

УДК 616.12-008.331.1:616.831-005-085:616-073.97:575.21

А.И. ХОДЖАЕВ, Н.Р. САЛИМОВА, Н.А. РАХИМОВА

Республиканский Специализированный Центр Кардиологии

Лаборатория кардио-церебральной патологии, г. Ташкент, Узбекистан

## ОСОБЕННОСТИ ДИНАМИКИ НЕЙРОКОГНИТИВНЫХ И ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С «ПОВРЕЖДАЮЩИМИ» ПОЛИМОРФИЗМАМИ ГЕНОВ АПОЕ И NO-СИНТАЗЫ



Ходжаев А.И.

*В настоящей статье представлены генетические особенности некоторых аллелей гена АпоЕ и NO-синтазы у больных с АГ ХЦВО. В частности было показано, что клинические нейрокогнитивные и психопатологические признаки ХЦВО встречаются намного выраженнее, чем у других аллелей. Причем у этой категории больных была выявлена ассоциация между тяжестью хронических цереброваскулярных осложнений (ХЦВО) АГ и носительством генотипов Е3/Е3 и Е3/Е4 гена АпоЕ, 4а/4а и 4б/4б гена NO-синтазы, которые квалифицировались как «повреждающие» генотипы. Особо отмечено, что комплексная терапия, включающая базисную терапию и 2-компонентную нейтропротекцию, достоверно положительно влияла на течение АГ и клинику НКР, ПРНУ.*

**Ключевые слова:** хронические цереброваскулярные осложнения; нейрокогнитивные расстройства, психопатологические расстройства невротического уровня, полиморфизмы генов.

Генетические аспекты цереброваскулярных заболеваний, включающие в себя различные аспекты нервно-психических нарушений (неврологические, нейрокогнитивные, психопатологические), все больше привлекают внимания исследователей, так как имеют значительное влияние на показатели качества жизни и социальную активность больного человека [1, 6, 7]. В частности, имеются работы в разрезе национальных популяций при разнообразных сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ) и, в частности, у больных с артериальной гипертензией (АГ), где все шире рассматривается взаимосвязь генетических аспектов АГ как немодифицируемых факторов риска (ФР), с другими, но контролируруемыми ФР, такими как дислипидемия, курение, ожирение и т.п. [8, 9, 10]. Исследования в этом направлении только продолжают углубляться: в настоящее время стали выявлять такие генотипы у больных АГ в разных популяциях, которые ассоциируются с более тяжелым клиническим течением и прогнозом органов, в том числе цереброваскулярных, осложнений [5, 7, 8, 10]. Такие выявленные потенциально неблагоприятные полиморфизмы определенных генов стали обозначать как «повреждающие» аллели или генотипы и на подобных больных клиницисты обращают все большее внимание, потому что они именно оказываются более резистентными к осуществляемой стандартной терапии. Исходя из вышеизложенного, на первом этапе исследований нами была поставлена цель – выявить среди 100 обследованных больных АГ с ХЦВО и различными полиморфизмами генов АпоЕ и NO-синтазы те, которые могут расцениваться как «повреждающие» аллели или генотипы.

### Материал и методы

Обследовано 40 больных (средний возраст 54,07±7,6 года; м-27, ж-13) АГ I–III степени (САД – 153,8±14,9, ДАД – 90,4±9,3; длительность АГ – 11,2±9,8 года) с хроническими цереброваскулярными осложнениями (ХЦВО) – с исходным носительством генотипов Е3/Е3 и Е3/Е4 гена АпоЕ, 4а/4а

и 4б/4б гена NO-синтазы. Всем больным проводилось рутинное клиническое обследование общесоматического, кардиологического и нервно-психического статуса по общепринятым стандартным методикам. Для оценки нейрокогнитивных (НКР) осуществлялась нейропсихологическая диагностика интеллектуально-мнестических изменений у больных АГ с использованием Краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE – характеристика параметров внимания, памяти, мышления); теста рисования часов (ТРЧ – индикатор конструктивной, пространственной памяти); пробы Шульце (ПШ – разносторонняя оценка внимания, оперативной и ассоциативной памяти). Наличие, структура и степень выраженности психопатологических расстройств невротического уровня (ПРНУ) диагностировались методом беседы-интервью, а также по Клинической Шкале для оценки психологического состояния больных Зайцева В.П., шкалам тревоги Спилбергера-Ханина и депрессии Цунга. Для генетических исследований у пациентов брались образцы цельной крови больных на Е2/Е2, Е2/Е3/, Е3/Е3/, Е4/Е4 полиморфизма гена АпоЕ и 4а/4б гена эндотелиальной NO-синтазы (eNOS). Все больные получали комплексную базисную терапию (БТ), включавшую вальсартан 80 мг/с, клопидогрел в дозе 75 мг, индапамид 2,5 мг/с, аторвастатин 20 мг/с и 2-компонентную нейтропротекцию нимодипином (60 мг/с) и L-аргинином – тивортином (20 мг/с). Все исследования проводились исходно и после лечения с оценкой результатов через 3 месяца наблюдения.

### Результаты исследования

По результатам исходного анализа генетического материала у обследованных больных АГ с ХЦВО была выявлена частота встречаемости полиморфизмов гена АпоЕ и NO синтазы. Так, по частоте полиморфизмов eNOS среди больных АГ с ХЦВО превалировал 4б/4б аллели – 45%, в то время как 4а/4а составили 35%, а гетерозиготный 4а/4б – 20%. По полиморфизму гена АпоЕ при АГ с ХЦВО значительно доминировал генотип Е3/Е3 – 85%, против

генотипов E3/E4 – 10% и E2/E3 – 5%. Вместе с тем тщательный анализ клинических данных показал, что именно у носителей аллелей 46/46 и E3/E3 (40 человек) клинические признаки ХЦВО более выражены, чем при носительстве других генотипов. Такие же показатели были по когнитивным функциям и по психопатологическим данным. Таким образом, указанные четыре алеля можно обозначить как «повреждающие аллели». ХЦВО проявлялись в форме начальных проявлений недостаточности кровоснабжения мозга (НПНМК) – 5% (n=2); дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ) I стадии – 40% (n=16); ДЭ II стадии – 45% (n=18); ДЭ II стадии с транзиторными ишемическими атаками (ТИА) в анамнезе – 10% (n=4). При этом у больных с ХЦВО в преобладающем большинстве были диагностированы НКР – 80 (n=32)% и ПРНУ – 90 (n=36)%. НКР с нарушениями оперативной памяти по MMSE имели место у 80%, нарушения конструктивной памяти по ТШ – у 95%, по ТРЧ – у 40%. ПРНУ диагностировались у больных АГ с ХЦВО с явным преобладанием расстройств тревожно-депрессивного и фобического круга (70%, n=28) над ипохондрическими (15%, n=6) и анозогнозическими (10%, n=4). Ведущими симптомами ПРНУ у больных АГ с ХЦВО были сниженное настроение, подавленность, повышенная тревожность, страх за состояние своего здоровья и перед возможными осложнениями, часто – дисфория с повышенной эмоциональной лабильностью, раздражительностью, плаксивостью и эпизодами повышенной агрессивности. Это сопровождалось трудностями засыпания, ранними пробуждениями с отсутствием чувства сна, пессимистической оценкой своего положения в настоящем и будущем, снижением побуждений к какой-либо активной деятельности, т.е. личностной и социальной дезадаптацией. На этом фоне у 1/3 больных в анамнезе наблюдались вегетативно-диэнцефальные кризы с относительно быстро обратимыми на фоне антигипертензивной терапии перепадами АД, ЧСС, появлением сердечно-болевого синдрома даже в период легких волнений, переживаний. Причем у более половины из них возникала необходимость в экстренной коррекции уровня АД, прогрессировали клинические проявления ХЦВО. При этом НКР и ПРНУ в более чем 80% случаев они наблюдались у больных АГ с ХЦВО более высоких градаций (ДЭ II стадии и с ТИА в анамнезе) и четко ассоциировались с носительством «повреждающих» генотипов изучаемых генов. После проведенной терапии с включением 2-компонентной нейропротекции скрытые признаки сосудистой деменции с нарушениями оперативной памяти по MMSE уменьшились на 12% (60% против 72% исходно,  $P<0,05$ ), конструктивная память улучшилась на 50% (45% против исходного 95%,  $P<0,01$ ), по ТРЧ – на 15% (25% против исходного 40%,  $P<0,05$ ). Положительная динамика отмечена и в отношении ПРНУ. Это коснулось регресса астении и тревоги у более чем половины больных, у 60% больных нормализовался сон, значительно уменьшилась эмоциональная лабильность с повышением настроения и устойчивости к стрессовым ситуациям ( $P<0,005$ ). Сложнее оказалась ситуация при наличии депрессивных и ипохондрических расстройств: они подверглись редукции лишь у 30% больных. Эта категория больных нуждалась в дифференцированной психокоррекции. Тем не менее, за период

наблюдения в целом отмечалась стабилизация течения ХЦВО без прогрессирования во времени и только у одного пациента был диагностирован стресс-индуцированный гипертонический криз (против 10 в анамнезе).

#### Обсуждение полученных результатов

Таким образом, исходно по данным нейропсихологических тестов и комплексной психодиагностики нейрокогнитивные и психопатологические расстройства выраженных степеней выявлены у всех обследованных больных АГ с ХЦВО – носителей полиморфизмов E3/E3 и E3/E4 гена ApoE, 4a/4a и 46/46 гена NO-синтазы, обозначенных как «повреждающие» аллели в связи с наличием у этой категории больных повышенного цереброваскулярного риска и неблагоприятного прогноза по результатам первого этапа настоящего исследования за 3 месяца наблюдения. Следует отметить, что уже на первом этапе при выявлении повышенного цереброваскулярного риска у носителей «повреждающих» генотипов были проведены три варианта нейропротекции, среди которых наиболее эффективной оказалась 2-компонентная нейропротекция церебровасоактивным препаратом нимодипин и нейрометаболическим средством L-аргинин. Поэтому этот вариант нейропротекции был выбран для повторной метаболической и сосудистой защиты мозга в условиях хронической и фактически прогрессирующей ишемии мозга у больных АГ с выраженными градациями ХЦВО. Результаты настоящего этапа исследования показали, что повторная 2-компонентная нейропротекция при НКР и ПРНУ у больных АГ с ХЦВО сопровождается достоверной положительной динамикой в нервно-психическом статусе с уменьшением частоты стресс-индуцированных обострений АГ, замедлением прогрессирования ХЦВО (регресс нервно-психической симптоматики, отсутствие новых сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий за период наблюдения). Проведенные исследования позволяют сделать заключение об эффективности использованных препаратов, механизм действия которых связан, с одной стороны, – с антиспастическим и церебровасоактивным действием нимодипина, а с другой, с эндотелийпротективным свойством L-аргинина [2, 3, 4]. А также возможность взаимного фармакокинетического и фармакодинамического потенцирования нейропротективного потенциала обеих составляющих лечения. Это, по существу, позволило после повторного курса 2-компонентной нейропротекции несколько нивелировать отрицательное влияние выявленных повреждающих генотипов на дальнейшее течение и прогноз АГ с ХЦВО, что будет иметь несомненное прикладное значение в реальной клинической практике.

#### Выводы

1. Клинически важным для больных артериальной гипертензией с хроническими цереброваскулярными осложнениями является установление факта ассоциации развития хронических цереброваскулярных осложнений, когнитивных и психопатологических расстройств с полиморфизмами тех или иных генов. При этом акцент должен быть сделан на выявление носителей «повреждающих» аллелей – потенциальных факторов повышенного цереброваскулярного риска и неблагоприятного прогноза. Таковыми в нашем исследовании оказались больные АГ с ХЦВО-носители

генотипов E3/E3 и E3/E 4 гена ApoE, 4a/4a и 4b/4b гена NO-синтазы.

2. Комплексная терапия, включавшая базисную терапию вальсартаном, клопидогрелом, индапамидом, аторвастатином и 2-компонентную нейропротекцию нимодипином и L-аргинином ассоциировалась с улучшением течения АГ, достоверной положительной динамикой в отношении НКР и ПРНУ не менее 1-2 раза в год.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Бабаяк О.Я., Кравченко Н.А., Виноградова С.В. Генетические аспекты эффективности фармакотерапии при сердечно-сосудистой патологии // Украинский терапевтический журнал. – 2006. – №2. – С. 92-99

2 Бабушкина А. В. L-аргинин с точки зрения доказательной медицины. // Украинский медицинский журнал. – 2009. – №6(74) XI – XII

3 Банин В.В., Алимов Г.А. Эндотелий как метаболически активная ткань: синтетические и регуляторные функции // Морфология. – 1992. – №2. – С. 10–35

4 Волошин П.В., Тайцлин В.И. Лечение сосудистых заболеваний головного и спинного мозга. – Москва: Знание, 1999. – 555 с.

5 Конради А.О. Антигипертензивная терапия в профилактике и коррекции когнитивных расстройств // Артер. гипер. – 2005. – Т. 11, №3. – С. 160–163

6 Смулевич А., Джобиров М., Иванов С., Современные проблемы психокордиологии. – Москва, 2004. – №6. – С. 4-8

7 Humma L.V. Puckett B. J., Richardson H.E. Effects of b1-adrenergic receptor genetic polymorphisms on resting hemodynamics in patients undergoing diagnostic testing for ischemia // Am J Cardiol. – 2001. – V. 88. – P. 1034-1037

8 Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // J Hypertens. – 2007. – V. 25. – P. 1105–87

9 Turnbull F. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials // Lancet. – 2003. – V. 362. – P. 1527–35

10 Coca A. Cerebral involvement in hypertensive cardiovascular disease // Eur Heart J. – 2003. – V. 5 (Suppl.). – F19–25

### ТҶҶҶҶҶҶҶ

**А.И. ХОДЖАЕВ, Н.Р. САЛИМОВА, Н.А. РАХИМОВА**

Республикалық Мамандандырылған Кардиология орталығы, Кардио-церебральдық патология зертханасы, Ташкент қ., Өзбекстан

**АПОЕ ЖӘНЕ NO-СИНТАЗДЫ ГЕНДЕРДІҢ ПОЛИМОРФИЗМДЕРІМЕН «ЗАҚЫМДАЛАТЫН» АРТЕРИАЛДЫҚ ГИПЕРТОНИЯМЕН АУЫРАТЫН НАУҚАСТАРДА НЕЙРОКОГНИТИВТІК ЖӘНЕ ПСИХОПАТОЛОГИЯЛЫҚ БҰЗЫЛЫСТАР ДИНАМИКАСЫНЫҢ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ**

Осы жұмыста медицинаның көкейтесті проблемаларының бірі болып табылатын цереброваскулярлық ауруларының кейбір проблемалары ашып көрсетіледі. Артериалдық гипертензия (АГ) аясында дамитын цереброваскулярлық аурулармен ауыратын 100 науқастағы генетикалық аспектілер аса нақты зерттелген. Авторлар егжей-тегжейлі клиникалық нейро және патопсихологиялық талдау жолымен СЦВА иеленуші АГ-мен ауыратын 100 науқастың арасынан гендерді зақымдаушы деп аталатындарды бөліп ала алған. Олар 40 адам болып шықты. АГ-ның созылмалы цереброваскулярлық асқынуларының (СЦВА) ауырлығы мен NO-синтаздардың 4a/4a және 4b/4b гені ApoE 4 генінің E3/E3 және E3/E генотиптерін иеленушілік арасындағы байланыс анықталды, олар «зақымдаушы» генотиптер ретінде дәрежеленді. Науқастардың осы санатындағы невроздық деңгейдің (ПРНУ) нейрокогнитивтік (НКР) және психопатологиялық бұзылыстары динамикасының ерекшеліктері сипатталған. Вальсартан, клопидогрель, индапамид, аторвастатин (перманентті түрде) секілді арқаулық препараттар мен нимодипинмен және L-аргининмен (жылына кем дегенде 2 мәрте) 2 құрамдасты нейропротекциялау енгізілген кешенді емдеудің АГ өтуінің жақсаруымен, тіптен науқастарда «зақымдаушы» ApoE гендері мен NO-синтаздары бар болғанда да НКР и ПРНУ қатысты анық оң динамикасымен ассоциацияланғаны атап көрсетілген.

**Негізгі сөздер:** созылмалы цереброваскулярлық асқынулар; нейрокогнитивтік бұзылыстар, невроздық деңгейдегі психопатологиялық бұзылыс, гендер полиморфизмдері.

### SUMMARY

**A.I. KHODZHAYEV, N.R. SALIMOVA, N.A. RAKHIMOVA**

Republican Specialized Center of Cardiology  
Cardio-cerebral pathology laboratory  
Tashkent c., Uzbekistan

**PECULIARITIES OF DYNAMICS OF NEUROCOGNITIVE AND PSYCHOPATHOLOGICAL DISORDERS IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION WITH «DELETERIOUS» POLYMORPHISMS OF APOE GENES AND NO-SYNTHASE.**

This work reveals some problems of cerebrovascular diseases which are one of current problems of medicine. Genetic aspects in 100 patients with cerebrovascular diseases developing in the setting of arterial hypertension (AH) are studied more precisely. By means of thorough clinical neuro- and pathopsychological analysis the authors managed to separate carriers of so called deleterious genes among 100 AH patients with CCVC. They occurred to make 40 people. Association between severity of chronic cerebrovascular complications (CCVC) of AH and carriership of E3/E3 and E3/E 4 genotypes of APOE gene, 4a/4a and 4b/4b of NO-synthase gene qualified as «deleterious» genotypes was detected. Peculiarities of dynamics of neurocognitive (NCD) and psychopathological disorders of neurotic level (PDNL) in this category of patients are described. It was underlined that a complex therapy including such basis medications as Valsartan, Clopidogrelum, Indapamidum, Atorvastatinum (permanently) and 2 component neuroprotection with nimodipine and L- arginine (not less than 2 times per year) was associated with improvement of AH course, accurate positive dynamics regarding NCD and PDNL even if the patients have «deleterious» polymorphisms of APOE genes and NO-synthase.

**Key words:** chronic cerebrovascular complications; neurocognitive disorders, psychopathological disorders of neurotic level, polymorphisms of genes.