

*На правах рукописи*



**Никулина Ксения Владимировна**

**Соотношение уровня оксидативного стресса и нарушений когнитивной функции у  
пациентов с церебральным атеросклерозом**

3.1.24. Неврология

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва – 2023

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

**Воробьева Ольга Владимировна**

**Официальные оппоненты:**

**Соловьева Элла Юрьевна** – доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, факультет дополнительного профессионального образования, кафедра неврологии, заведующий кафедрой

**Левин Олег Семенович** – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии, заведующий кафедрой

**Ведущая организация:** Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского»

Защита диссертации состоится «15» ноября 2023 г. в 10:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.24 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119021, г. Москва, ул. Россолимо, д.11, стр.1 (Клиника нервных болезней имени А.Я. Кожевникова)

С диссертацией можно ознакомиться в Центральной научной медицинской библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бул., д. 37/1, и на сайте организации <http://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2023 г

Ученый секретарь  
диссертационного совета ДСУ 208.001.24  
доктор медицинских наук, профессор



**Зиновьева Ольга Евгеньевна**

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность темы исследования**

Когнитивные нарушения (КН) называют «болезнью века» в связи с высокой распространенностью и социально-экономической значимостью. Зачастую КН выявляются уже на этапе деменции, когда медицинское вмешательство неспособно обратить вспять патологические изменения. Около 50 миллионов человек во всем мире страдают деменцией, ее частота среди людей старше 60 лет составляет 5–8% (Э.А. Мхитарян, 2022; А.П. Рачин, 2015). Траты, направленные на содержание и лечение пациентов с деменцией, колоссальны и достигают 0,2–1,4% валового внутреннего продукта (Н.Н. Яхно, 2022; Е.О. Трофимова, 2019).

Частота второй по распространенности причины деменции – сосудистых когнитивных расстройств (СКР) достигает 15–20% случаев среди населения в целом и значительно выше у пациентов с церебральным атеросклерозом (ЦА), артериальной гипертензией (АГ), сахарным диабетом (СД), ожирением, а также при старении (В.А. Парфенов, 2017). Сочетание атеросклероза с другими факторами значительно повышает сердечно-сосудистые (СС) риски (П.Р. Камчатнов, 2010). Известно, что оксидативный стресс (ОС) является общим механизмом в патогенезе как атеросклероза, так и других факторов риска СКР; на фоне усиления ОС умеренные КН быстрее трансформируются в деменцию (G. Nantachai, 2022). Вместе с тем, отсрочить или предупредить развитие деменции может своевременная и оптимальная коррекция модифицируемых факторов риска.

С точки зрения практической медицины остается нерешенным вопрос: насколько эффективна лечебная стратегия, применяемая в рутинной клинической практике при ведении пациентов с факторами СС риска, в отношении коррекции и профилактики окислительных и когнитивных нарушений? Актуальность настоящего исследования обусловлена необходимостью получения новых знаний как для понимания и определения механизмов, лежащих в основе СКР, так и возможности их коррекции, что поможет сохранить ментальное здоровье пожилых людей.

### **Степень разработанности темы исследования**

Клинические испытания последних лет проводятся с целью более глубокого изучения механизмов, лежащих в основе патогенеза заболеваний и состояний, сопровождающих КН, подтверждения и уточнения их диагностических критериев, а также оценки различных терапевтических вмешательств для их лечения. Была показана тесная связь ОС и воспаления – ключевых процессов, лежащих в основе атеросклероза и СС событий. Отмечено, что эти два

процесса могут протекать синхронно, а также стимулировать развитие друг друга (С. Iadecola, 2013; С. Iadecola, 2019; И.В. Цой, 2020). Однако, на сегодняшний день становится очевидно, что роль ОС не столь однозначна. В частности, вовлеченность продуктов ОС (например, при карбонилировании белков) в клеточную сигнальную систему, регуляцию апоптоза и клеточную адаптацию значительно осложняет понимание роли активных форм кислорода в развитии заболевания (Э.Ю. Соловьева, 2015). Представлены противоречивые данные относительно влияния антиоксидантных ферментов на когнитивные функции (КФ), что наводит на мысль об их роли не только в отношении окислительно-восстановительных процессов, но и в регуляции экспрессии белков, поддерживающих гомеостаз мозга, т.е. системе сигнализации и контроля (W.H. Tang, 2012; J. Perła-Kaján, 2021).

Выявлены патологические процессы, развивающиеся на фоне АГ в виде нарушения структурной и функциональной целостности микроциркуляторного русла, цереброваскулярная эндотелиальная дисфункция; тем не менее, влияние каждого из этих процессов на КФ остается недостаточно изученным (Z. Ungvari, 2021). Следует отметить недостаток убедительных данных относительно влияния гипотензивной терапии, а также препаратов, обладающих антиоксидантным действием (в частности, статинов) на КН.

Взаимосвязь процессов старения и когнитивного дефицита на фоне имеющихся факторов СС риска у мужчин и женщин разных возрастных категорий нуждается в более детальном изучении. Недостаточно изучены взаимосвязь между уровнем ОС и выраженностью нарушений некоторых КФ у пациентов с факторами СС риска и возможности терапии. Кроме того, остаются неясными специфические возрастные механизмы, задействованные при формировании КН на фоне АГ.

Современные подходы к ведению пациентов, имеющих повышенный риск СС событий предусматривают применение комбинированной терапии, направленной на коррекцию модифицируемых факторов риска, оценку эффективности которой проводят прежде всего с учетом числа сосудистых катастроф. Вместе с тем, отмечается потребность изучения эффективности рутинной лечебной стратегии, направленной на коррекцию модифицируемых факторов кардиоваскулярного риска в отношении профилактики и лечения когнитивных и окислительных нарушений, а также изучения их взаимосвязи, что послужило обоснованием для проведения настоящего исследования.

### **Цель исследования**

Цель – оценка влияния оксидативного стресса на когнитивные функции у пациентов с УКН и церебральным атеросклерозом, а также другими факторами СС риска.

### **Задачи исследования**

1. Проанализировать фенотип УКН на широкой выборке больных с церебральным атеросклерозом и другими факторами сердечно-сосудистого риска.

2. Провести оценку когнитивных показателей (с помощью МоСА-теста) и выраженность оксидативного стресса с помощью Fe<sup>2+</sup>-индуцированной хемилюминесценции (ХЛ) исходно и через 12 недель стабильной терапии, направленной на коррекцию наиболее значимых сосудистых рисков.

3. Сопоставить клинико-лабораторные характеристики в группах с индивидуальной позитивной и негативной динамикой оксидативного стресса после 12 недель стабильной терапии, направленной на коррекцию наиболее значимых сосудистых рисков.

4. Проанализировать взаимосвязь между КФ и лабораторными характеристиками, оценивающими потенциал эндогенной антиоксидантной системы у пациентов с церебральным атеросклерозом и другими факторами сердечно-сосудистого риска на фоне 12 недельной стабильной терапии, направленной на коррекцию наиболее значимых сосудистых рисков.

5. Оценить вероятность прогрессирования когнитивных и окислительных нарушений у пациентов, входящих в группу риска перехода в деменцию.

### **Научная новизна**

Впервые на широкой выборке пациентов (N=1651) с церебральным атеросклерозом и другими факторами сердечно-сосудистых рисков, проживающих в Российской Федерации, с помощью индексов МоСА определен фенотип КН, который характеризовался мультифокальностью и доминированием дефицита исполнительных функций и внимания.

Впервые у пациентов с УКН и церебральным атеросклерозом, а также другими факторами сердечно-сосудистого риска выявлена достоверная прямая взаимосвязь между уровнем ОС и выраженностью когнитивных нарушений, которая дополнительно подтверждалась улучшением когнитивной функции на фоне нормализации показателя Резистентность ЛП к ПОЛ. В частности, улучшение показателя исполнительных функций, внимания и памяти отмечено только в группе пациентов с индивидуальной позитивной динамикой снижения оксидативного стресса после 12 недель стабильной терапии, направленной на коррекцию 4-х наиболее значимых сосудистых рисков.

Впервые показано, что у пациентов с исходным индексом памяти МоСА менее 7 баллов шансы нарастания ОС возрастали в 16 раз по сравнению с пациентами с более высоким исходным показателем памяти, несмотря на коррекцию модифицируемых факторов сосудистого риска.

## **Теоретическая и практическая значимость работы**

Продемонстрированная прямая связь между когнитивными нарушениями и оксидативным стрессом у пациентов с УКН и церебральным атеросклерозом, а также другими факторами сердечно-сосудистого риска, указывает на необходимость своевременной диагностики и профилактики этих нарушений. Оптимальный возраст для инициации стратегий вторичной профилактики составляет 55 лет, когда еще в течение 5-10 лет наблюдаются относительно стабильные показатели когнитивных функций.

Показанное положительное влияние статинов на динамику окислительных показателей и когнитивные функции подтверждает безопасность их применения в соответствии с инструкциями у конкретных пациентов с целью оптимизации и повышения качества медицинской помощи.

Продемонстрированный в исследовании неоптимальный ответ различных индексов MoCA-теста у пациентов с исходным индексом памяти MoCA менее 7 баллов на стабильную 12-недельную терапию, направленную на коррекцию СС рисков, предполагает необходимость для дальнейших исследований в этом направлении, в частности, изучения эффективности применения терапевтических стратегий, направленных на устранение оксидативного стресса.

## **Методология и методы исследования**

Методологической основой исследования послужила совокупность клинических, лабораторно-инструментальных и статистических методов.

## **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Для пациентов с церебральным атеросклерозом и другими сосудистыми факторами риска характерно мультифокальное расстройство когнитивных функций, включающее нарушения исполнительных функций и внимания, которое ассоциировано с оксидативным стрессом. Недостаточность эндогенного антиоксидантного потенциала сосудов в виде снижения показателя резистентности липопротеинов к перекисному окислению липидов связано с ухудшением показателей внимания, исполнительных функций и памяти.

2. У 55% пациентов с церебральным атеросклерозом и другими сердечно-сосудистыми факторами риска 12-недельная стабильная терапия, направленная на коррекцию основных 4-х наиболее значимых модифицируемых факторов сердечно-сосудистого риска, приводит к нормализации показателя резистентности липопротеинов к окислению и улучшению когнитивных показателей: индексов исполнительных функций, внимания и памяти.

В то же время почти половина пациентов нуждается в дополнительных терапевтических стратегиях для целенаправленной коррекции оксидативного стресса и когнитивных нарушений.

3. Показатель индекс памяти по МоСА менее 7 баллов является предиктором негативной динамики когнитивных нарушений и нарастания оксидативного стресса у больных несмотря на коррекцию 4-х наиболее значимых модифицируемых факторов сердечно-сосудистого риска в течение 12 недельной стабильной терапии.

### **Соответствие диссертации паспорту научных специальностей**

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.24. Неврология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, а именно: 3, 20 пунктам паспорта научной специальности.

### **Степень достоверности и апробация результатов работы**

Достоверность и обоснованность результатов настоящего исследования базируется на большом количестве пациентов, однородности исследуемой когорты по степени выраженности КН и наличию факторов СС риска, применении современных методов исследования пациентов с умеренными КН на фоне ЦА с наличием факторов СС риска, использовании поперечного и продольного дизайна, применении современных количественных методов исследования, а также обработке информации с помощью профессиональных программ статистического анализа.

Материалы диссертации доложены и обсуждены на XVI Междисциплинарной конференции «Вейновские чтения», Москва, 2020 г.; XVII Междисциплинарной конференции «Вейновские чтения», Москва, 2021 г.; XXIII конгрессе с международным участием Давиденковские чтения, Санкт-Петербург, 2021 г.

Апробация состоялась 8 июня 2023 г. (протокол № 6) на заседании кафедры нервных болезней Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

### **Внедрение результатов в практику**

Выявленное соотношение между уровнем оксидативного стресса и нарушениями когнитивной функции у пациентов с ЦА внедрено в педагогический процесс и излагается при проведении лекционных курсов, семинарских и практических занятий с врачами, которые обучаются по дополнительной профессиональной программе повышения квалификации

на кафедре нервных болезней Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет).

В практической деятельности ООО «Медико-оздоровительный центр Южный» г. Москвы проводится тестирование уровня оксидативного стресса с применением Fe<sup>2+</sup>-индуцированной ХЛ, а также оценка индекса памяти по МоСА у пациентов с УКН на фоне церебрального атеросклероза и других факторов СС риска с целью подбора оптимальной терапии, направленной на коррекцию оксидативного стресса.

### **Личный вклад автора**

Автор принимал непосредственное участие в проведении научно-исследовательской работы на всех этапах – от разработки плана исследования до публикации результатов исследования. Автором самостоятельно была разработана гипотеза исследования и дизайн исследования, включая подбор необходимых шкал и оптимальных методов исследования, сформулированы задачи и конечные точки исследования. Автор принимал непосредственное участие в обследовании пациентов и заполнении первичной документации, проведении нейропсихологического тестирования, формировании базы данных и их статистической обработки. Автором самостоятельно проведена работа по описанию результатов клинических и лабораторных исследований, а также формулирование выводов, на основании которых были подготовлены и опубликованы результаты исследования.

### **Публикации по теме диссертации**

По теме диссертации опубликовано 3 печатных работы, в которых отражены основные результаты диссертации, а именно: 1 публикация в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук и 2 публикации в журналах, индексируемых в международных базах данных (Web of Science, SCOPUS).

### **Объем и структура диссертации**

Диссертационная работа изложена на 115 машинописных страницах, состоит из введения, 4-х глав (обзор литературы, материал и методы исследования, результаты исследования, обсуждение результатов исследования), выводов, практических рекомендаций, списка литературы (282 источников, в том числе 83 отечественных и 199 иностранных) списка сокращений и условных обозначений, приложений. Работа содержит 21 таблицу и 15 рисунков.



## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материалы и методы исследования

На 1 этапе исследования были включены данные 1651 пациента, полученные при анализе медицинской документации. На втором этапе исследования было включено 106 пациентов. Набор исследуемых осуществлялся на базе ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), ЧУЗ «ЦКБ «РЖД-Медицина», г. Москва. Исследование получило одобрение локального этического комитета ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России. Исследование проведено согласно требованиям Хельсинкской декларации.

**Критерии включения пациентов в исследование:** возраст старше 45 лет, наличие как минимум одного фактора СС риска, наличие жалоб на ухудшение памяти и/или внимания, и/или других КФ. На втором этапе дополнительными критериями включения были: наличие УКН (18–25 баллов по МоСА-тесту), установленный диагноз ЦА по данным медицинской документации (ультразвуковые признаки атеросклеротического поражения внутренних сонных артерий со стенозом не более 69%, отсутствие признаков нестабильной атеросклеротической бляшки), наличие признаков морфологических изменений мозгового вещества по данным нейровизуализации, характерных для цереброваскулярных поражений. До включения в исследование все участники исследования подписали информационный листок и форму информированного согласия на участие в клиническом исследовании.

**Критерии невключения пациентов в исследование:** наличие в анамнезе транзиторной ишемической атаки или любого типа острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) менее чем за 6 месяцев до начала исследования, с оценкой по модифицированной шкале Рэнкина  $>1$ , опухоли головного мозга либо другого заболевания, вызвавшего неврологические нарушения, заболеваний центральной нервной системы (ЦНС), в том числе воспалительных болезней ЦНС, системных атрофий, поражающих преимущественно ЦНС, других дегенеративных болезней нервной системы, демиелинизирующих болезней ЦНС, деменции; обострение или декомпенсация хронических заболеваний; наличие в анамнезе психических заболеваний, алкоголизма или злоупотребления наркотиками; расстройство обмена витаминов, включая дефицит витамина В12 и фолиевой кислоты; беременные и кормящие женщины.

**Критерии исключения из исследования:** желание пациента досрочно завершить исследование по любой причине, невозможность или отказ пациента следовать условиям исследования, ошибочное включение непригодного к участию в исследовании пациента, возникновение нежелательного явления (НЯ), требующего отмены и прекращения терапии.

**Лечение пациентов.** В течение 12 недель исследования пациенты получали базовую стабильную терапию, направленную на коррекцию 4-х наиболее значимых модифицируемых факторов сосудистого риска – АГ, дислипидемии, гиперкоагуляции, гипергликемии. Подбор терапии проводился индивидуально в соответствии с наличием показаний у каждого конкретного пациента с учетом оценки индивидуальной категории СС риска. Применялись антигипертензивные препараты, антикоагулянты и антиагреганты, статины, гипогликемические препараты, которые назначались по показаниям в соответствии с российскими клиническими рекомендациями, согласно инструкции по применению. Пациенты могли принимать лекарственные средства для лечения сопутствующих заболеваний, за исключением: антигипоксантов, антиоксидантов, ацетилцистеина и его производных, периферических вазодилататоров (включая никотиновую кислоту и ее производных, пурины, алкалоиды спорыньи, папаверин и прочие вазодилататоры), а также нимодипина, инстенона, антихолинэргических и дофаминэргических средств, психолептиков и психоаналептиков, препаратов, обладающих ноотропным действием и кортикостероидов для системного применения.

**Шкалы и опросники.** Окислительный статус оценивали с помощью метода «хемилюминесценция липопротеинов сыворотки крови, индуцированная ионами двухвалентного железа» (ХЛ), с определением уровня предобразованных продуктов (ПП) перекисного окисления липидов (ПОЛ) – преимущественно гидроперекисей липидов, резистентности липопротеидов (ЛП) к ПОЛ и способности ЛП к ПОЛ по методике, описанной Т.Н. Федоровой, 2014 в лаборатории ФГБНУ «Научный центр неврологии». Показатели нормы соответствовали значениям: уровень ПП ПОЛ (h) – 57,0–65,0 мВ; резистентность ЛП к ПОЛ (t) – 54,0–95,0 с; способность ЛП к ПОЛ (H) 937,0–983,0 мВ. Когнитивный фенотип оценивали с помощью Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA-тест, редакция 8.1, от 2017 г.) и индексов MoCA: исполнительных функций (ИИ), зрительно-конструктивных навыков (ИЗ), внимания (ИВ), речи (ИР), памяти (ИП), ориентации (ИО), для расчета которых использовалась методика P. Julayanont, 2014, с модификацией. Максимальные значения индексов составили: 13 баллов для ИИ, 7 баллов для ИЗ, 6 баллов для ИР, 18 баллов для ИВ, 6 баллов для ИО, 15/5 баллов для ИП (на 1 этапе исследования для ИП использовали среднее значение домена «отсроченное воспроизведение»). Оценка функциональной недееспособности после инсульта оценивалась по шкале Рэнкина.

**Неврологический осмотр** проводился в соответствии с общепринятой методикой с целью исключения заболеваний нервной системы, которые могут клинически проявляться в виде когнитивного дефицита.

Проводился анализ анамнестических данных (МРТ головного мозга, ультразвукового дуплексного сканирования сонных артерий), полученных не позднее 3-х месяцев до даты включения пациента в исследование.

**Дизайн исследования.** Исследование состояло из 2-х этапов: первого – поперечного и второго – проспективного когортного. На 1 этапе проводилась оценка когнитивного фенотипа с использованием МоСА-теста. На 2 этапе пациенты получали терапию, направленную на коррекцию 4-х наиболее значимых модифицирующих факторов СС риска с неизменной дозой и комбинацией препаратов в течение 12 недель. Все пациенты первого этапа исследования совершали один визит к врачу (визит 0, день 1). Пациенты, включенные во 2-й этап исследования, совершали еще 3 обязательных визита к врачу: Визиты 1, 2 и 3 – на 1-й, 4-й и 12-й неделе исследования, где регистрировались жалобы, проводилось объективное обследование, осуществлялся контроль за получаемой терапией, проводился мониторинг НЯ, возникающих на фоне получаемой терапии. Нейropsychологическое тестирование с использованием МоСА-теста и процедура забора крови (натошак) для проведения лабораторного исследования для оценки ОС проводилось на Визитах 1 и 3. Анализировали исходный ОС и фенотип КН, оценивали окислительные и когнитивные показатели в динамике, проводили корреляционный анализ между дельтами показателей ОС и когнитивных функций, проводили сравнительный анализ когнитивных и окислительных показателей в подгруппах пациентов с индивидуальной позитивной и негативной динамикой ОС и в подгруппах пациентов, получавших и не получавших статины, а также в подгруппах пациентов с исходным ИП менее или более 7 баллов по МоСА-тесту.

**Статистический анализ.** Статистический анализ проведен в программной среде R 3.6.4. Применялись стандартные методы: для частотного анализа – точный критерий Фишера, анализа непрерывных переменных – непараметрический критерий Вилкоксона (для медианных значений) или параметрический t-критерий Стьюдента (для средних значений). Выбор метода проводился по результатам проверки на нормальность критерием Шапиро-Уилка. Приведены величины p-value и доверительные интервалы без поправки на множественность. Показатели представлены в виде среднего±стандартное отклонение ( $M\pm SD$ ) и/или, медиана (MED), первый и третий квартиль ( $Q1, Q3$ ). Проводилось попарное сравнение средних и медианных значений в выделенных подгруппах. Различие между группами  $P < 0,05$  принималось как значимое. Взаимосвязь количественных признаков оценивалась с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена ( $r$ ), сила связи расценивалась как клинически незначимая при  $r < 0,20$ , слабая – при  $r < 0,30$ , средняя / умеренная – при  $r$  в интервале  $0,30-0,70$ , сильная – при  $r \geq 0,70$ . Оценка рисков прогрессии когнитивных и окислительных нарушений

проводилась с помощью логистической регрессии (ANOVA), эффекты представлены в виде отношения шансов и 95% доверительного интервала (ДИ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### Результаты 1 этапа исследования

При анализе медицинской документации 1651 пациента КН были выявлены у 89,2% (n=1472), среднее значение МоСА-теста составило  $19,4 \pm 4,6$  балла. Пациенты с КН были ранжированы в 8 подгрупп, Таблица 1.

Таблица 1 – Распределение пациентов с когнитивными нарушениями по возрастным подгруппам с шагом в 5 лет

Группа	45–49 лет	50–54 лет	55–59 лет	60–64 лет	65–69 лет	70–74 лет	75–79 лет	80–84 лет	Всего
Женщины, N, abs	25	44	110	183	217	148	113	60	900
Мужчины, N, abs	22	29	69	94	146	121	65	26	572

Отмечено, что пациенты в возрасте 50–54 лет имели сходное значение среднего балла МоСА-теста с пациентами возрастных групп 55–59, 60–64 и 65–69 лет (колебания среднего значения МоСА-теста составили не более 1 балла,  $p > 0,05$ ). У пациентов старше 70 лет через каждые 5-летние интервалы отмечалось статистически значимое снижение среднего балла МоСА-теста: на 1 балл (интервал 65–69 – 70–74 лет,  $p = 0,0062$ ), на 1,6 балла (интервал 70–74 – 75–79 лет,  $p = 0,0002$ ), на 1,4 балла (интервал 75–79 – 80–84 лет,  $p = 0,014$ ). Наиболее выраженный регресс когнитивных функций наблюдался после 70 лет. В идентичных возрастных подгруппах средний балл МоСА-теста не различался между мужчинами и женщинами за исключением возраста 80-84 года, Рисунок 1.

Отмечались нарушения всех когнитивных функций: исполнительных, зрительно-конструктивных, а также внимания, памяти, речи, ориентации со значимым ухудшением в возрастном диапазоне 70–75 лет. Так, в возрасте 45–49 лет значения индексов в среднем составили:  $8,5 \pm 2,2$  и  $7,9 \pm 2,2$  для ИИ,  $5,9 \pm 1,2$  и  $5,4 \pm 1,1$  для ИЗ,  $4,8 \pm 0,9$  и  $4,2 \pm 0,8$  для ИР,  $11,0 \pm 1,6$  и  $10,9 \pm 1,2$  для ИВ,  $5,5 \pm 1,3$  и  $5,7 \pm 0,7$  для ИО,  $2,5 \pm 1,5$  и  $2,4 \pm 1,3$  балла для ИП у женщин и мужчин, соответственно. В возрасте 80–84 лет индексы МоСА составили  $5,0 \pm 2,6$  и  $4,6 \pm 2,8$  для ИИ,  $4,0 \pm 1,7$  и  $3,8 \pm 1,7$  для ИЗ,  $3,6 \pm 1,3$  и  $3,2 \pm 1,6$  для ИР,  $8,3 \pm 2,6$  и  $6,8 \pm 2,4$  для ИВ,  $5,1 \pm 1,3$  и  $4,2 \pm 1,8$  для ИО,  $2,1 \pm 1,2$  и  $1,5 \pm 1,2$  балла для ИП у женщин и мужчин, соответственно. В возрасте 80–84 года женщины имели преимущество по показателю ИВ и ИО, чем мужчины того же возраста,  $p = 0,025$  и  $p = 0,028$ . В наибольшей степени у пациентов отмечался дефицит

исполнительных функций, внимания и памяти: так ИИ был ниже максимального значения на 50,7% и 48,2% для мужчин и женщин, соответственно, а ИВ и ИП были снижены на 52,8% и 48% как для мужчин, так и женщин.

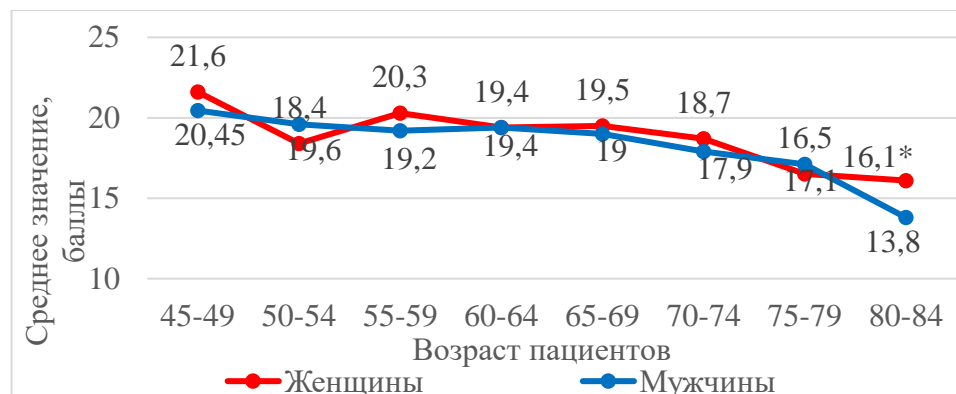


Рисунок 1 – Среднее значение MoCA-теста у мужчин и женщин в разных возрастных группах, баллы

Примечание: \*Различия между показателями у мужчин и женщин,  $p=0,0279$

## Результаты 2 этапа исследования

**Исходные показатели пациентов.** Средний возраст пациентов составил  $60,7 \pm 7,6$  лет, отмечено преобладание женщин, доля которых составила 73,6%. Наиболее часто пациенты предъявляли жалобы на снижение памяти, внимания, работоспособности. ЦА проявлялся в виде сужения просвета сонных артерий пределах 40-69%. При нейровизуализации у пациентов определялись диффузные атрофические изменения в виде расширения желудочковой системы или субарахноидальных пространств, признаки очаговых изменений серого и белого вещества в виде постишемических кист, субкортикального и перивентрикулярного лейкоареоза, лакунарные инсульты. У всех пациентов отмечались сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертензия (АГ) зарегистрирована у 92 (87%) пациентов; ишемическая болезнь сердца (ИБС) – у 15 (14%) пациентов; сахарный диабет 2 типа – у 8 (7,5%); ОНМК (не более 1 балла по шкале mRs) – у 15 (14%) пациентов; дислипидемия – у 30 (28,3%) пациентов; заболевания щитовидной железы (аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз, диффузный эутиреоидный зоб, узловой зоб, эутиреоидный зоб) – у 8 (7,5%) пациентов. Значительно реже (менее чем в 5% случаев суммарно) отмечались заболевания дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения, репродуктивной системы и молочных желез, хронические инфекции и др. Все пациенты (100%) получали в качестве базовой терапии антигипертензивные препараты, количество пациентов, получавших антикоагулянты / антиагреганты, составило 35 (33%) человек, статины – 34 (32%) человек, метморфин / гликлазид – 10 (9,4%) человек.

Окислительные нарушения проявлялись в виде недостаточности эндогенного антиоксидантного потенциала (среднее значение показателя резистентность ЛП к ПОЛ составило 41,6 сек при норме 54.0–95.0 сек), а также повышенного уровня окислительных процессов и продуктов ПОЛ (средние значения показателей уровня ПП ПОЛ и способности ЛП к ПОЛ составили 71,7 мВ при норме 57.0–65.0 мВ и 1005,3 мВ при норме 937.0–983.0 мВ, соответственно). При оценке когнитивного фенотипа исходно выявлены мультифокальное расстройство КФ, характерное для пациентов первого этапа исследования. Исходный суммарный показатель МоСА составил  $22,2 \pm 3,2$  балла, ИИ –  $8,9 \pm 2,7$  балла, ИЗ –  $5,5 \pm 1,7$  балла, ИР –  $4,6 \pm 1,8$  балла, ИВ –  $13,7 \pm 3,3$  балла, ИО –  $5,9 \pm 0,8$ , ИП –  $7,4 \pm 2,6$  балла.

### **Результаты в группах пациентов с позитивной и негативной динамикой оксидативного стресса**

Через 3 месяца терапии зарегистрировано повышение медианного показателя Резистентности ЛП с 40 до 50 секунд,  $p < 0,001$ . Также отмечено повышение отдельных индексов МоСА: ИВ с 13,7 до 14,8 балла,  $p < 0,001$  и ИП с 7,4 до 8,1 балла,  $p < 0,001$ .

Ведущий показатель, характеризующий состояние эндогенного антиоксидантного потенциала – Резистентность ЛП к ПОЛ – изменялся как в сторону увеличения (максимум до 54 сек), так и в сторону уменьшения (минимум -30 сек), что свидетельствовало о разнонаправленности динамики показателей и было использовано для распределения пациентов в две подгруппы.

Пациенты с позитивной динамикой ОС (увеличение показателя резистентности ЛП к ПОЛ на фоне лечения на 10 секунд и более) вошли в группу А,  $n=58$ ; все остальные пациенты (с негативной динамикой ОС) составили группу Б,  $n=48$ . Исходные показатели пациентов двух групп по возрасту и полу не различались. Пациенты обеих групп получали сходную терапию, за исключением статинов (55,2% против 2% пациентов для групп А и Б, соответственно,  $p < 0,05$ ). В группе А прирост показателя резистентности ЛП к ПОЛ (дельта среднего значения) составил 22,4 против -3,4 секунд для группы Б,  $p < 0,05$ . В группе Б наблюдалась тенденция к повышению показателя способности ЛП к окислению ( $\Delta=48,4$  мВ,  $p=0,08$ ), Таблица 2. Когнитивные показатели представлены в Таблице 3.

При сравнении когнитивных показателей отмечено преимущество в группе А по приросту дельты средних показателей ИИ, ИВ и ИП, составившему 0,4, 1,7 и 1,4 балла против -0,5, -0,6 и -0,7 балла для группы Б,  $p < 0,001$ , соответственно.

Корреляционный анализ между динамикой показателя резистентности ЛП к ПОЛ и индексами МоСА выявил наличие положительной связи умеренной степени выраженности

с ИИ, ИВ и ИП: индекс корреляции между показателем резистентности ЛП к ПОЛ и ИИ составил  $r=0,3$  ( $p<0,05$ ); ИВ –  $r=0,6$  ( $p<0,05$ ) и ИП –  $r=0,6$  ( $p<0,05$ ).

Таблица 2 – Показатели окислительного статуса пациентов исходно и после лечения в группах с позитивной (А) и негативной (Б) динамикой окислительного стресса

Показатели	Исходно		После лечения	
	Группа А, n=58	Группа Б, n=48	Группа А, n=58	Группа Б, n=48
Резистентность ЛП к ПОЛ, сек M±SD MED [Q1;Q3]	37,1±8,2 35,9* [30;40]	47,5±11,6 45 [40;55]	59,4±12,3 59**.@ [50;70]	44,1±10,6 42,5 [35;50]
Уровень продуктов ПОЛ, мВ M±SD MED [Q1;Q3]	71,6±12,4 69,9 [64,8;75,9]	71,6±13,6 69 [62;76,8]	68,6±12,7 66,5 [59,3;74]	68,2±11,5 65,8 [58,8;76,9]
Способность ЛП к окислению, мВ M±SD MED [Q1;Q3]	1023,5±230,3 1036 [928,8;1180,7]	992,2±232,9 1011,2 [889,8;1179,5]	1023,9±235,4 1051 [874,6;1212,3]	1040,7±209,7 1073,5 [939;1210,9]

Примечания: \* $p<0,05$  – различия исходных показателей между группами, \*\*  $p<0,05$  – внутригрупповые различия показателей после лечения, @  $p<0,05$  – различия показателей после лечения между группами

Таблица 3 – Показатели когнитивного фенотипа исходно и после лечения в группах с позитивной (А) и негативной (Б) динамикой окислительного стресса

Показатель	Исходно		После лечения	
	Группа А, n=58	Группа Б, n=48	Группа А, n=58	Группа Б, n=48
МОСА-Total M±SD MED [Q1;Q3]	22,5±1,9 23 [21;24]	22,5±2,5 23 [21,8;24]	25,9±2,4 26** [24;28]	25,6±2,6 26** [24,8;27]
Индекс исполнительных функций M±SD MED [Q1;Q3]	8,7±1,7 8 [7;10]	9,1±1,8 9 [8;10]	9,3±1,5 9**.@ [8,3;10]	8,5±1,4 9** [8;10]
Индекс зрительно- конструктивных навыков M±SD MED [Q1;Q3]	5,8±1 6 [5;7]	5,6±1 6 [5;6]	6,2±1 6,5 [6;7]	6±0,9 6** [5;7]
Индекс речи M±SD MED [Q1;Q3]	4,7±0,7 5 [4;5]	4,7±1 5 [4;5]	5±0,7 5** [5;5]	5,1±0,7 5** [5;6]
Индекс внимания M±SD MED [Q1;Q3]	14±1,7 14 [13;15]	14,4±1,6 14,5 [13;16]	15,7±1,8 16**.@ [14;17]	13,7±1,8 13 [13;15]

Продолжение Таблицы 3

Показатель	Исходно		После лечения	
	Группа А, n=58	Группа Б, n=48	Группа А, n=58	Группа А, n=58
Индекс ориентации M±SD MED [Q1;Q3]	5,8±0,6 6 [6;6]	5,9±0,3 6 [6;6]	6±0,2 6 [6;6]	5,9±0,4 6 [6;6]
Индекс памяти M±SD MED [Q1;Q3]	7,9±1,3 8** [7;8]	7±1,7 7 [6;8]	9,3±1,9 9**,@ [8;11]	6,4±2,2 6 [5;8]

Примечания: \* $p < 0,05$  –различия исходных показателей между группами, \*\*  $p < 0,05$  – внутригрупповые различия показателей после лечения, @  $p < 0,05$  –различия показателей после лечения между группами

### Результаты в группах пациентов, принимавших и не принимавших статины

Все участники были сгруппированы по исходному уровню использования статинов (да/нет). Первую группу (Группа 1) составили 34 пациента, принимавших статины (аторвастатин кальция, розувастатин кальция, симвастатин) в составе комплексной терапии, группу сравнения (Группа 2) – 72 пациента, получавших стабильную комплексную терапию, направленную на коррекцию факторов сердечно-сосудистого риска без применения статинов. Очень высокий сердечно-сосудистый риск отмечен у 15 пациентов (наличие в анамнезе стабильной стенокардии, инсульта, транзиторной ишемической атаки, поражения периферических артерий, СД с поражением органов мишеней), высокий сердечно-сосудистый риск – у 19 пациентов (наличие ХС > 8 ммоль/л и/или ХС ЛНП более 4,9 ммоль/л; АД  $\geq 180/110$  мм рт.ст., СД 2 типа длительностью более 10 лет без поражения органов-мишеней). Пациенты сравниваемых групп не различались по возрасту и полу,  $p > 0,05$ . Среди сопутствующих заболеваний у пациентов Группы 1 чаще встречались СД 2 типа, дислипидемия и перенесенное ОНМК,  $p < 0,05$ ; эти пациенты чаще, чем пациенты Группы 2 получали метформин и гликлазид,  $p < 0,05$ .

Через 12 недель стабильной терапии отмечены статистически значимые различия между изменениями средних значений переменных (дельта) показателя Резистентности ЛП к ПОЛ и способности липопротеинов к окислению, Рисунок 2 а), а также дельтами индексов МоСА ИВ и ИП, Рисунок 2 б). Так, для Группы 1 по сравнению с Группой 2 зарегистрировано повышение показателя резистентности ЛП к ПОЛ (25,9 против 3,5 сек,  $p < 0,05$ ), уменьшение показателя способности липопротеинов к окислению (-13,6 против 39,1 мВ,  $p < 0,05$ ), повышение ИВ (1,5 против 0,1 балла,  $p < 0,05$ ), повышение ИП (0,9 против 0,2 балла,  $p < 0,05$ ).



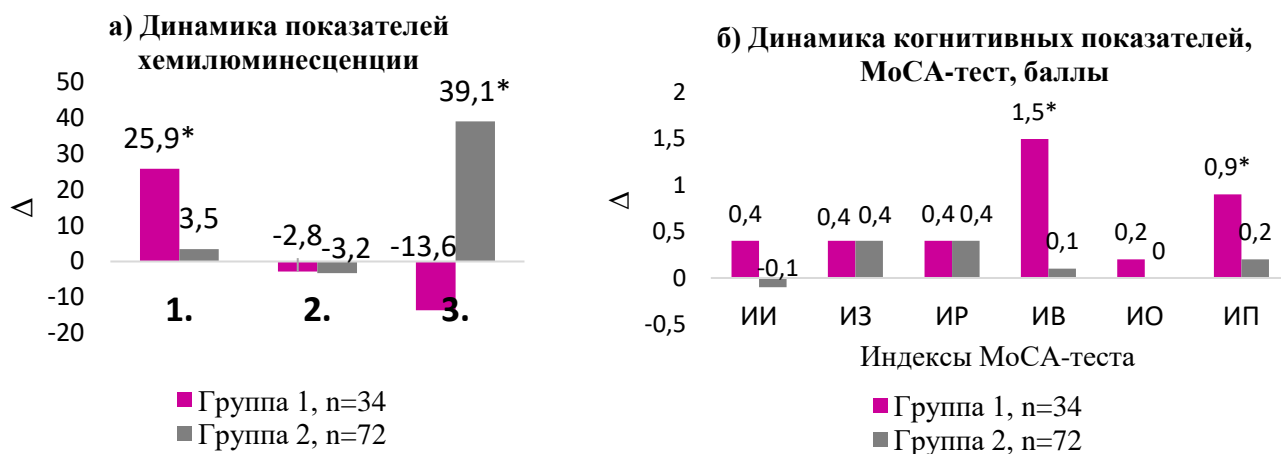


Рисунок 2 – Изменения окислительных (а) и когнитивных (б) показателей на фоне лечения у пациентов, принимавших статины (Группа 1) и не принимавших статины (Группа 2)

Примечания: на Рисунке а) 1. – Резистентность липопротеинов к ПОЛ, сек; 2. – Уровень преобразованных продуктов ПОЛ, mB; 3. – Способность липопротеинов к окислению, mB; \*  $p < 0,05$  – различия показателей между Группами 1 и 2

#### Анализ влияния исходного значения индекса памяти на динамику окислительных и когнитивных нарушений

Чтобы оценить динамику окислительных и когнитивных нарушений у пациентов с повышенным риском перехода в деменцию (при ИП менее 7 баллов) проведен анализ с выделением двух подгрупп пациентов. В группу I вошли данные 24 пациентов с исходным значением ИП < 7 баллов, в группу II – данные 82 пациентов с исходным значением ИП 7 и более баллов. При сравнении демографических показателей отмечено, что в группе I среднее и медианное значение возраста было выше, чем в группе II на 7,9 и 9 лет, соответственно,  $p < 0,05$  (Q1, Q3 для группы I II составили: 64,8 – 70,0 лет и 56,0 – 64,80 лет, соответственно). При оценке сопутствующей патологии у пациентов группы I чаще выявлялись СД 2 типа, дислипидемия, перенесенное ОНМК.

Исходные значения показателя Резистентности ЛПП к ПОЛ в группе I были ближе к норме и превышали показатели группы II, однако, через 3 месяца стабильной терапии значимая положительная динамика была зарегистрирована только в группе II (прирост медианного значения с 40 до 52 сек в Группе II против прироста с 47 до 48,5 сек в Группе I,  $p < 0,05$ ). По итогам терапии медианные значения показателя Резистентности ЛПП к ПОЛ в группе II приблизились к нижней границе нормальных значений.

Анализ когнитивного фенотипа выявил различия в сравниваемых подгруппах. Исходно группы статистически значимо различались только по одному индексу – ИП, медианное значение которого в группе II было на 1 балл выше, чем в группе I,  $p < 0,05$ . После 3 месяцев стабильной терапии в группе I отмечена негативная динамика в виде снижения значений ИИ и ИП

и статистически значимые различия между дельтами средних значений, которые составили -0,7 против 1,2 балла для ИИ ( $p<0,05$ ) и -0,2 против 3,0 балла для ИП ( $p<0,05$ ) при сравнении групп I и II, соответственно, Рисунок 3. В группе II проведенная терапия позволила добиться статистически значимого повышения МОСА-Total с 23 до 24 баллов,  $p<0,05$ .

При сравнении доли пациентов с неблагоприятным прогнозом перехода в деменцию отмечено, что доля пациентов с ИП менее 7 баллов превалировала в группе с негативной динамикой ОС при исходном обследовании: 41,6% против 6,9% пациентов по сравнению с группой позитивной динамики ОС,  $p<0,05$ . Через 3 месяца при обследовании выявлено, что доля пациентов с ИП менее 7 баллов в группе с негативной динамикой ОС возросла на 14,6%, составив 56,3%, а в группе с позитивной динамикой ОС – уменьшилась на 5,2%, составив 1,7%.

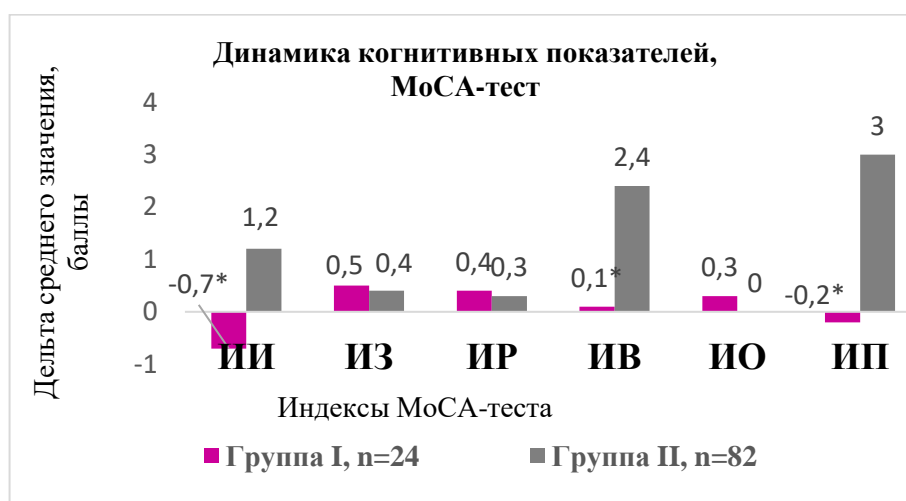


Рисунок 3 – Изменения средних значений индексов МоСА в группах пациентов с исходным индексом памяти менее 7 баллов (Группа I) и более 7 баллов (Группа II) на фоне терапии

У 5 пациентов исходно отмечено сочетание ИП<7 и МоСА Total<20, что считается наихудшим прогнозом по рискам конверсии в деменцию. У данных пациентов значительно чаще страдали функции, связанные с памятью, исполнительной деятельностью, вниманием, которые были снижены по окончании лечения на 37–77% от максимального значения индексов. Средний возраст этих пациентов составил 68,2 года. После проведенного лечения у 3-х из 5-ти пациентов удалось добиться повышения МоСА Total более 20 баллов, но не ИП более 7 баллов.

С целью оценки риска прогрессии когнитивного дефицита на фоне 12-недельной терапии сосудистых рисков мы провели анализ логистической регрессии (ANOVA) с учетом переменных: пол, возраст, исходное значение МоСА-total, исходное значение ИП, исходное значение показателя Резистентность ЛП к ПОЛ, Рисунок 4 (а, б). При этом под благоприятным исходом

подразумевалось достижение к окончанию терапии ИП 7 и более баллов, а под неблагоприятным – ИП менее 7 баллов.

Отмечено, что более старший возраст и меньшее значение ИП повышают риск прогрессирования мнестического дефицита, в то время как общий балл MoCA-Total, пол и значение показателя Резистентности ЛП к ПОЛ не оказывали значимого влияния. Отношение шансов (OR) в случае исходного ИП менее 7 баллов / к ИП 7 и более баллов составило OR = 20,6; 95% ДИ= 6,15-80; отношение шансов среди пациентов 75 лет / к пациентам 45 лет составило OR = 29,9; 95% ДИ = 1,32-66. Это означает, что вероятность неблагоприятного прогноза (нарастание мнестического дефицита) у пациентов с исходным значением ИП менее 7 баллов почти в 21 раз выше по сравнению с пациентами, у которых исходное значение ИП составляло 7 и более баллов; а также в 30 раз выше у 75-летних пациентов по сравнению с 45-летними.

а)

Оцениваемые параметры	$\chi^2$	Df	P-value
MoCA-total	0,2828	1	P=0,5949
<b>Возраст</b>	5,0515	1	<b>P=0,0082</b>
Пол	0,8216	1	P=0,3647
<b>ИП</b>	27,3331	1	<b>P&lt;0,001</b>
Резистентность ЛП к ПОЛ	0,6457	1	P=0,8523

б)

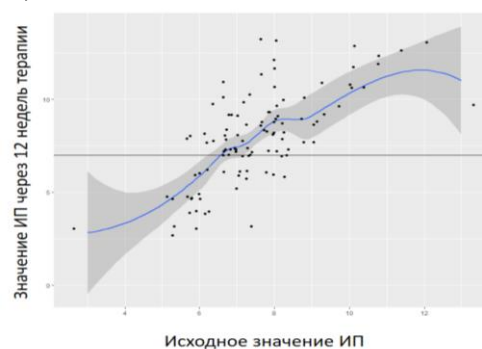


Рисунок 4 – Результаты прогноза по показателю Индекс памяти, ANOVA. а) Взаимосвязь различных параметров с показателем «индекс памяти» MoCA; б) Зависимость прогрессирования мнестических когнитивных нарушений от исходного значения Индекса памяти MoCA, баллы  
Примечание: Df – Degrees of freedom (statistics) / степени свободы (статистика)

Мы также провели оценку риска прогрессии окислительных нарушений с помощью ANOVA с учетом переменных: пол, возраст, исходное значение MoCA-total, исходное значение ИП, рисунок 5 (а, б). При этом под неблагоприятным прогнозом подразумевалось отсутствие резервного потенциала эндогенной антиоксидантной системы (снижение или прирост менее 10 секунд показателя Резистентность ЛП к ПОЛ после окончания терапии). То же пороговое значение использовалось нами ранее при формировании групп с позитивной и негативной динамикой ОС.

Расчет отношения шансов у пациентов с исходным ИП менее 7 баллов / к пациентам с исходным ИП 7 и более баллов показал возрастание вероятности неблагоприятного прогноза (негативная динамика ОС) в 16 раз, OR=16,3; 95% ДИ =-18-44, что подтверждает наличие взаимосвязи между окислительными и когнитивными нарушениями.

а)

Оцениваемые параметры	$\chi^2$	Df	P-value
MoCA-total	3,0367	1	P=0,0814
Возраст	2,5797	1	P=0,10824
Пол	0,028	1	P=0,86706
<b>ИП</b>	<b>8,5159</b>	<b>1</b>	<b>P&lt;0,001</b>

б)

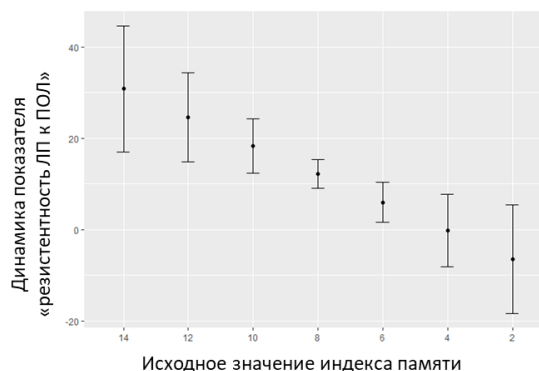


Рисунок 5 – Результаты прогноза по показателю «Резистентность липопротеинов к перекисному окислению липидов», ANOVA. а) Влияние различных параметров на потенциал эндогенной антиоксидантной системы; б) Зависимость прироста показателя Резистентность липопротеинов к ПОЛ в зависимости от исходного значения индекса памяти

Примечание: Df – Degrees of freedom (statistics) / степени свободы (статистика)

### Оценка безопасности терапии

Все пациенты (n=106) завершили участие в исследовании, придерживались лечения, соблюдали все процедуры и вовремя осуществляли визиты. Всего было выявлено 7 нежелательных явлений у 7 пациентов, в виде острой инфекции дыхательных путей (n=3), носового кровотечения (n=1), головной боли (n=1), случая укуса клеща (n=1). Все отмеченные НЯ были легкой и средней степени тяжести, при этом причинно-следственная связь с принимаемой терапией отсутствовала. Все НЯ завершились благополучно, не потребовали госпитализации, отмены проводимой терапии или исключения пациентов из исследования.

### Заключение

В ходе проведенного исследования были выявлены выраженные проявления оксидативного стресса у пациентов с УКН и церебральным атеросклерозом, а также другими факторами СС риска, что проявлялось в виде недостаточности эндогенного антиоксидантного потенциала, а также повышенного уровня окислительных процессов и продуктов ПОЛ.

Полученные результаты исследования подтвердили первоначальную гипотезу о наличии связи между оксидативным стрессом и КН у пациентов с церебральным атеросклерозом. Об этом свидетельствуют данные корреляционного анализа и логистической регрессии (ANOVA). В частности, показано наличие положительной связи умеренной степени выраженности между показателем резистентности липопротеинов к перекисному окислению липидов и индексом исполнительных функций (r=0,3), индексом внимания (r=0,6) и индексом памяти (r=0,6). Также показана взаимосвязь между потенциалом эндогенной антиоксидантной системы и исходным

значением ИП: у пациентов с ИП менее 7 баллов вероятность нарастания проявлений оксидативного стресса возрастает в 16 раз, OR = 16,3; 95% ДИ = -18-44.

Продемонстрировано, что лечебная стратегия, широко применяемая в рутинной клинической практике в виде коррекции основных модифицируемых факторов СС риска, которая использовалась в данном исследовании продолжительностью 12 недель при условии неизменной дозы и комбинации препаратов, не только успешно предотвращала сосудистые катастрофы, но и оказывала положительное влияние на когнитивные функции пациентов, одновременно улучшая показатель Резистентности ЛП к ПОЛ, при этом хорошо переносилась пациентами – серьезных нежелательных явлений или нежелательных реакций зарегистрировано не было. Так, у 55% участников оптимально подобранная для каждого пациента терапия, направленная на коррекцию АГ, дислипидемии, гиперкоагуляции, гипергликемии приводила к нормализации показателя Резистентности липопротеинов к ПОЛ и улучшению когнитивных показателей, ответственных за исполнительные функции, внимание и память. Это подтвердило известный факт некоторой обратимости сосудистых КН при эффективной компенсации сосудистых факторов риска.

Наряду с этим была выявлена когорта пациентов, у которых проведенная «стандартная терапия» оказалась недостаточной в отношении профилактики прогрессирования КН. В качестве предиктора негативной динамики КН и нарастания ОС у больных выступает показатель индекса памяти по МоСА менее 7 баллов. Для пациентов с исходным индексом памяти менее 7 баллов характерно быстрое (в течение 3-х месяцев) нарастание окислительных и когнитивных нарушений. Вероятность усиления мнестического дефицита у пациентов данной группы возрастает в 21 раз, а проявлений ОС – в 16 раз по сравнению с пациентами с исходным индексом памяти  $\geq 7$  баллов. Продемонстрированный в исследовании слабый отклик различных доменов МоСА-теста у пациентов с исходным индексом памяти МоСА менее 7 баллов на стабильную 12-недельную терапию, направленную на коррекцию сосудистых рисков, является предпосылкой для незамедлительного назначения более агрессивной терапии.

Срез на большом количестве данных пациентов позволил продемонстрировать, что для больных с различными сосудистыми факторами риска, включая ЦА, характерно мультифокальное расстройство когнитивных функций с превалированием нарушений исполнительных функций и внимания (снижения соответствующих МоСА-индексов на 37–39% в возрасте 40–45 лет и последующее их снижение с возрастом еще на 25–40%) без выраженной гендерной дифференцировки. Тем не менее, критическое снижение КФ у мужчин наблюдалось на 5 лет раньше, чем у женщин. В наибольшей степени у пациентов отмечался дефицит исполнительных функций, внимания и памяти, показатели которых были снижены на 48–52,8% от максимальных значений индексов. Анализ зависимости тяжести КН от возраста показал, что

после 70 лет тяжесть КН, как в сфере памяти, так и в отношении других индексов MoCA, статистически достоверно нарастала каждые последующие пять лет. Полученные данные согласуются с результатами более ранних исследований, показывающих, что после 70 лет наблюдается клинически значимое физиологическое старение организма, уменьшение нейрональной пластичности и увеличение совокупности приобретенных в течение жизни сопутствующих заболеваний (сосудистой, дегенеративной природы) [Geroldi C, 2003]. Это позволяет рассматривать пациентов в возрасте до 70 лет как важную целевую группу для лечения и более агрессивной профилактики КН.

Выявленное в исследовании мультифокальное снижение показателей КФ, сочетающееся с прямой зависимостью между динамикой когнитивных и окислительных показателей подтверждает значимость ОС в развитии и прогрессировании когнитивного дефицита. Как показало данное исследование, именно дефицит когнитивной сферы, связанной с «лобной» деятельностью (тест соединения букв и цифр, беглость речи, обобщения и др.), а также недостаток внимания и памяти отмечались у пациентов. Кроме того, выявленная взаимосвязь между окислительными нарушениями и показателями внимания, памяти и исполнительных функций свидетельствует об уязвимости данных когнитивных функций к процессам свободно-радикального окисления.

Основываясь на полученных нами результатах при сравнении когнитивных показателей в подгруппах пациентов, принимавших и не принимавших статины, а также большом количестве данных, полученных в ранее проведенных исследованиях, следует отметить, что понижение уровня липидов в краткосрочной перспективе у пациентов с УКН, как минимум, не приводит к ухудшению когнитивных функций. Улучшение внимания и отсроченного воспроизведения одновременно с подавлением ОС спустя 12 недель лечения, отмеченные в данном исследовании, позволяют предполагать, что наиболее динамичные нейрокогнитивные эффекты статинов могут быть связаны с их антиоксидантным действием. Показанное положительное влияние статинов на динамику окислительных и когнитивных показателей подтверждает возможность их применения по показаниям у конкретных пациентов с целью оптимизации и повышения качества медицинской помощи.

Полученные в данном исследовании факты свидетельствуют, что ОС может служить потенциальной мишенью для лечения и профилактики когнитивных нарушений у пациентов с ЦА и другими факторами риска сердечно-сосудистых событий.

## ВЫВОДЫ

1. У пациентов с сосудистыми рисками отмечается мультифокальное расстройство когнитивных функций с доминирующим нарушением в виде дефицита исполнительных функций, внимания и отсроченного воспроизведения/памяти (снижение на 48-52,8%) без гендерной дифференцировки.

2. У больных с церебральным атеросклерозом и другими сосудистыми факторами риска выявлены значительные признаки оксидативного стресса в виде снижения показателя резистентности липопротеинов к перекисному окислению липидов, повышения показателя уровня преобразованных продуктов перекисного окисления липидов и повышения показателя способности липопротеинов к окислению).

3. Установлено, что 12-недельная стабильная терапия, направленная на коррекцию 4-х наиболее значимых модифицируемых факторов сердечно-сосудистого риска, способствует улучшению состояния эндогенной антиоксидантной системы.

4. Индивидуальная положительная динамика при коррекции оксидативного стресса сопровождается улучшением когнитивных показателей в виде прироста среднего значения индекса исполнительных функций, индекса внимания, индекса памяти по сравнению с группой пациентов с негативной динамикой оксидативного стресса, где отмечено снижение аналогичных показателей.

5. Между показателем оксидативного стресса и отдельными когнитивными доменами имеется положительная связь умеренной степени выраженности: индекс корреляции между показателем резистентности липопротеинов к перекисному окислению липидов и индексом исполнительных функций составил  $r=0,3$ , с индексом внимания:  $r=0,6$  и индексом памяти:  $r=0,6$ .

6. Применение статинов в течение 12 недель оказывает благоприятное воздействие как на окислительные, так и на когнитивные показатели в виде повышения показателя резистентности липопротеинов к перекисному окислению липидов, а также повышению индексов внимания и памяти по сравнению с группой пациентов, не получавших статины.

7. Для пациентов с исходным индексом памяти (по MoCA) менее 7 баллов характерно быстрое (в течение 3-х месяцев) нарастание окислительных и когнитивных нарушений. Вероятность усиления мнестического дефицита у пациентов данной группы возрастает в 21 раз, а проявлений оксидативного стресса – в 16 раз по сравнению с пациентами с исходным индексом памяти  $\geq 7$  баллов (ANOVA).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Целевой группой для выявления умеренных КН согласно настоящему исследованию, являются пациенты, имеющие факторы СС риска в возрасте 55 лет.

2. Оптимальный возраст для инициации стратегий вторичной профилактики КН составляет 55-65 лет, когда наблюдаются относительно стабильные показатели когнитивных функций.

3. Мужчины с наличием факторов СС риска в среднем возрасте могут быть более подвержены снижению когнитивных функций в пожилом возрасте, в связи с чем должны находиться под более тщательным наблюдением. Вместе с тем, важность лечения ССЗ и коррекции факторов риска как для женщин, так и для мужчин является неоспоримой.

4. Индексы памяти, внимания и исполнительных функций, коррелирующие с выраженностью окислительного стресса, могут быть рекомендованы в качестве инструмента для оценки эффективности терапии, направленной на коррекцию сосудистых факторов риска.

5. Применение 12-недельного курса статинов (преимущественно в средних дозах) с целью улучшения показателей внимания и памяти может быть рекомендовано пациентам с умеренными КН на фоне ССЗ, нуждающихся в терапии сосудистых рисков.

6. Пациентам с индексом памяти менее 7 баллов рекомендуется дополнительно использовать терапевтические стратегии, направленные на профилактику и коррекцию когнитивных и окислительных нарушений.

## СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Воробьева, О.В. Соотношение окислительного стресса и умеренных когнитивных нарушений у пациентов с церебральным атеросклерозом: результаты проспективного когортного исследования / О.В. Воробьева, **К.В. Никулина**, В.В. Фатеева // **Эффективная фармакотерапия** – 2022. – Т. 18. – №. 23. – С. 12-19.

2. Воробьева, О.В. Влияние возраста и гендера на характеристики нарушения когнитивных функций у пациентов с факторами сердечно-сосудистого риска. О.В. Воробьева, А.А. Пилипович, **К.В. Никулина** // – **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С Корсакова.** – 2022. – Т. 122. – № 6. – С. -:85–92. [Scopus]

3. **Никулина К.В.** Оценка влияния статинов на показатели окислительного стресса и когнитивные функции у пациентов с церебральным атеросклерозом: результаты проспективного когортного исследования / **К.В Никулина**, О.В. Воробьева, В.В. Фатеева // **Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.** – 2022. – Т. 14. – №. 4. – С. 25-32. [Scopus]



**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АД – артериальное давление

ДИ – доверительный интервал

ИИ – индекс исполнительных функций МоСА

ИП – индекс памяти МоСА

ИВ – индекс внимания МоСА

ИР – индекс речи МоСА

ИО – индекс ориентации МоСА

ИЗ – индекс зрительно-конструктивных навыков МоСА

КН – когнитивные нарушения

КФ – когнитивные функции

ЛП - липопротеины

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОС – оксидативный (окислительный) стресс

ПП ПОЛ – преобразованные продукты перекисного окисления липидов, преимущественно гидроперекиси липидов

СД – сахарный диабет

СКР – сосудистые когнитивные расстройства

УКН – умеренные когнитивные нарушения

ХЛ – хемилюминесценция

ЦА – церебральный атеросклероз

ЦНС – центральная нервная система

$M \pm SD$  – среднее значение и доверительный интервал

MED - медиана

МоСА – Монреальская шкала когнитивной оценки, от англ. The Montreal Cognitive Assessment test

OR – отношение шансов, от англ. odds ratio

Q1, Q3 – квартиль 1, квартиль 3