

УДК 616.12-008.331.1-007.253:577.152-08

А.М. Майкотова<sup>1</sup>(д.м.н.), М.К. Тундыбаева<sup>2</sup>, М.Р. Рабандияров<sup>3</sup> (к.м.н.)

## ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНАЯ ДИСФУНКЦИЯ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова<sup>1</sup>,НИИ кардиологии и внутренних болезней<sup>2</sup>,АО «Республиканский научный центр нейрохирургии», г. Астана<sup>3</sup>

**Цель исследования.** изучить церебральный статус и сывороточное содержание нейронспецифической енолазы у больных АГ.

**Методы.** Обследованы 26 практически здоровых добровольцев и 42 больных АГ I-III степени, среднего и высокого риска (по классификации ВОЗ/МОАГ, 1999 г.). Для оценки церебрального статуса определяли когнитивную функцию методом нейропсихологического тестирования. Уровень нейронспецифической енолазы определяли методом иммуноферментного анализа.

**Результаты.** У больных АГ установлены умеренные когнитивные расстройства, особенно у больных с повышенным уровнем НСЕ в сыворотке крови.

**Заключение.** Когнитивные расстройства и повышенный уровень НСЕ у больных артериальной гипертонией можно рассматривать как проявления церебральной дисфункции.

**Ключевые слова:** нейронспецифическая енолаза, артериальная гипертония

Проблема артериальной гипертонии (АГ) остается ведущей в современной медицине, поскольку тесно ассоциирована с повышенным риском развития сердечно-сосудистых катастроф, и как следствие ранней инвалидизацией пациентов и их преждевременной смертностью в сравнении с общей популяцией [1]. Особое внимание заслуживают сосудистые мозговые осложнения АГ, в связи с широкой распространенностью, ростом заболеваемости, а также высокими показателями утраты трудоспособности и летального исхода [2].

Церебральные осложнения АГ весьма разнообразны, формируются как локальные (церебральный инсульт), так и диффузные/мелкоочаговые поражения вещества головного мозга. При этом развивающаяся на фоне гипертонической микроангиопатии церебральная ишемия обеспечивает развитие нейродегенеративных процессов с формированием церебральной дисфункции, т.е. различных неврологических, психоэмоциональных и когнитивных нарушений, вследствие чего больные теряют трудоспособность, социальную адаптацию, становятся зависимыми от окружающих, представляя важнейшую медицинскую и социальную проблему [3]. В связи с чем изучение патогенетических пусковых механизмов развития, поиск новых диагностических и прогностических маркеров, методов профилактики и замедления темпов прогрессирования церебральной дисфункции у больных АГ являются важными вопросами клинической медицины.

Успехи в развитии лабораторных методов диагностики поражения ГМ способствовали прогрессу в изучении их патогенеза, в частности, определение в сыворотке иммуноферментным анализом нейронспецифической енолазы (НСЕ) может служить для оценки церебральной дегенерации и резистентности гематоэнцефалического барьера [4].

В связи с выше изложенным, целью настоящего исследования явилось изучение церебрального статуса и сывороточного содержания НСЕ, как маркера нарушений функции головного мозга у больных АГ.

**Материал и методы:** В открытое исследование были включены 20 практически здоровых добровольцев (1 группа) и 66 нелеченных больных АГ II-III степени, среднего и высокого риска. Критериями включения больных в группу наблюдения были: верификация АГ, возраст больных более 18 лет, письменное добровольное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения из исследования служили: окклюзирующие поражения экстра- и интракраниальных артерий, наличие клинических признаков экстрапирамидного и/или псевдобульбарного синдрома, инсульт, черепно-мозговые травмы и нейроинфекция в анамнезе, анамнез энтертерэктомии сонных артерий, хроническая сердечная недостаточность IV функционального класса, гемодинамически значимые нарушения сердечного ритма и проводимости, пороки сердца, сахарный диабет, нарушение функции печени и почек в стадии декомпенсации. Клиническая характеристика включенных в исследование здоровых лиц и больных АГ представлена в таблице 1.

Таблица 1.

**Клиническая характеристика включенных в исследование здоровых лиц и больных АГ, (M ± m)**

Критерии	1 группа (здоровые лица, n=20)	2 группа (больные АГ с уровнем НСЕ <13 нг/мл, n=38)	3 группа (больные АГ с уровнем НСЕ ≥13 нг/мл, n=28)
Возраст (годы)	46,9±7,96	46,06±7,42	47,9±8,21
Мужчины (абс. число, %)	10/50	16/42	17/60,7

Критерии	1 группа (здоровые лица, n=20)	2 группа (больные АГ с уровнем НСЕ <13 нг/ мл, n=38)	3 группа (больные АГ с уровнем НСЕ ≥13 нг/ мл, n=28)
Длительность АГ (годы)	-	7,8 ±5,6	8,9±4,32
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,9±3,67	28,4±3,06	28,3±4,46
ИТБ	0,9±0,05	0,92±0,067	0,89±0,072
Исх. клиническое давление (мм Нг) Систолическое Диастолическое	118,6±9,49 76,1±6,26	158,4±11,24*** 88,9±6,95***	161,3±15,88*** 100±9,17***
ЧСС (уд./мин.)	71,3±3,56	71,5±3,29	76,8±10,32
Холестерин сыворотки (ммоль/л)	4,18±0,35	4,6±0,77	4,5±0,82
Глюкоза крови натощак (ммоль/л)	4,7±0,73	4,6±0,52	4,6±0,69

Примечание - \*\*\* -  $p < 0,001$ , при сравнении использован дисперсионный анализ и критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони

Всем пациентам, включенным в исследование, проводили компьютерную или магнитно-резонансную томографию головного мозга, а также расширенное нейропсихологическое обследование с качественной и количественной оценкой полученных результатов. Применялись следующие методики: краткая шкала оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination — MMSE; Folstein et al., 1975), тест рисования часов (Lezak M. D., 1983), тест вербальных ассоциаций (Lezak M. D., 1983), висконсинский тест сортировки карточек (Lezak M. D., 1983). Для определения НСЕ использовали сыворотку пациентов, хранящуюся при  $-70^{\circ}\text{C}$  до проведения исследования. После ацидификации сыворотки, концентрацию НСЕ определяли с помощью твердофазного иммуноферментного анализа (оригинальным набором фирмы «CapAg»). Результаты исследования оценивались с помощью программы «Statistica 6,0» (StatSoft, USA, 2006). Результаты представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – среднее значение,  $m$  – стандартная ошибка.

Результаты и обсуждение: Проведенный иммуноферментный анализ содержания НСЕ в сыворотке крови у лиц включенных в исследование показал, что уровень изофермента в целом по группе контроля составил  $8,8 \pm 1,5$  нг/л по сравнению с группой

больных АГ  $17,5 \pm 2,2$  нг/л ( $p=0,03$ ). При этом уровень НСЕ в сыворотке крови больных АГ распределился в диапазоне от 6,2 до 22,3 нг/мл (медиана распределения – 13 нг/мл). В связи, с чем пациенты с АГ были рандомизированы на 2 группы: 1 группа - больные АГ с уровнем НСЕ менее 13 нг/мл ( $n=38$ ), 2 группа – больные АГ с уровнем НСЕ 13 нг/мл и более ( $n=28$ ). Клиническая характеристика опытных групп представлена в таблице 1, группы исследования были сопоставимы по возрасту, полу, индексу массы тела, ЧСС, исходные систолическое и диастолическое артериальное давление были существенно выше у пациентов артериальной гипертонией в сравнении со здоровыми лицами.

При сравнении когнитивных функций пациенты АГ с уровнем НСЕ свыше 13 нг/мл группы, показали более низкие результаты по ряду используемых нейропсихологических тестов, чем группа контроля и пациенты с более низким уровнем нейроспецифического изофермента. Причем различия были статистически значимы как по скрининговым шкалам MMSE, так и показателям концентрации внимания, показателям слухоречевой памяти, скорости выполнения нейропсихологических тестов, результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2.

**Сравнение показателей когнитивных функций в группе пациентов с артериальной гипертонией (АГ) и группе контроля, ( $M \pm m$ )**

Показатели	Здоровые лица, (n=20)	2 группа (больные АГ с уровнем НСЕ <13 нг/мл, n=38)	3 группа (больные АГ с уровнем НСЕ ≥13 нг/ мл, n=28)
MMSE	29,1±1,1	28,6±0,7	26,5±1*
Тест рисования часов	9,2±0,8	9,1±0,5	9,2±0,4
Категориальные ассоциации, тест вербальных ассоциаций	21±1,8	20,6±1,3	15,3±2,1*
Неправильные ответы, Висконсинский тест	23,4±1,2	28,8±1,8*	28,2±1,6*
Количество категорий, Висконсинский тест	8,10±1,749	8±1,2	7±2,1
Персеверации, Висконсинский тест	5,7±1,7	9,8±1,2*	10,3±2,4*
Концептуализация, Висконсинский тест,%	92,4±5,3	92,6±3,6	91±5,5

Примечание – Достоверность различий по сравнению с показателями группы здоровых лиц: \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$  \*\*\* -  $p < 0,001$

Необходимо отметить, что особенно значимы различия были по шкалам, оценивающим функции лобных долей головного мозга, т.е. способности к обобщению и анализу, концептуализации, количество персевераций. При проведении корреляционного анализа в целом по группе больных АГ установлена отрицательная связь между уровнем НСЕ и показателями нейропсихологических тестов (содержание изофермента ассоциировалась со снижением скорости психомоторных реакций,  $r=-0,3$   $p<0,05$  и снижением балла по MMSE,  $r=-0,3$   $p<0,05$ ). Таким образом, анализ характера когнитивных нарушений у пациентов с артериальной гипертензией, не переносивших цереброваскулярного события, показал, что они в той или иной мере затрагивают все сферы когнитивной деятельности, но в большей степени – нейродинамические: речевая активность, способность концентрации внимания, скорость психомоторных процессов, что особенно выражено у пациентов с повышенным уровнем НСЕ. Причем когнитивные расстройства соответствуют степени легких и/или умеренных нарушений и не достигают степени деменции в обеих группах больных АГ.

В ряде долговременных эпидемиологических исследованиях установлена связь АГ с церебральной дисфункцией и в частности с когнитивными нарушениями, а также то, что терапия по снижению АД может уменьшить риск развития сосудистой деменции. Мнение о том, что повышение АД является предрасполагающим фактором развития деменции и расстройства когнитивных функций, было впервые высказано Skoog et al. по итогам 15-летнего наблюдения [5]. В дальнейшем в исследованиях Syst-Eur, SHEP и PROGRESS было подтверждено, что АГ является независимым фактором риска когнитивной дисфункции во всех возрастных группах. Одним из вероятных механизмов, приводящих к нарушению когнитивного функционирования, рассматривается разрыв ассоциативных проводящих путей между корой и подкорковыми структурами (феномен корково-подкоркового разобщения) [6]. Можно выделить несколько основных механизмов влияния АГ на развитие церебральной дисфункции: формирование гипертонической микроангиопатии, усугубление атеротромботического поражения церебральных артерий, атеросклеротические бляшки, истончение сосудистой стенки (формирование аневризм) [6]. Причем перечисленные нарушения часто развиваются параллельно, обеспечивая развитие следующих процессов в головном мозге: хроническое воспаление, изменение проницаемости ГЭБ и аутоиммунизацию организма к собственным нейроспецифическим бел-

кам с последующим вторичным аутоиммунным повреждением ГМ, митохондриальную дисфункцию и оксидантный стресс, программированную клеточную смерть (апоптоз) и дефицит трофических факторов, что в конечном итоге приводит к гибели нейронов и поражению белого вещества [7].

Поскольку НСЕ это гликолитический нейроспецифический изофермент енолазы, присутствующий в нейронах головного мозга, при непосредственном поражении клетки количественное определение данного изофермента в сыворотке крови дает ценную информацию о степени выраженности повреждения нейронов и нарушениях общей целостности гематоэнцефалического барьера [8].

В нашем исследовании изучение этого показателя показало, что титры НСЕ повышены в целом по группе больных АГ по сравнению с таковыми у здоровых лиц, при этом более высокий уровень изофермента в сыворотке крови ассоциировался с более грубыми нарушениями когнитивного функционирования. Кроме того, количественное содержание НСЕ в сыворотке крови больных основной группы четко коррелировало с уровнем когнитивного дефицита.

Таким образом, проведенное исследование продемонстрировало, что у больных АГ, не переносивших цереброваскулярного события наблюдаются легкие или умеренные когнитивные расстройства, сопровождающиеся повышением уровня НСЕ в сыворотке крови, что косвенно отражает глубину и интенсивность структурно-функциональных нарушений биомембран в ЦНС, выраженность патоморфологических изменений нейронов и степень проницаемости гематоэнцефалического барьера.

## Выводы

1. У больных артериальной гипертензией нарушения затрагивают все сферы когнитивной деятельности, что особенно выражено у пациентов с повышенным уровнем НСЕ. Установленные изменения содержания нейроспецифической енолазы у больных АГ ассоциируется с когнитивными расстройствами и может рассматриваться, как дополнительный диагностический маркер церебральной дисфункции и повреждения.

2. Комплексная оценка результатов клинических, психометрических и лабораторных методов диагностики позволяет прогнозировать развитие цереброваскулярных осложнений у больных артериальной гипертензией. Предикторами неблагоприятного прогноза являются ухудшение когнитивной функции и высокие показатели НСЕ в сыворотке крови.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г., Шестов Д.Б. Роль систолического и диастолического артериального давления в прогнозе смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2002; 1: 10-15.
2. Гусев Е.И. Проблема инсульта в России. Журнал неврологии и психиатрии. 2003; 9, прил.: Инсульт: 3-7.
3. Яхно Н.Н., Штульмана Д.Р. Болезни нервной системы. Медицина, 2001; 231–302.
4. Шерстнев В.В., Грудень М.А., Скворцова В.И., Таболин В.А. Нейротрофические факторы и аутоантитела к ним как молекулярные предикторы нарушений функции мозга. Вестн. РАМН. 2002;3: 48-52.
5. Skoog I et al. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. Lancet 1996; 347: 1141–5.

6. DeCarli The role of cerebrovascular disease in dementia. *Neurologist* 2003; 9: 123–36.
7. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001.
8. Bathwell M. Neurotrophin receptors // *Neurobiology of the neurotrophins*. Johnson City, -2001. -P. 29-46.

### ТҮЙІНДЕМЕ

*А.М. Майкотова, М.К. Тундыбаева, М.Р. Рабандияров*

## **АРТЕРИАЛЫҚ ГИПЕРТЕНЗИЯМЕН АУЫРҒАН НАУҚАСТАРДЫҢ ЦЕРЕБРО-ВАСКУЛЯРЛЫҚ ҚЫЗМЕТІНІҢ БҰЗЫЛУЫ**

*С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Кардиология және ішкі аурулар ғылыми-зерттеу, “Республикалық нейрохирургия ғылыми орталығы” АҚ, Астана қ.*

**Зерттеудің мақсаты:** АГ бар науқастардың церебралды статусын және қан сары суының құрамындағы нейроспецификалық енолазаны анықтау

**Әдістері.** Ерікті дені сау 26 адам және АГ I-III дәрежелі, орта және жоғарғы қаупі бар (ДДҰ/АГХҰ 1999 жылғы жіктемесі бойынша) 42 науқас адамдар зерттелді. Церебральді статусты бағалау үшін, нейropsихологиялық тестілеу әдісі арқылы когнитивті қызметін анықтады. Нейроспецификалық енолазаның деңгейін иммуноферментті талдау әдісімен анықтады.

**Нәтижесі:** АГ бар науқастарда орташа когнитивті бұзылыстар анықталды, әсіресе қан сары суындағы нейроспецификалық енолазасының деңгейі жоғары науқас адамдарда.

**Қорытындысы:** АГ бар науқастардағы когнитивті бұзылыстар мен нейроспецификалық енолазаның деңгейінің жоғарылауын, церебральді дисфункцияның белгілері деп қарастыруға болады.

**Негізгі сөздер:** нейроспецификалық енолаза, артериалды гипертония.

### SUMMARY

*А.М. Майкотова, М.К. Тундыбаева, М.Р. Рабандияров*

## **CEREBROVASCULAR DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION**

*“Kazakh National medical University named after S.D.Asfendiyarov”, The Scientific Research Institute of Cardiology and Internal Diseases, “Republican Research Center for Neurosurgery” JSC, Astana*

**Objectives.** Studying the cerebral status and serum concentration of neuron-specific enolase (NSE) in arterial hypertension (AH) patients.

**Methods.** There have been examined 26 practically healthy volunteers and 42 patients suffering from arterial hypertension degree I-III of average and high risk (according to WHO classification in 1999). An assessment of the cerebral status was carried out by determining the cognitive function using the method of neuropsychological testing. Concentration rates of

neuron-specific enolase were measured by applying the immunoenzyme assay method.

**Results.** Minor cognitive disorders have been found in AH patients, especially those with the increased rate of NSE concentration in blood serum.

**Conclusion.** Cognitive disorders and an increased level of NSE concentration in AH patients can be viewed as manifestations of cerebral dysfunction.

**Key words:** neuron-specific enolase, arterial hypertension