипертензивной терапии (АГТ) должны учитываться нарушения ауторегуляции мозгового кровотока при цереброваскулярной болезни и критических стенозах крупных мозговых артерий, особенно у пациентов старше 80 лет. Подчеркивается важность АГТ, ориентированной на уровень церебрального перфузионного давления, выраженность КН и физического функционирования пациентов. Для коррекции КН рекомендована нейроцитопротективная терапия.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, когнитивные нарушения, антигипертензивная терапия, церебральное перфузионное давление.

### Информация об авторе:

Федин А.И. — <https://orcid.org/0000-0002-6996-2828>

**Автор, ответственный за переписку:** Федин А.И. — e-mail: [fedin.anatoly@gmail.com](mailto:fedin.anatoly@gmail.com)

### Как цитировать:

Федин А.И. Артериальная гипертензия и когнитивные нарушения. Взгляд невролога. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(11):1–7. <https://doi.org/10.17116/jnevro20231231111>

## Arterial hypertension and cognitive impairment. Neurologist's view

© А.И. FEDIN

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

### Abstract

The article presents a review of the literature on the relationship of cognitive impairment (CI) with arterial hypertension (AH). The pathogenetic mechanisms AH are characterized by the development of cerebral microangiopathy. Antihypertensive therapy (AHT) should take into account violations of autoregulation of cerebral blood flow in cerebrovascular disease and critical stenoses of large cerebral arteries, especially in fragile patients older than 80 years. The importance of AHT focused on the level of cerebral perfusion blood pressure, the severity of CI and the physical functioning of patients is emphasized. Neurocytoprotective therapy is recommended for correction of CI.

**Keywords:** arterial hypertension, cognitive impairment, antihypertensive therapy, cerebral perfusion blood pressure.

### Information about the author:

Fedin A.I. — <https://orcid.org/0000-0002-6996-2828>

**Corresponding author:** Fedin A.I. — e-mail: [fedin.anatoly@gmail.com](mailto:fedin.anatoly@gmail.com)

### To cite this article:

Fedin AI. Arterial hypertension and cognitive impairment. Neurologist's view. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2023;123(11):1–7. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20231231111>

Среди факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний ключевая роль отводится артериальной гипертензии (АГ), представляющей глобальную медико-социальную проблему [1]. Уровень артериального давления (АД) напрямую коррелирует с сердечно-сосудистым риском, что отражается в высоких показателях смертности и инвалидизации паци-

ентов с АГ [2]. Отдельной проблемой является АГ у пациентов молодого возраста, которые часто в силу разных причин не получают необходимого лечения, что по мере развития заболевания ведет к повышению сердечно-сосудистого риска, поражению органов-мишеней, протекающему достаточно длительное время без клинически значимых симптомов [3].

Доказан рост распространенности АГ по мере повышения возраста пациентов. Так, в 2015 г. в США 64,9% общей популяции больных АГ составляли пожилые пациенты (старше 60 лет); целевые цифры АД удерживали лишь 52,5% из них [4]. При анализе частоты встречаемости АГ в зависимости от возраста пациентов в Российской Федерации оказалось, что АГ наблюдается у 60% больных старше 60 лет и у 80% — старше 80 лет [5]. Результаты исследования распространенности сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации (ЭССЕ-РФ) показали, что в целом в России эффективную терапию получают 49,1% пациентов с АГ. Во всех 13 субъектах, включенных в исследование, было выявлено, что по мере повышения возраста труднее достигать целевых цифр АД [6].

Головной мозг при АГ является одним из органов-мишеней. Патогенетические механизмы АГ, приводящие к церебральным изменениям, многообразны и характеризуются развитием церебральной микроангиопатии (ЦМА) [7]. У 94—98% больных АГ формируются патологические изменения мозговых сосудов с деструктивными изменениями, включая плазмо- и микрогеморрагии, некроз стенки интрацеребральных артерий диаметром 70—50 мкм (артерии базальных ганглиев, переднебоковых таламических отделов, варолиева моста и мозжечка). При АГ возникает гипертрофия мышечной оболочки экстрацеребральных сосудов с развитием стенозов и последующей облитерацией просвета, что является одним из патогенетических механизмов ишемии мозга. При АГ нарушаются структурно-функциональные свойства эритроцитов и тромбоцитов, микроциркуляция. АГ способствует значительному ускорению развития и прогрессирования атеросклеротического поражения магистральных артерий головы и крупных интракраниальных артерий. Повышение АД вызывает некроз миоцитов сосудистой стенки, плазморрагии и фибриноидную дегенерацию, что ведет к формированию милиарных аневризм, которые в последующем становятся источником кровоизлияний. АГ сопровождается дисбалансом медиаторов, активацией симпатико-адреналовой системы, нарушением реологических свойств крови, эндотелиальной дисфункцией.

Основной мишенью в головном мозге при АГ являются сосуды малого калибра, включая мелкие перфорирующие артерии, артериолы, капилляры, венулы и мелкие вены диаметром от 5 мкм до 2 мм, при этом преобладает поражение глубоких перфорирующих артерий с вовлечением в патологический процесс белого вещества. В англоязычной литературе данное состояние получило название «болезнь малых церебральных сосудов» (small vessel disease) [8], в отечественной — ЦМА [9]. При ЦМА поражаются нейроваскулярные единицы — функциональные объединения эндотелиоцитов капилляров, нейронов, астроцитов, и перицитов. От активности нейроваскулярных единиц на уровне микроциркуляторного русла напрямую зависит регуляция энергетического обеспечения нейронов [10]. Нейроваскулярные единицы перераспределяют кровоток из области неактивных нейрональных ансамблей в зоны с активно функционирующими нейронами и глиальными клетками. Указанный феномен функциональной гиперемии является важным адаптационным механизмом, позволяющим обеспечить максимально эффективную деятельность мозга.

Значимую роль в реализации данного механизма играют перициты. Перициты (перикапиллярные клетки, клетки Руже) — удлиненные клетки, имеющие большое количество отростков, которые располагаются вдоль длинной оси

капилляра снаружи от эндотелия. Отростки перицитов насквозь проходят через базальный слой сосудов и контактируют с эндотелиоцитами, передавая им нервные импульсы. В результате этого взаимодействия просвет мелкого сосуда может расширяться или суживаться в зависимости от накопления или потери клеточной жидкости. Каждый эндотелиоцит связан с отростками перицитов, а с каждым перицитом контактирует аксональное окончание симпатической нервной клетки, которое внедряется в плазмалемму перицита, в результате чего формируется синапсодобная структура, способная передавать нервные импульсы. Важное значение для метаболической и нейрогуморальной регуляции локального мозгового кровотока (МК и ЛМК соответственно) имеют астроциты, которые обеспечивают снабжение нейронов энергетическими субстратами. В результате значительного повышения ЛМК активированных мозговых зон на фоне малого увеличения МК в полушариях развивается локальная функциональная (рабочая) гиперемия. Объем ЛМК может увеличиваться при активации тех или иных зон головного мозга до 180 мл/100 г/мин, латентный период регуляции составляет от 0,5 до 5 с. Снижение МК до 35—40 мл/100 г/мин приводит к кислородному голоданию. В результате нарушается процесс расщепления глюкозы, что в свою очередь вызывает повышение уровня лактата, развитие ацидоза. Наряду с этим возникают гемореологические и микроциркуляторные нарушения, что проявляется клинически в виде неврологических симптомов.

Особенностями строения сосудистой системы головного мозга являются большое количество вне- и внутримозговых коммуникантных артерий и магистральный тип строения микроциркуляторного русла, которое не содержит значительного количества анастомозов. При острой окклюзии, спазме или повреждении сосуда дистальнее отхождения интракраниальных артериальных коммуникантов кровоснабжение головного мозга не может быть компенсировано, соответственно его отделы расположенные в зоне нарушенного кровоснабжения, страдают от гипоперфузии. Эти особенности необходимо учитывать при назначении антигипертензивной терапии (АГТ) [11].

Влияние АГ на прогрессирование уровня когнитивной дисфункции уже несколько десятилетий является объектом исследований. В 1993 г. V. Natchinski и J. Bowler [12] был предложен термин «сосудистые когнитивные расстройства». Это понятие было введено для обозначения нарушений когнитивных функций, возникающих при цереброваскулярной болезни (ЦВБ). Когнитивные нарушения (КН) являются ключевым клиническим синдромом при гипертензивной энцефалопатии, при этом имеет место снижение одной когнитивной функции и более по сравнению с исходным уровнем данного пациента.

Проблема КН должна рассматриваться не только в медицинском, но и в социальном аспекте. Это связано с тем, что КН широко распространены; у пожилых с КН отмечаются снижение работоспособности, социальная дезадаптация; часто имеет место недостаточный эффект лечебно-профилактических мероприятий в отношении заболеваний, приводящих к КН; у пациентов со значительными КН снижается продолжительность жизни; возможно ухудшение финансового положения пациента и его близких; КН приводят к снижению количества трудовых ресурсов, связаны со значительными материальными затратами на систему оказания медико-социальной помощи, а также на исследования в этой сфере [13].

В наблюдательном исследовании Honolulu-Asia Aging Study (проводилось с 1965 по 1996 г.) было выявлено, что при систолическом АД (САД)  $\geq 160$  мм рт.ст. в среднем возрасте происходит двукратное увеличение риска развития КН спустя 25 лет. В то же время изменение диастолического АД (ДАД) никак не отражается на интеллектуальном статусе обследованных [14]. Особое внимание при изучении состояния когнитивного статуса больных АГ уделяется исследованию конкретных доменов (исполнительные функции, память, скорость обработки информации и др.) [15]. Более ранние источники в большей степени освещают вопрос оценки когнитивных функций в целом, основываясь на нейропсихологическом тестировании. Так, для определения выраженности КН активно применялась краткая шкала оценки психического статуса (Mini Mental State Examination, MMSE).

КН являются междисциплинарной проблемой, которая должна рассматриваться представителями разных медицинских специальностей (неврологи, кардиологи, терапевты и др.). С клинической точки зрения наибольшее значение имеет классификация КН по степени тяжести. Принято выделять легкие, умеренные и тяжелые КН [16]. Если вследствие КН формируется частичная или полная зависимость от окружающих, можно говорить о тяжелых КН или деменции. Для достижения максимального результата от проводимой терапии и сохранения когнитивного здоровья пациентов важно выявление КН в дебюте заболевания, на ранних этапах поражения головного мозга.

Эффективной мерой профилактики цереброваскулярных осложнений является адекватная АГТ, однако до сих пор обсуждается проблема целевого и оптимального АД у пациентов пожилого возраста. Важным является вопрос о целевых цифрах АД при проведении АГТ у больных с ЦВБ, в том числе с последствиями инсульта. Почти все препараты АГТ в той или иной степени влияют на мозговое кровообращение, при этом рассматриваются три ключевых направления возможного их действия на церебральную гемодинамику: непрямые эффекты, связанные со снижением среднего АД, прямое действие препаратов на церебральные артерии и непрямые эффекты, заключающиеся в воздействии препаратов на изменения структуры церебральных артерий, которые возникают при длительном течении АГ [17].

Ключевым показателем церебральной гемодинамики является объемный МК (ОМК) — количество миллилитров крови, протекающей через 100 г мозговой ткани за 1 мин. В норме ОМК взрослого человека составляет 50–60 мл/100 г/мин, 15–20 мл/100 г/мин в белом и 70–75 мл/100 г/мин в сером веществе. При пересчете на среднюю массу мозга в 1350–1400 г (2% от массы тела взрослого человека) суммарный МК достигает 700–750 мл/мин, т.е. 14–20% системного минутного объема крови человека [18]. Критическим уровнем полушарного ОМК является 18–20 мл/100 г/мин.

Объем потребления кислорода определяет метаболическую активность головного мозга, в норме он составляет 1,48–3,3 мл/100 г/мин, т.е. порядка 50 мл/мин, или 20% от общего потребления организма. В норме уровень метаболической активности головного мозга по объему потребления глюкозы составляет около 5 мг/100 г/мин (0,25 мкмоль/г/мин) при 95% аэробном пути катаболизма [18]. Источником энергии головного мозга является исключительно аэробный путь окисления глюкозы. Реализа-

ции этого способствуют высокие кровотоки и уровень потребления кислорода, дублированная система регуляции МК на разных уровнях и механизмы компенсаторного перераспределения кровотока в головном мозге при поражении одной или нескольких снабжающих его кровью артерий.

Постоянные параметры перфузии головного мозга осуществляют механизмы ауторегуляции МК, вследствие чего головной мозг является уникальным органом. Ауторегуляция МК — одно из фундаментальных свойств церебральной гемодинамики, направленное на адекватное кровоснабжение головного мозга [19]. Данный термин применяется для описания возможности систем гомеостаза организма поддерживать стабильный тканевый МК, независимо от перепадов системного АД, изменений метаболизма, воздействия вазоактивных лекарственных препаратов и других факторов. Регуляция МК представляет собой сложный, многоуровневый процесс. Его обеспечивают несколько взаимосвязанных регуляторных контуров, каждый из которых способен к самостоятельному функционированию. Они поддерживают в определенных пределах химический состав мозговой ткани и осуществляют регуляцию ее физического состояния (объем, количество жидкости и др.) [20].

Известны метаболический, миогенный, гуморальный и нейрогенный регуляторные контуры. АГТ влияет в первую очередь на миогенный механизм ауторегуляции МК. Впервые эффект, лежащий в основе миогенного механизма, был описан А.А. Остроумовым в 1876 г., в дальнейшем он был детально исследован W. Bayliss. В отечественной литературе он известен как эффект Остроумова—Бейлисса, описывает отсутствие зависимости уровня МК у здорового человека от среднего АД (АДср) и заключается в том, что при повышении АД происходит сокращение мышечного слоя артерий, и, наоборот, при снижении АД возникает снижение тонуса волокон мышечной стенки сосудов и просвет артерий расширяется. АДср косвенно рассчитывается по формуле:  $АДср = (САД + 2ДАД) : 3$ . Верхней и нижней границами АДср, в пределах которых реализуется миогенный механизм, являются 150 и 60 мм рт.ст. соответственно. Наиболее широкий диапазон ауторегуляции МК отмечается в мозжечке и аденогипофизе, несколько меньший — в коре головного мозга. Нижний предел ауторегуляции МК определяется как уровень АДср, меньше которого ОМК начинает снижаться ниже оптимального уровня ( $АДср < 60$  мм рт.ст.). Верхний предел ауторегуляции МК определяется как уровень АДср, при повышении которого ОМК начинает возрастать ( $АДср > 150$  мм рт.ст.).

У лиц с нормальным АД повышение АДср выше 150 мм рт.ст. вызывает повышение перфузионного давления, которое может преодолеть сопротивление резистивных церебральных артерий. Вследствие повышения перфузии возникает «силовая» дилатация мозговых артерий, что сопровождается резким увеличением МК, отеком головного мозга и нарушением функционирования гематоэнцефалического барьера. В результате отека мозга ОМК может уменьшаться.

У больных как с АГ, так и с нормальным АД нижний предел ауторегуляции МК на 25% ниже АДср. У больных с нелеченой или плохо леченной АГ нижний предел ауторегуляции МК составляет  $113 \pm 17$  мм рт.ст., что достоверно выше, чем у больных без АГ [21]. Смещение нижнего предела ауторегуляции вправо доказывает, что у пациентов с АГ острая ишемия головного мозга происходит при более высоких значениях АДср. Клинические симптомы гипоперфузии головного мозга у больных АГ начинают про-

являться при быстром снижении АДср до такого уровня, который легко переносится больными без АГ (АДср >70 мм рт.ст.). При хронической АГ характерно повышение верхнего предела ауторегуляции МК, что реализуется в способности больных АГ легче переносить резкое повышение АД по сравнению с пациентами без АГ [22].

Миогенный механизм ауторегуляции позволяет мгновенно реагировать на изменение перфузии, время, в течение которого при перепадах АДср происходит стабилизация ОМК составляет 20–30 с, но эта стабилизация продолжается только от 1 с до 2 мин, а затем корректируется изменениями метаболизма. Доказана тесная связь миогенной ауторегуляции с уровнем венозного давления и внутричерепным давлением (ВЧД).

Таким образом, у больных с длительно текущей АГ имеются нарушения ауторегуляции мозгового кровообращения. Смещение кривой ауторегуляции в сторону более высокого уровня оптимального АДср увеличивает риск гипоперфузии при резком снижении системного АД. Это связано с тем, что церебральные сосуды пациентов с АГ более чувствительны к сосудосуживающему воздействию и имеют более низкий ответ на сосудорасширяющие стимулы. Основой данного механизма при АГ является формирование концентрической гипертрофии мышечной оболочки мозговых сосудов, повышение жесткости сосудистой стенки, изменение состава рецепторов на поверхности церебральных сосудов. Для пациентов с АГ характерны повышенная устойчивость МК к системной гипертензии и, наряду с этим, резкая восприимчивость к артериальной гипотензии, что следует учитывать при выборе тактики АГТ.

Ценным маркером церебрального кровоснабжения является интегративный показатель церебрального перфузионного давления (ЦПД), которое определяется по формуле: ЦПД = АДср — ВЧД. Влияние ВЧД заключается в изменении трансмурального мозгового градиента, т.е. разности сосудистых давлений на входе в черепную коробку и на выходе из нее. Рост ВЧД приводит к коллапсу податливых мозговых сосудов, особенно вен и венозных синусов, и значительному снижению объема перфузии. Таким образом, мозговой перфузионный градиент отличается от системного, и с учетом того, что ВЧД в норме находится в диапазоне 5–10 мм рт.ст., ЦПД в среднем составляет 70–80 мм рт.ст. [23]. На нижнем пределе ЦПД при АДср <60 мм рт.ст. церебральная вазодилатация является максимальной, что при дальнейшем его снижении вызывает коллапс сосудов и пассивное падение ОМК прямо пропорционально АДср [23].

Учитывая приведенные сведения, проведение лечебных мероприятий, направленных на снижение АД, должно быть ориентированным на показатели ЦПД. Следует учитывать, что при АГ и атеросклерозе вследствие выраженных изменений сосудистой стенки нижний критический уровень АДср может сместиться вверх, оптимальное ЦПД в этих случаях будет составлять 80–100 мм рт.ст. [20]. При нормальном ВЧД при АД 120/80 мм рт.ст. ЦПД устанавливается на нижнем оптимальном уровне (около 60 мм рт.ст.). При снижении ЛМК или ОМК протекание ишемического процесса определяется продолжительностью гипоперфузии и уровнем мозгового метаболизма. При ОМК >25 мл/100 г/мин церебральные структуры и их функции остаются интактными. В пределах от 25 до 20 мл/100 г/мин ОМК достаточен для поддержания церебральных структур, но функция нейронов уже начинает страдать и формируется зона

пенумбры. В этих условиях при возвращении к нормальным значениям ОМК функции нейрональных клеток восстанавливаются. При снижении ОМК ниже порога ишемии (20 мл/100 г/мин), имеется тесная связь выживаемости нейронов и продолжительности ишемии. Если время протекания ишемии превышает время, в течение которого нейроны сохраняют устойчивость, и энергетические запасы клеток заканчиваются, происходит нарушение клеточных мембранных потенциалов, формируются неконтролируемые трансмембранные потоки ионов, в итоге отмечается гибель нейронов [24].

Регионарные особенности ауторегуляции МК могут существенно отличаться: например, в мозговой ткани, окружающей артериовенозную мальформацию, кривая ауторегуляции смещена влево в результате хронически сниженной ЦПД. Когда церебральная вазореактивность нарушена, вазодилатирующие препараты могут увеличивать ОМК в неповрежденных участках мозга, снижая тем самым его в поврежденных зонах (феномен сосудистого внутримозгового обкрадывания), в то же время препараты, обладающие вазоконстрикторным эффектом, увеличивают МК именно в пораженных отделах мозга (феномен Робин Гуда) [17].

Маркерами возможного неблагоприятного действия АГТ являются окклюзии и стенозы магистральных артерий головы и крупных интракраниальных артерий. В ходе обсервационного исследования наблюдались 130 пациентов с АГ и симптомной окклюзией экстракраниальных отделов сонных артерий, ее внутрочерепным стенозом или с окклюзией средних мозговых артерий, получавших АГТ [25]. У всех пациентов была изучена церебральная перфузия с помощью позитронно-эмиссионной томографии, срок наблюдения 2 года. Было показано, что 2-летняя частота ишемического инсульта в этой зоне кровоснабжения пораженной артерии у больных с нарушением церебральной перфузии и нормальным САД (<130 мм рт.ст.) была достоверно выше, чем у подобных больных, но с более высоким САД ( $p < 0,005$ ). У больных с гемодинамически незначимыми стенозами церебральных артерий риск инсульта был достоверно выше при более высоком САД ( $p < 0,01$ ). В целом связь между САД и общим количеством повторных инсультов была J-образной в зависимости от состояния МК в зоне кровоснабжения пораженной артерии. Эти данные свидетельствуют о необходимости дифференцированного подхода при определении целевого АД у больных с окклюдующим и стенозирующим поражением церебральных артерий.

Оптимальным в этой группе больных является исследование церебральной перфузии до начала АГТ, с этой целью можно применять методы перфузионной КТ или МРТ головного мозга. При отсутствии такой возможности следует избегать в первую очередь агрессивного снижения АД, особенно в начальном периоде АГТ, а также ориентироваться на самочувствие больных и такие жалобы, как слабость, повышенная утомляемость, ограничение физической активности, головная боль, головокружение. Тактика ведения пациентов с АГ старше 60 лет зависит не только от их возраста и сопутствующих заболеваний, но и от функционального состояния организма. В последние годы в России стал активно использоваться термин «синдром старческой астении» (ССА, от *англ.* frailty — хрупкость). ССА — возраст-ассоциированный синдром, клинически проявляющийся в виде слабости, замедленности действий, потери массы тела, снижения активности многих систем организ-

ма, уменьшения адаптационного потенциала и восстановительных возможностей организма [26]. У пациентов с ССА значительно выше вероятность развития сердечно-сосудистых заболеваний [27]. ССА чаще выявляется у пациентов старше 80 лет, однако может быть диагностирован и в более молодом возрасте.

Для своевременной и эффективной диагностики ССА рекомендуется применять скрининговые опросники, например «Возраст не помеха», который можно использовать в условиях амбулаторного приема. Его применение учитывает основные составляющие ССА: потерю веса, снижение повседневной активности из-за ухудшения качества слуха и зрения, наличие травматических повреждений после падений, депрессию, мнестические нарушения, дизурические расстройства, трудности передвижения [26].

Падения и трудности передвижения в пространстве у пожилых часто связаны с таким явлением, как ортостатическая гипотензия, под которой понимают снижение АД на  $\geq 20/10$  мм рт.ст. у нормотоников или на  $\geq 30/10$  мм рт.ст. у пациентов с АГ через 3 мин после перехода в вертикальное положение. Выявление ортостатической гипотонии требует измерения АД в положении лежа или сидя, а затем стоя через 1 и 3 мин вертикализации. В пожилом возрасте ортостатическая гипотония встречается значительно чаще; согласно результатам исследования TILDA — у 18,5% лиц старше 80 лет и 6,9% — в общей популяции [28].

Постприандиальная гипотония представляет частный вариант ортостатической гипотонии и характеризуется снижением АД на  $\geq 20/10$  мм рт.ст. после приема пищи. Она достаточно часто наблюдается у пожилых пациентов, особенно в утренние часы после завтрака. У таких больных имеет место высокая частота встречаемости сахарного диабета 2-го типа, и они вынуждены ежедневно принимать не менее трех лекарственных препаратов [15]. Доказана связь ортостатической и постприандиальной гипотонии у пожилых пациентов с отсутствием у них компенсирующего действия барорефлекса вследствие дегенеративных изменений и атеросклеротического поражения дуги аорты. Ортостатическая и постприандиальная гипотония у пожилых больных является серьезным фактором риска развития сердечно-сосудистых событий, а также смерти от всех причин [29].

В современных клинических рекомендациях по АГ заложен математический подход, основанный на возрасте пациентов и цифрах АД [30]. В комментариях Рекомендаций в разделе «Артериальная гипертензия и ЦВБ» указано, что у пациентов с АГ с ЦВБ (дисциркуляторная энцефалопатия II—III степени и/или ТИА/инсульт в анамнезе, гемодинамически значимый стеноз магистральных брахиоцефальных артерий) не следует резко снижать АД, так как у части пациентов может быть плохая индивидуальная переносимость более низких уровней АД вследствие нарушения ауторегуляции МК. При этом не указаны критерии диагностики дисциркуляторной энцефалопатии II—III степени, не уточнен характер перенесенного инсульта. В разделе Рекомендаций «Антигипертензивная терапия в пожилом возрасте» указано, что целевое АД составляет 130—139/70—79 мм рт.ст. при переносимости, но не отмечены возможные целевые уровни АД при плохой переносимости АГТ.

На основании вышеизложенного можно сформулировать следующие положения, касающиеся проведения АГТ у пациентов с ЦВБ, в том числе пожилого возраста, и ее влияния на когнитивные функции. Назначение АГТ у па-

циентов с ЦВБ и КН должно быть пациентоориентированным. Целевой подход в рандомизированных клинических исследованиях по АГТ с ориентацией на показатели смертности и повторных сосудистых событий не отражает динамику основных показателей церебрального функционирования, прежде всего, когнитивных функций. Клиническими маркерами возможного избыточного снижения церебрального перфузионного давления и гипоперфузии при проведении АГТ являются ухудшение когнитивных функций, нарастание астении, головной боли, головокружения и атаксии, падения, ортостатическая и постприандиальная гипотония. У пациентов с хронической ишемией мозга (ХИМ) II—III стадии (наличие сосудистых умеренных и выраженных КН, гиперинтенсивности белого вещества на МРТ головного мозга II—III стадии по Fazekas) и последствиями крупноочагового инсульта вследствие возможного нарушения ауторегуляции МК АГТ должна быть ориентированной на показатель ЦПД (оптимальный уровень 90—110 мм рт.ст.). У больных с окклюзией или критическим стенозом ( $>60\%$ ) магистральной или крупной интракраниальной артерии вследствие возможного нарушения ауторегуляции МК рекомендуются более высокие целевые цифры АД ( $>130/80$  мм рт.ст.), при этом нужно обращать внимание на динамику когнитивного и физического функционирования. У пациентов старше 80 лет ССА и КН развиваются на фоне выраженной ХИМ, вследствие чего необходимо особо внимательный подход к назначению АГТ, поскольку в этой группе вследствие нарушения ауторегуляции МК наиболее вероятно гипоперфузия.

Учитывая высокую частоту КН при АГ, при проведении АГТ нужно одновременно назначать нейропротективную терапию, направленную на защиту головного мозга как от осложнений, ассоциированных с поражением сосудистого русла, в целом, так и от развития и прогрессирования КН в частности. В связи с этим представляет интерес возможность применения оригинального препарата Мексидол (этилметилгидроксипиридина сукцинат), который реализует на уровне организма мультимодальный спектр протективных эффектов (антигипоксанта́ный, антиоксидантный, мембраностабилизирующий, защитный от глутаматной эксцитотоксичности, стимулирующий ангиогенез), воздействуя в первую очередь на нейрональные и сосудистые нарушения и тем самым улучшая мозговое кровообращение, микроциркуляцию и оказывая нейропротекцию [31, 32].

Показано, что Мексидол при длительном курсовом применении улучшает обучение, сохранение и воспроизведение памятного следа в тесте условного рефлекса пассивного избегания, улучшает мышечный тонус и координацию движений, нарушенные при старении, увеличивает продолжительность жизни [33]. Мексидол имеет обширную доказательную базу клинической эффективности и безопасности у различных категорий пациентов. В частности, в 2021 г. были опубликованы результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования МЕМО по оценке эффективности и безопасности последовательной терапии препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 у пациентов с ХИМ [34].

В рамках этого исследования был проведен субанализ эффективности и безопасности Мексидола у больных ХИМ и АГ [35]. В рамках субанализа пациенты с ХИМ были разделены на 4 группы: 1-я — пациенты с АГ, получавшие

Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 ( $n=144$ ); 2-я — пациенты с АГ, получавшие плацебо ( $n=146$ ); 3-я — пациенты без АГ, получавшие Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 ( $n=15$ ); 4-я — пациенты без АГ, получавшие плацебо ( $n=12$ ). Применялась ступенчатая терапия: в течение 2 нед Мексидол вводился внутривенно капельно по 500 мг, затем в течение 2 мес назначался таблетированный Мексидол ФОРТЕ 250 по 750 мг/сут.

На фоне терапии Мексидолом, в отличие от плацебо, медианное значение по шкале MoCA в конце периода наблюдения достигло уровня нормы. 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 замены цифровых символов, шкала оценки астении MFI-20, шкала тревоги Бека, шкала Тинетти, психологический компонент здоровья по опроснику SF-36.

Результат выполнения тестов замены цифровых символов и шкалы MoCA подтверждает значимое улучшение когнитивных функций. Положительная динамика значений по шкале MFI-20 свидетельствует об антиастеническом действии Мексидола. Противотревожный эффект отмечен

в улучшении результатов по шкале тревоги Бека. Обследование по шкале Тинетти позволило выявить положительную динамику со стороны двигательных нарушений прежде всего нарушений равновесия и ходьбы. Регресс перечисленных синдромов объясняет повышение показателей качества жизни (оценка по опроснику SF-36).

Выявленная положительная динамика со стороны неврологических нарушений у больных ХИМ и АГ после курса лечения Мексидолом свидетельствует о мультимодальном нейрометаболическом действии препарата (антиоксидантный, антигипоксантный и мембранопротективный эффекты, снижение эксайтотоксичности и улучшение ГАМКергической нейротрансмиссии). Полученные результаты дают основание рекомендовать длительное последовательное применение Мексидола в комплексном лечении пациентов с АГ и ХИМ в качестве инструмента защиты головного мозга как органа-мишени АГ и средства патогенетически обоснованной терапии когнитивных, эмоциональных, астенических и двигательных нарушений.

**Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.  
The author declare no conflicts of interest.**

## 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 and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018;36(10):1953-2041. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001940>
- Forouzanfar M, Liu P, Roth G, et al. Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990–2015. *JAMA*. 2017;317(2):165-182. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.19043>
- NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19·1 million participants. *Lancet*. 2017;389(10064):37-55. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31919-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31919-5)
- Yoon S, Carroll M, Fryar C. Hypertension Prevalence and Control Among Adults: United States, 2011–2014. *NCHS Data Brief*. 2015;(220):1-8.
- Котовская Ю.В., Кобалава Ж.Д. Особенности артериальной гипертензии в старческом возрасте. *Consilium Medicum*. 2004;12:888-892. Kotovskaya JB, Kobalava JD. Features of arterial hypertension in old age. *Consilium Medicum*. 2004;12:888-892. (In Russ.).
- 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. Boychov SA, Balanova JA, Schalnova SA, et al. Arterial hypertension among persons aged 25–64 years: prevalence, awareness, treatment and control. Based on the ESSE study. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2014;13(4):4-14. (In Russ.).
- Колтовер А.Н., Людковская И.Г., Гулевская Т.С. и др. Гипертоническая ангиоэнцефалопатия в патоморфологическом аспекте. *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1984;84:1016-1020. Koltover AN, Ljdkovskaya IG, Gulevskaya TC, et al. Hypertensive angiopathy in the pathomorphological aspect. *Zhurnal Nevropatologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 1984;84:1016-1020. (In Russ.).
- Shi Y, Thrippleton M, Makin S, 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>
- Калашникова Л.А., Гулевская Т.С., Добрынина Л.А. Актуальные проблемы патологии головного мозга при церебральной микроангиопатии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(2):90-99.
- Kalashnikova LA, Gulevskaya TC, Dobrynina LA. Actual problems of brain pathology in cerebral microangiopathy. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2018;118(2):90-99. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/patol20218306145>
- Федин А.И., Саверская Е.Н., Бадалян К.Р. Мультимодальные терапевтические стратегии в лечении цереброваскулярной болезни. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(12):1-7. Fedin AI, Saverskaya EN, Badalyan KR. Multimodal therapeutic strategies in the treatment of cerebrovascular disease. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2021;121(12):1-7. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2021121121112>
- Соловьева Э.Ю., Амелина И.П. Церебральная микроангиопатия в развитии хронической ишемии мозга: подходы к лечению. *Медицинский совет*. 2020;(2):16-24. Solovyeva EYu, Amelina IP. Cerebral microangiopathy in the development of chronic cerebral ischemia: approaches to treatment. *Medical Advice*. 2020;(2):16-24. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-2-16-24>
- Hachinski V, Bowler J. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. *Neurology*. 1993;43:2159-2160.
- Гусев Е.И., Боголепова А.Н. *Когнитивные нарушения при цереброваскулярной болезни*. М.: МедПресс; 2013. Gusev EI, Bogolepova AN. *Cognitive impairment in cerebrovascular disease*. M.: MedPress; 2013. (In Russ.).
- Launer L, Masaki K, Petrovitch H, et al. The association between midlife blood pressure levels and late-life cognitive function. The Honolulu-Asia Aging Study. *JAMA*. 1995;274(23):1846-1851. <https://doi.org/10.1001/jama.274.23.1846>
- Остроумова О.Д., Черныява М.С. Артериальная гипертензия, когнитивные нарушения и деменция: взгляд кардиолога. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;9:117-125. Ostroumova OD, Chernyaeva MC. Arterial hypertension, cognitive impairment and dementia: a cardiologist's view. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2018;9:117-125. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2018118091117>
- Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике. *Неврологический журнал*. 2006;11:4-12. Yachno NN. Cognitive disorders in a neurological clinic. *Neurological Journal*. 2006;11:4-12. (In Russ.).
- Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Носенко Е.М. и др. Головной мозг как орган-мишень у больных гипертонической болезнью и антигипертензивная терапия. *Кардиология*. 2000;1:83-88.

- Preobragenski DV, Sidorenko BA, Nosenko EM, et al. The brain as a target organ in patients with hypertension and antihypertensive therapy. *Cardiology*. 2000;1:83-88. (In Russ.).
18. Москаленко Ю.Е., Кравченко Т.И. Физиологические и патофизиологические механизмы внутричерепной гемо- и ликвородинамики. *Журнал фундаментальной медицины и биологии*. 2017;4:3-11. Moskalkenko YE, Kravchenko TI. Physiological and pathophysiological mechanisms of intracranial hemo- and liquorodynamics. *Journal of Fundamental Medicine and Biology*. 2017;4:3-11. (In Russ.).
  19. Aaslid R, Lindegaard K, Sorteberg W, et al. Cerebral autoregulation dynamics in humans. *Stroke*. 1989;20(1):45-52.
  20. Strandgaard S, Paulson O. Cerebral Autoregulation. *Stroke*. 1983;14(5):703-709.
  21. Hill L, Gwinnutt C. *Cerebral physiology*. Part 1. Cerebral blood flow and pressure. Hill, ATOTW 69. 2007. <https://doi.org/10.1093/anaesthesiology/110.1.169>
  22. Хубулава Г.Г., Шихвердиев Н.Н., Пелешок А.С. и др. Анатомо-физиологические особенности кровоснабжения центральной нервной системы и общие принципы ее защиты в хирургии грудной аорты. *Вестник Военно-медицинской академии*. 2016;54(2):195-201. Chubulava GG, Schiverdiv NN, Peleshok AC, et al. Anatomical and physiological features of the blood supply to the central nervous system and the general principles of its protection in surgery of the thoracic aorta. *Bulletin of the Military Medical Academy*. 2016;54(2):195-201. (In Russ.).
  23. Partington T. Intracranial pressure and cerebral blood flow. *Anaesth Int Care Med*. 2014;4(15):190-194.
  24. Jones P, Andrews P, Midgely S, et al. Measuring the burden of secondary insult in head injured patients during intensive care. *J Neurosurg Anesth*. 1994;6:4-14.
  25. Yamauchi H, Higashi T, Kagawa S, et al. Impaired perfusion modifies the relationship between blood pressure and stroke risk in major cerebral artery disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(11):1226-1232. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-305159>
  26. Ткачева О.Н., Рунчихина Н.К., Котовская Ю.В. и др. Лечение артериальной гипертензии у пациентов 80 лет и старше и пациентов со старческой астенией. Согласованное мнение экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров, Геронтологического общества при Российской академии наук, Российского медицинского общества по артериальной гипертензии. *Кардиология: новости, мнения, обучение*. 2017;13(2):76-90. Tkacheva ON, Runichina NK, Kotovskaya YV, et al. Treatment of arterial hypertension in patients 80 years of age and older and patients with senile asthenia. Consented opinion of the experts of the Russian Association of Gerontologists and Geriatricians, the Gerontological Society at the Russian Academy of Sciences, the Russian Medical Society for Arterial Hypertension. *Cardiology: News, Opinions, Training*. 2017;13(2):76-90. (In Russ.).
  27. Sergi G, Veronese N, Fontana L, et al. Pre-frailty and risk of cardiovascular disease in elderly men and women: the Pro.V.A. study. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(10):976-983. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.12.040>
  28. Finucane C, O'Connell M, Fan C, et al. Age-related normative changes in phasic orthostatic blood pressure in a large population study: findings from the Irish Longitudinal Study on Ageing (TILDA). *Circulation*. 2014;130(20):1780-1789. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.114.009831>
  29. Puisieux F, Bulckaen H, Fauchais A, et al. Ambulatory Blood Pressure Monitoring and Postprandial Hypotension in Elderly Persons With Falls or Syncope. *J Gerontol*. 2000;55(9):535-540. <https://doi.org/10.1093/gerona/55.9.m535>
  30. *Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации*. Разработчик: Российское кардиологическое общество. 2020. *Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines*. Developer: Russian Society of Cardiology. 2020. (In Russ.).
  31. Стаховская Л.В., Мхитарян Э.А., Ткачева О.Н. и др. Эффективность и безопасность Мексидола у пациентов разных возрастных групп в остром и раннем восстановительном периодах полушарного ишемического инсульта (результаты субанализа рандомизированного двойного слепого мультицентрового плацебо-контролируемого в параллельных группах исследования ЭПИКА). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(8-2):49-57. Stachovskaya LV, Mchitaryan EA, Tkacheva ON, et al. Efficacy and safety of Mexidol in patients of different age groups in the acute and early recovery periods of hemispheric ischemic stroke (results of a subanalysis of a randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled, parallel-group EPIC study). *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2020;120(8-2):49-57. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202012008249>
  32. Болотова Е.В., Лушпай Т.Ю., Ковригина И.В. Повышение эффективности лечения гипертонической энцефалопатии препаратом Мексидол. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(4):61-64. Bolotova EV, Luschpai TYu, Kovrigina IV. Improving the effectiveness of the treatment of hypertensive encephalopathy with Mexidol. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2018;118(4):61-64. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20181184161-64>
  33. Воронина Т.А. Геропротективные эффекты этилметилгидроксипиридина сукцината в экспериментальном исследовании. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(4):81-87. Voronina TA. Geroprotective effects of ethylmethylhydroxypyridine succinate in an experimental study. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2020;120(4):81-87. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202012004181>
  34. 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 (исследование MEMO). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(11):7-16. Fedin AI, Zacharov VV, Tanaschyan MM, et al. Results of an international multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of sequential therapy of patients with chronic cerebral ischemia with Mexidol and Mexidol FORTE 250 (MEMO study). *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2021;121(11):7-16. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20211211117>
  35. 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 гипертензией. *Терапия*. 2023;9(1):145-159. Zacharov VV, Ostroumova OD, Kochetkov AI, et al. International multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of sequential therapy in patients with chronic cerebral ischemia with Mexidol and Mexidol FORTE 250 (MEMO study): subanalysis results in patients with arterial hypertension. *Therapy*. 2023;9(1):145-159. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/therapy.2023.1.145-159>

Поступила 28.07.2023

Received 28.07.2023

Принята к печати 07.09.2023

Accepted 07.09.2023