

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331.1

Артериальная гипертензия и болезнь Альцгеймера. Пролог к нейродегенерации

В. Ю. Лобзин¹, К. А. Колмакова¹,
А. Ю. Емелин¹, С. Н. Янишевский^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Лобзин Владимир Юрьевич,
ФГБОУ ВО «ВМА им. С. М. Кирова»
Минобороны России,
ул. Академика Лебедева, д. 6, лит. Ж,
Санкт-Петербург, Россия, 194044.
E-mail: vladimirlobzin@mail.ru

Статья поступила в редакцию
08.04.19 и принята к печати 20.04.19.

Резюме

Нарушения когнитивных функций — глобальная медицинская и социальная проблема всего современного общества. Болезнь Альцгеймера (БА) является самым распространенным заболеванием, приводящим к развитию когнитивных нарушений и деменции. Одним из самых значимых факторов риска развития как сосудистой деменции, так и БА является артериальная гипертензия (АГ). Недавние исследования продемонстрировали роль лимфатической системы в элиминации из головного мозга β -амилоида через периваскулярные пространства Вирхова–Робена. Интерес состоит в том, что адекватное функционирование лимфатической системы в основном зависит от уровня артериального давления в течение суток и качества сна. В данной статье мы рассматриваем основные механизмы влияния АГ на работу лимфатической системы, повреждения вещества головного мозга и развития когнитивных нарушений.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, артериальная гипертензия, β -амилоид, периваскулярные пространства Вирхова–Робена, лимфатическая система, циркадианный профиль артериального давления, расстройства сна, когнитивные нарушения

Для цитирования: Лобзин В. Ю., Колмакова К. А., Емелин А. Ю., Янишевский С. Н. Артериальная гипертензия и болезнь Альцгеймера. Пролог к нейродегенерации. Артериальная гипертензия. 2019;25(2):122–133. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-2-122-133

Arterial hypertension and Alzheimer's disease. Prologue to neurodegeneration

V. Yu. Lobzin¹, K. A. Kolmakova¹,
A. Yu. Emelin¹, S. N. Yanishevskiy^{1,2}

¹ Kirov Military Medical Academy, St Petersburg, Russia

² Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Vladimir Yu. Lobzin,
Kirov Military Medical Academy
6, lit. G Akademician Lebedev str.,
St Petersburg, 194044 Russia.
E-mail: vladimirlobzin@mail.ru

Received 8 April 2019;
accepted 20 April 2019.

Abstract

Cognitive impairment is a global medical and social problem. Alzheimer's disease (AD) is the most common disease leading to the development of cognitive impairment and dementia. Arterial hypertension (HTN) is considered to be the strongest risk factor for the development of both vascular dementia and AD. Recent studies have demonstrated the importance of the glymphatic system in removing β -amyloid from the brain through the perivascular Virchow–Robin spaces. The interest is that the adequate functioning of the glymphatic system mainly depends on the level of blood pressure during the day and the quality of sleep. In this article, we will consider the main mechanisms of the HTN influence on the glymphatic system, brain substance-related damage and the development of cognitive impairment.

Key words: Alzheimer's disease, hypertension, β -amyloid, Virchow–Robin perivascular spaces, glymphatic system, circadian blood pressure profile, sleep disorders, cognitive impairment

For citation: Lobzin VYu, Kolmakova KA, Emelin AYU, Yanishevskiy SN. Arterial hypertension and Alzheimer's disease. Prologue to neurodegeneration. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2019;25(2):122–133. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-2-122-133

Введение

Нарушения когнитивных функций и развитие деменции — актуальная проблема не только в неврологической, но и в терапевтической практике. В последние годы отмечается неуклонный рост распространенности цереброваскулярной патологии, а также нейродегенеративных заболеваний. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в настоящее время во всем мире насчитывается около 47 миллионов человек с деменцией, при этом к 2030 году это число достигнет 75 миллионов, а к 2050 году почти утроится.

Наиболее частой причиной деменции является болезнь Альцгеймера (БА). Но в настоящее время развитие когнитивных нарушений все чаще объясняется смешанным (сосудисто-нейродегенеративным) поражением головного мозга. Установлено, что в развитии сосудистой деменции на определен-

ной стадии заболевания принимают участие те же механизмы амилоидогенеза, нейродегенерации и апоптоза, что и при БА. По данным патоморфологических исследований, около трети пациентов с деменцией имеют признаки как сосудистого, так и нейродегенеративного повреждения, что объясняется общностью факторов риска. Одним из самых значимых факторов риска поражения вещества головного мозга среди пациентов среднего и пожилого возраста является артериальная гипертензия (АГ). По данным ВОЗ, в 2014 году встречаемость АГ составляла более 22 % у лиц старше 18 лет. АГ — важнейший фактор, определяющий снижение продолжительности жизни и инвалидизацию населения старших возрастных групп. Являясь одним из основных факторов риска цереброваскулярной болезни, АГ определяет более высокую частоту развития сосудистой деменции. Вместе с тем существу-

ет взаимосвязь между АГ и степенью когнитивного снижения при отсутствии значимого сосудистого повреждения головного мозга, как острого, так и хронического характера. В данном случае речь идет о нейродегенеративной природе когнитивного дефицита и, в большинстве случаев, о БА.

Некоторые исследования показывают, что факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, такие как гипертоническая болезнь, сахарный диабет 2-го типа, дислипидемия, метаболический синдром, связаны с развитием спорадической БА [1–3]. Наиболее значимым среди этих факторов риска является АГ, которая способствует снижению когнитивных функций и развитию не только сосудистой деменции, но и БА. Установлено, что АГ вызывает дисфункцию микрососудистого русла, что приводит к гипоперфузии головного мозга, развитию микрогеморрагий и патологии малых церебральных артерий. Болезнь малых сосудов может привести к лакунарным инфарктам и лейкоареозу и изменениям, которые тесно связаны с ухудшением когнитивных функций, приводящих к сосудистой деменции [4].

Как известно, корни ключевых патофизиологических процессов при БА, таких как амилоидоз и нейродегенерация, лежат глубоко в молодости. В свою очередь, наличие сердечно-сосудистых факторов риска в течение 10 лет в среднем возрасте является сильным предиктором развития когнитивных нарушений, достигающих степени деменции [5]. У таких пациентов высок риск не только развития кардиоваскулярных катастроф, но и собственно развития деменции в последующем [6]. Однако, в отличие от механизмов, которые связывают АГ и цереброваскулярные заболевания, патогенетическая связь между АГ и БА более сложна и, вероятно, включает развитие нейронального воспаления, нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), а также гипоперфузию головного мозга [7–9]. Обнаружено, что повышение артериального давления (АД) нарушает проницаемость ГЭБ, приводя к накоплению нейротоксичных молекул в головном мозге, в том числе и бета-амилоида [7]. При хронической гипоперфузии головного мозга может увеличиваться уровень гиперфосфорилированного тау-белка в гиппокампе и коре головного мозга [8], а также происходит прогрессирующее накопление бета-амилоида (Аβ) [9, 10]. Помимо этого, АГ влияет на целостность стенки церебральных артерий, что приводит к гипоперфузии и снижению метаболизма глюкозы и способствует развитию БА [11].

Наблюдение за более чем 10 тысячами женщин старше 65 лет в течение 7 лет показало, что АГ является независимым фактором риска развития когни-

тивных нарушений [12]. Так, повышение АД всего лишь на 10 мм рт. ст. увеличивает риск развития сосудистых когнитивных нарушений на 40%, в особенности у пациентов старшей возрастной группы [13, 14]. При этом повышение диастолического АД является наиболее сильным фактором риска развития когнитивных расстройств независимо от возраста и пола, однако своевременное назначение антигипертензивной терапии позволяет существенно снизить риск их развития [15]. В ходе Фрамингемского исследования в течение 12–15 лет наблюдали за 1 695 пожилыми больными АГ в возрасте 55–88 лет. В итоге установлена статистически значимая отрицательная обратная взаимосвязь длительности АГ, а также уровня систолического и диастолического АД с показателями зрительной и слуховой памяти по результатам нейропсихологического тестирования.

Хотя точные механизмы не до конца ясны, существуют убедительные данные, подтверждающие гипотезу о том, что АГ в пожилом возрасте способствует прогрессированию БА [16]. Так, в исследовании К. М. Bellew и соавторов (2004) [17] показано, что наличие АГ в течение 6 месяцев ухудшает когнитивные функции у пациентов с БА в возрасте до 65 лет. В исследовании J. M. Starr и соавторов (1993) [18] установлено, что показатели краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE) существенно ниже у пациентов с высоким систолическим АД. В исследовании I. Moonga и соавторов (2017) [19] показано, что АГ у пациентов с БА связана с ухудшением когнитивных функций и снижением метаболизма глюкозы в гиппокампе.

Несмотря на значение острых сосудистых событий в генезе когнитивных нарушений, наиболее частой причиной их развития являются изменения подкоркового белого вещества, обусловленные поражением церебральных сосудов, особенно малого диаметра, на фоне АГ. Вследствие неконтролируемой АГ, протекающей с частыми кризами, возникают изменения стенки сосудов микроциркуляторного русла по типу липогиалиноза, стеноза или облитерации в результате плазмо- или геморрагии в стенки сосудов, иногда с присоединившимся к ним тромбозом. Увеличение плотности сосудистой стенки и, соответственно, сужение просвета сосуда (артериосклероз) приводят к изменению физиологической реактивности сосудов.

На сегодняшний день большинство исследователей рассматривают изменения белого вещества и лакуны, часто встречающиеся у пожилых, как главные МР-проявления болезни малых сосудов. С учетом общности этиологии, патогенеза формирования лакун и лейкоареоза сегодня мультиинфаркт-

ная лакунарная деменция и артериолосклеротическая лейкоэнцефалопатия (болезнь Бинсвангера) объединены в единую форму — субкортикальную ишемическую сосудистую деменцию. Другим признаком патологии малых сосудов являются микрокровоизлияния, определение которых стало доступным с усовершенствованием магнитно-резонансной томографии (МРТ). Микрокровоизлияния чаще всего локализуются в сером веществе больших полушарий и подкорковых ганглиев и ассоциированы с регуляторной дисфункцией.

Поражение белого вещества при оценке МРТ имеет «типичную» картину, проявляющуюся повышением интенсивности сигнала на T2-взвешенных изображениях и носит название «лейкоареоз». Перивентрикулярную зону вещества головного мозга принято рассматривать как зону терминального кровоснабжения, что определяет ее особую чувствительность как к повышению АД, так и к его чрезмерному снижению [20].

Лейкоареоз наиболее часто встречается у пациентов с сосудистыми факторами риска, в том числе и АГ, или уже имеющейся цереброваскулярной патологией [21]. В исследовании с использованием амилоид-связывающего лиганда по результатам позитронно-эмиссионной томографии показано, что выраженность накопления лиганда связана с тяжестью лейкоареоза у пациентов с церебральной амилоидной ангиопатией (ЦАА), что подтверждает гипотезу о том, что накопление бета-амилоида усугубляет или даже вызывает повреждение белого вещества головного мозга, однако у пациентов с БА данная связь не была подтверждена [22]. Патогенное влияние амилоида на механизмы развития лейкоареоза в свою очередь подтверждается тем, что при БА и ЦАА выраженность когнитивных нарушений и изменений белого вещества коррелирует

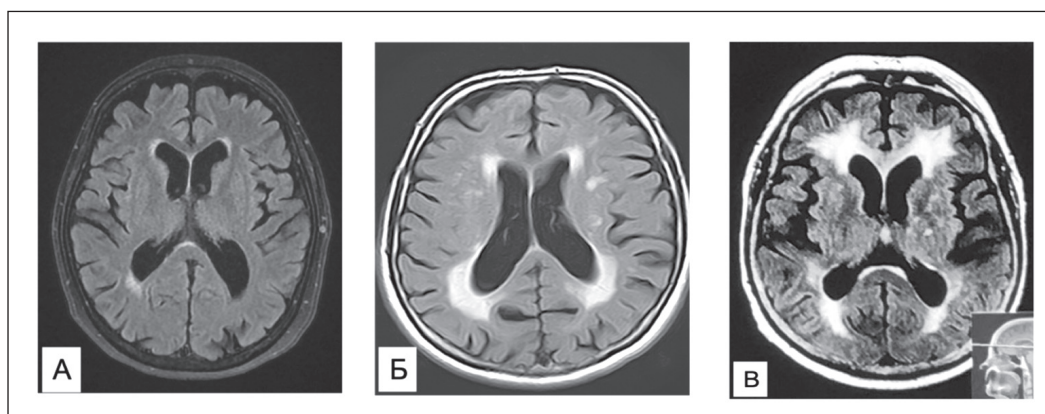
с сывороточными уровнями пептида A β 1–40 (основного компонента сосудистых отложений амилоида при ЦАА) [23].

Для количественной оценки степени выраженности изменений белого вещества целесообразно использовать шкалу Fazekas, позволяющую оценивать повреждение белого вещества (при этом лучше использовать режим FLAIR). Оценка по шкале предполагает визуальную интерпретацию и баллирование от 0 до 3, где 0 — нет лейкоареоза, 1 — множественное точечное поражение, 2 — умеренный сливающийся лейкоареоз, 3 — тяжелый «сливной» лейкоареоз (рис. 1).

На сегодняшний день значение инсульта в развитии деменции не вызывает сомнений, однако остается много вопросов в отношении закономерностей и условий возникновения когнитивного дефицита. Ряд исследователей обнаружили связь постинсультной деменции с локализацией поражения в доминантном полушарии, размерами очага, предшествующей инсульту цереброваскулярной патологией в виде лейкоареоза и лакун. Сегодня многие ученые основное значение придают локализации повреждений, подчеркивая связь с так называемыми стратегическими зонами, то есть зонами, связанными с обеспечением когнитивной деятельности.

В связи с этим выделены так называемые «стратегически» важные зоны для развития сосудистых когнитивных нарушений. Это области, в которых даже небольшие инфаркты особо значимы для нарушений мнестико-интеллектуальной деятельности. Согласно критериям NINDS-AIREN (The National Institute of Neurological Disorders and Stroke, Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences), для формирования стратегической деменции значение имеет следующая локализация пораженных сосудов и ин-

Рисунок 1. Оценка повреждения белого вещества головного мозга по шкале Fazekas.
А. Минимальное повреждение белого вещества — «мягкий» лейкоареоз (Fazekas = 1).
Б. Умеренный сливающийся лейкоареоз (Fazekas = 2).
В. Выраженный «сливной» лейкоареоз (Fazekas = 3)



фарктов: бассейн парамедианных таламических артерий, нижняя медиальная височная кора, теменно-височные и теменно-затылочные ассоциативные области и угловая извилина, бассейн передних мозговых артерий (билатерально), верхняя лобная и теменная зона водораздела, по мере того как они вовлекают доминантное полушарие. В проведенных патоморфологических исследованиях чувствительность этих критериев составила 55 %, а специфичность — 84 %. К другим общепризнанным стратегически важным областям относят хвостатое ядро, бледный шар и гиппокамп.

Глимфатическая система головного мозга и ее роль в развитии нейродегенеративных заболеваний

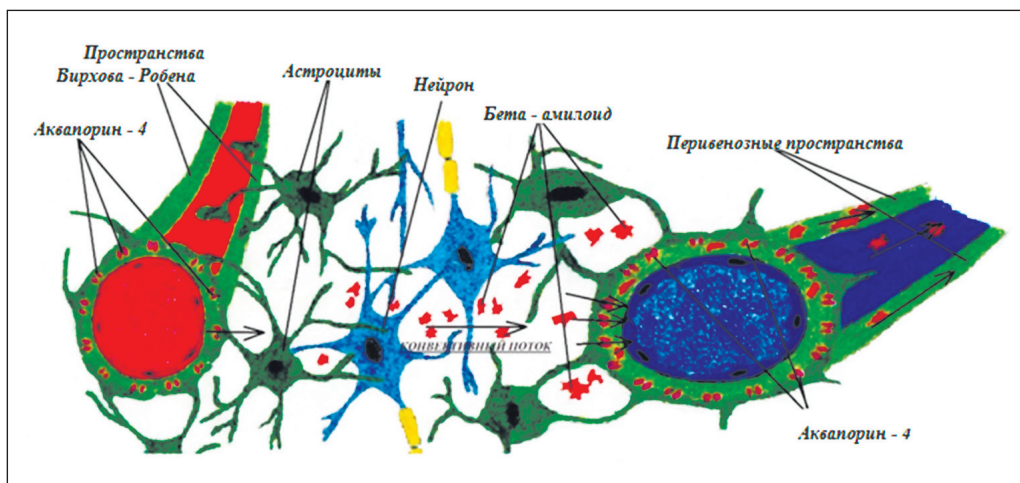
В 2012 году исследователями из клиники Мэйо Рочестерского университета (США) была впервые описана «глимфатическая система» мозга — ликворный путь элиминации из головного мозга продуктов обмена, функционирующий исключительно прижизненно и преимущественно во время сна [24]. Согласно концепции авторов, цереброспинальная жидкость (ЦСЖ) поступает в паренхиму через периадвертальный путь, окружающий сосудистые гладкомышечные клетки, ограниченный периваскулярным астроцитарным концом, а конвективное перемещение ЦСЖ через паренхиму мозга из периадвертального в перивенозное пространство посредством дренажа способствует очистке интерстициальной жидкости от примесей (рис. 2). Следовательно, такой механизм выведения интерстициальной жидкости может иметь значение для развития нейродегенеративных заболеваний, в том числе и БА, которая характеризуется накоплением Аβ, образованием амилоидных бляшек и нейрофибриллярных клубков.

Периваскулярный глимфатический путь является одним из основных способов удаления интерстициальной жидкости и продуктов обмена центральной нервной системы из паренхимы головного мозга. Движение ЦСЖ по периваскулярным пространствам имеет решающее значение для облегчения функции обмена между интерстициальной и ЦСЖ через глимфатическую систему. Поступление ЦСЖ в периваскулярные пространства для артерий обеспечивает пульсация, генерируемая гладкомышечными клетками, которая создает пульсовые волны вдоль артерий, впадающих в паренхиму с поверхности коры головного мозга [24]. В этой связи в функционировании этой системы чрезвычайно важны адекватное пульсовое АД и эластико-тонические свойства сосудов. Кроме того, при снижении силы пульсовой волны уменьшается обмен ЦСЖ и интерстициальной жидкости [25]. Это говорит о том, что глимфатическая активность, по крайней мере частично, обусловлена артериальной пульсацией, а также объясняет, почему периваскулярный приток происходит преимущественно вокруг пульсирующих артерий, а не церебральных вен. Следует обратить внимание, что выведение Аβ осуществляется по градиенту пульсового давления преимущественно в диастолическую фазу и преимущественно в ночное время. Известно, что за счет компенсаторных механизмов диастолическое давление в норме в ночные часы стремится к наименьшим значениям.

Артериальная гипертензия и ее влияние на периваскулярный транспорт

При БА чаще наблюдается аномальное увеличение (расширение) периваскулярного пространства, чем у пациентов контрольных групп, что может свидетельствовать о срыве компенсаторных возмож-

Рисунок 2. Периваскулярный транспорт и глимфатическая система



ностей лимфатических путей, что в свою очередь приводит к снижению клиренса белков и развитию патологии. Однако аномалии в периваскулярном пространстве также выявляются и при сосудистой деменции, являющейся второй наиболее распространенной причиной когнитивной дисфункции. Периваскулярные пространства Вирхова–Робена (ПВР, синоним: Гиса–Робена интраадвентициальные пространства, периваскулярные пространства), впервые описанные Р. Вирховым в 1851 году, представляют собой щелевидные пространства, окружающие пенистрирующие сосуды головного мозга малого калибра и играющие важную роль в клиренсе ЦСЖ, в том числе метаболитов из головного мозга.

Поскольку расширение пространств Вирхова–Робена редко приводит к повреждению окружающего их вещества головного мозга, ранее их изменения практически не изучались. Тем не менее в настоящее время накапливаются данные, что расширение ПВР связано с патологией малых церебральных сосудов. Во-первых, расширение ПВР является почти патогномоничным признаком при дисциркуляторной энцефалопатии и лейкоареозе. Во-вторых, у пациентов с БА расширение ПВР связано с ЦАА, которая приводит к снижению дренажной функции головного мозга [26]. В-третьих, при церебральной аутосомно-доминантной артериопатии с подкорковыми инфарктами и лейкоэнцефалопатией расширение ПВР является характерным маркером [27].

Несмотря на то, что эти данные убедительно подтверждают связь между расширением ПВР и патологией сосудов головного мозга, о специфических факторах риска расширения периваскулярных пространств в общей популяции известно мало. В дилатации периваскулярных пространств существенную роль играет и АГ. Так, в исследовании Y. C. Zhu (2010) [28], проведенном среди 1818 пожилых людей, показано, что степень расширения периваскулярных пространств была тесно связана с возрастом и повышением АД. Было обнаружено, что связь с АГ является значимой для расширения ПВР, локализованных как в белом веществе головного мозга, так и в области базальных ганглиев, хотя она была сильнее для последней. Помимо этого, выраженность расширения ПВР была связана как с объемом лейкоареоза, так и с наличием лакунарных инфарктов, которые в основном обусловлены структурными изменениями проникающих артерий головного мозга.

У пожилых людей степень расширения периваскулярных пространств Вирхова–Робена напрямую связана с возрастом, АГ и наличием маркеров заболеваний мелких сосудов, таких как

лейкоареоз и лакунарные инфаркты. Имеющиеся данные подтверждают, что степень расширения ПВР должна сама по себе рассматриваться как маркер церебрального поражения мелких сосудов у пожилых людей, а ее прогностическая ценность и клиническая значимость требуют дальнейшего уточнения.

Роль артериальной гипертензии и циркадианного профиля артериального давления в развитии когнитивных нарушений

В недавних исследованиях было показано, что уровень ночного АД сам по себе обладает более высоким прогностическим значением в отношении риска сердечно-сосудистых заболеваний, чем дневное АД. Широко распространено убеждение, что пациенты с БА в большинстве случаев не имеют гипертонического анамнеза. Однако число лиц, имеющих отклонения в суточных показателях АД, среди больных БА достаточно высоко.

Известно, что больные АГ с нарушенным циркадианном профилем АД, независимо от типа изменения суточного индекса, имеют более высокий риск развития раннего атеросклеротического поражения экстракраниальной части сонных артерий. Кроме того, установлено, что больше чем у 50% пациентов с БА, имеющих нормальные значения АД в течение дневного цикла измерений, отсутствует достаточное снижение давления ночью (“non-dipper”), а 16,2% и вовсе характеризуются отсутствием какого-либо ночного снижения (“reverse-dipper”).

«Сосудистые» факторы риска (АГ, гипергомоцистеинемия, сахарный диабет, курение, гиперлипидемия) приводят к атеросклерозу крупных сосудов, изменению эластико-тонических свойств мелких артерий, что, в свою очередь, нарушает процесс выведения Аβ, способствует его отложению, в том числе и в стенках артерий, и компенсаторному расширению периваскулярных пространств, а, следовательно, гипоперфузии головного мозга, что потенцирует развитие БА.

В исследовании H. F. Chen (2012) [29] показано, что у пациентов с БА без АГ выявлено значимое нарушение циркадианного профиля АД. Так, у пациентов с БА был более высокий уровень ночного систолического АД, чем в других группах. Это подтверждается M. Kivipelto и соавторами (2001) [1], показавшими, что у лиц среднего возраста с повышенным систолическим АД более 160 мм рт. ст. отмечается более высокий риск развития БА в пожилом возрасте по сравнению с лицами с нормальным АД.

Недостаточное снижение АД в ночное время (“non-dipper”) является сильным независимым

фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний [30] и ассоциировано с повышенным риском острых цереброваскулярных событий у пожилых лиц [30, 31]. По мнению R. Fagard и соавторов (2008), из-за воздействия более высокого уровня АД в ночное время, когда люди находятся в горизонтальном положении на спине, мозг менее защищен от гидростатических сил, и церебральная сосудистая сеть подвергается более высокому патологическому пульсирующему потоку [32]. Устойчивое повышение пульсирующего потока впоследствии повреждает сосуды микроциркуляторного русла, способствует развитию лакунарных инфарктов и повреждению белого вещества головного мозга (лейкоареозу) [33].

Также Nagaï и соавторы (2008) [34] выявили отрицательную взаимосвязь между пациентами с профилем “non-dipper” и уровнем когнитивных функций. У пожилых людей с гипертонической болезнью профиль “non-dipper” был связан с меньшим объемом головного мозга и более низкими когнитивными способностями [35], а именно со снижением памяти и скорости мыслительных процессов [36]. В то же время, по данным Guo и соавторов (2010) [37], аномальное снижение АД также приводит к развитию когнитивных нарушений.

Сердечный и дыхательный циклы рассматриваются в качестве «драйвера» потока ЦСЖ. Одним из механизмов, посредством которого сердечный цикл может управлять потоком ЦСЖ, является движение артериальной стенки. В исследовании H. Mestre и соавторов (2018) [38] показано, что быстрое увеличение диаметра пиальных артерий происходит во время систолической фазы, которое сменяется медленным уменьшением диаметра во время диастолической фазы. Такое движение создает гидростатическую волну, способную приводить в движение содержимое периваскулярного пространства. Поэтому выведение Аβ осуществляется по градиенту пульсового давления преимущественно в диастолическую фазу.

Кроме того, к возможным причинам недостаточного снижения АД в ночное время, либо и вовсе его отсутствия, относят нарушение сна и вегетативную дисфункцию [39]. В результате повышения тонуса симпатической системы, дисфункции эндотелия, активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы происходит нарушение циркадианного ритма АД.

Нами была проведена исследовательская работа по изучению возможных ассоциаций АГ и нарушения когнитивных функций у пациентов с нейродегенеративным заболеванием.

Цель исследования — изучить суточный профиль АД у пациентов с БА, их когнитивные функции и уровень β-амилоидного белка в ликворе и установить возможную патогенетическую взаимосвязь между этими показателями.

Материалы и методы

В проведенном нами сравнительном исследовании оценивались различные параметры суточного мониторинга АД по методу Короткова с дополнением по осциллометрии у 60 пациентов с БА и 20 группы сравнения (с дисциркуляторной энцефалопатией), проводилось комплексное нейropsychологическое тестирование, выполнялась люмбальная пункция с определением концентрации Аβ-42 амилоидного белка в ЦСЖ методом твердофазного иммуноферментного анализа. Для анализа результатов использовались методы непараметрической статистики (критерий Манна–Уитни для двух независимых выборок), корреляционные взаимосвязи оценивались с применением ранговой корреляции Спирмена.

Результаты и их обсуждение

Проведенный анализ данных суточного мониторинга показал в целом более высокие показатели АД среди пациентов группы сравнения — больных с дисциркуляторной энцефалопатией. Такие результаты полностью согласуются с тем, что АГ является основным фактором риска хронической церебральной ишемии.

Несмотря на то, что дневные показатели среднего систолического АД у больных БА были существенно ниже, чем в группе сравнения ($135,1 \pm 16,8$ против $148,5 \pm 17,5$ мм рт. ст. у больных группы сравнения, $p < 0,05$), в ночное время, напротив, при БА среднее АД оказалось выше (в среднем $141,1 \pm 22,4$ мм рт. ст.), чем у больных группы сравнения ($127,5 \pm 19,6$ мм рт. ст., $p < 0,05$). То есть пациенты с БА при отсутствии клинических признаков и клинического диагноза АГ, не получающие никакой антигипертензивной терапии в большинстве случаев, нередко характеризовались ночной АГ.

Однако наиболее значимыми, на наш взгляд, оказались различия в показателях диастолического АД в ночное время. Так, у пациентов с БА диастолическое АД колебалось в пределах $77,6 \pm 17,4$ мм рт. ст., тогда как при цереброваскулярной патологии — $69,3 \pm 11,5$ мм рт. ст. ($p < 0,05$). Таким образом, более высокие показатели диастолического АД приводили к сокращению пульсового АД ночью, что могло определять, в том числе, и нарушение периваскулярного транспорта.

Таблица

**ИЗМЕНЕНИЯ НОЧНОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ
ПРИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА (ДОЛЯ НАБЛЮДЕНИЙ)**

	Нет снижения АД	Недостаточное снижение АД ($< 10\%$)	Адекватное снижение АД ($10\text{--}20\%$)	Избыточное снижение АД ($> 20\%$)
БА	17,6	47,2	29,4	5,8
ДЭ	8,3	33,4	58,3	0

Примечание: АД — артериальное давление; БА — болезнь Альцгеймера; ДЭ — дисциркуляторная энцефалопатия.

В группах обследованных больных мы проанализировали профиль снижения АД (табл.).

Для больных БА было нехарактерно достаточное снижение ночного АД, несмотря на менее значимые показатели АГ в течение суток и в дневное время. Более того, 64,8% пациентов с БА имели недостаточное снижение АД или вообще характеризовались его повышением в ночное время.

Функциональная взаимосвязь между эффективным функционированием периваскулярно-лимфатической системы мозга в ночное время и изменением АД во время сна может быть значимой для развития нейродегенеративного заболевания. Поэтому для дальнейшего анализа пациенты были разделены на 2 группы: с достаточным ночным снижением АД (10–20%) и с недостаточным снижением или его повышением ($< 10\%$). Были сопоставлены результаты исследования белков ЦСЖ у пациентов с БА с различным профилем изменения ночного АД.

В группе пациентов с БА с недостаточным снижением АД или его повышением в ночное время значения А β -42 в ЦСЖ были ниже ($391,8 \pm 59,1$ пг/мл), тогда как при достаточном (10–20%) снижении АД ночью концентрация патологического амилоидного белка в ликворе была существенно выше ($801,2 \pm 130,5$ пг/мл, $p < 0,05$). Необходимо отметить, что уровень свободного А β в ЦСЖ обратно пропорционален амилоидной нагрузке головного мозга, то есть количеству и плотности амилоидных бляшек в паренхиме мозга. Уменьшение концентрации свободного А β может свидетельствовать о менее интенсивном транспорте β -амилоида через периваскулярную/лимфатическую транспортную систему. То есть недостаточное снижение АД в ночное время связано, по всей вероятности, со снижением клиренса А β в ЦСЖ и, следовательно, его накоплением в головном мозге.

Возможное подтверждение такого эффекта было получено в исследовании L. B. Hoffman и соавторов (2009) [40], где показано, что в группе умерших с БА, получавших адекватное лечение по поводу гипертонической болезни, было выявлено значи-

тельно меньшее количество амилоидных бляшек и нейрофибриллярных клубков, являющихся ключевыми нейрпатологическими признаками БА.

Проведенный корреляционный анализ показал, что на состоянии когнитивных функций у больных БА наиболее значимо сказываются такие показатели, как ночное диастолическое АД и пульсовое АД. В частности, более высокие значения диастолического АД ночью коррелировали со снижением показателей по шкале свободного и ассоциированного селективного распознавания (FCSRT) — универсального инструмента для оценки кратковременной вербальной памяти ($r = -0,81$). Более высокие же значения пульсового АД, напротив, были взаимозависимы с меньшим временем, затраченным на выполнение теста слежения (части А) ($r = 0,79$). Поскольку вышеуказанные методики предназначены для оценки как мнестических, так и регуляторных функций, можно полагать, что негативное воздействие гемодинамического фактора на определенные когнитивные функции не является специфичным.

Нарушение сна как предиктор развития когнитивной дисфункции

Однако не только АГ влияет на клиренс А β из головного мозга, он также напрямую зависит от продолжительности и качества сна. Бессонницей страдает около 30% людей старше 55 лет [41], при этом после 75 лет частота инсомний достигает 60% по сравнению с людьми среднего возраста [42]. АД в ночное время снижается примерно на 10–20% по сравнению с дневными значениями (так называемая модель «погружения») и постепенно начинает увеличиваться рано утром до пика во время пробуждения. Действительно, АД и частота сердечных сокращений (ЧСС) строго зависят от определенной стадии сна, а сам сон тесно связан с функцией вегетативной нервной системы [43]. Во время non-REM фазы сна (стадия медленного сна) АД и ЧСС постепенно снижаются и устанавливаются на уровне более низких средних значений. Это связано с постепенным снижением симпатической активности и парасимпатическим влиянием.

Во время сна с быстрыми движениями глаз (REM) (20–25 % от общего времени сна) все еще преобладает парасимпатический тонус, но прерывистые всплески симпатической активности вызывают заметные колебания АД и ЧСС [44]. Поскольку REM-сон более выражен в ранние утренние часы, такие гемодинамические изменения имеют причинно-следственную связь с самыми высокими показателями сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий в течение этого периода, включая ишемический инсульт, инфаркт миокарда и внезапную сердечную смерть [45].

Принципы коррекции артериальной гипертензии у пациентов с когнитивными нарушениями

Основные принципы лечения больных АГ включают немедикаментозную и лекарственную терапию. Необходимость изменения образа жизни — исключение вредных привычек (курение и употребление алкоголя), контроль массы тела, увеличение физической активности, уменьшение потребления соли, соблюдение диеты — не вызывает сомнений.

В европейских и отечественных рекомендациях в настоящее время основным принципом назначения антигипертензивной терапии является достижение целевого уровня АД. У всех пациентов подбор базисной терапии осуществляется индивидуально в зависимости от факторов сердечно-сосудистой патологии, наличия актуальных сопутствующих заболеваний, социальных возможностей пациента и комплаентности к терапии.

В рекомендациях Европейского общества кардиологов (2016) строгих указаний по выбору группы антигипертензивного препарата не отмечено. В целом антигипертензивный эффект не зависит от класса применяемого препарата. Однако целесообразно использовать препараты, обеспечивающие контроль АД в течение суток, что позволяет улучшить приверженность к терапии. Использование препаратов длительного действия уменьшает вариабельность АД, что в свою очередь позволяет предотвратить поражение органов-мишеней и развитие сердечно-сосудистых событий. Установлено, что в комбинированной терапии нуждаются более 50 % пациентов и необходимо осуществлять выбор из семи основных классов препаратов. Комбинация препаратов для каждого пациента должна подбираться индивидуально, с учетом актуальной сопутствующей патологии. Так, пожилым пациентам с наличием изолированной систолической АГ рекомендована комбинация антагониста кальция и диуретика [39].

Согласно рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов (2009, 2013), у пожилых пациентов с АГ и церебральной дисфункцией предпочтительно применение блокаторов медленных кальциевых каналов дигидропиридинового ряда. К критериям эффективности подобранной терапии относят не только достижение целевых показателей АД, но и отсутствие побочных эффектов, отрицательной динамики по данным суточного мониторинга АД, а также прогрессирования когнитивной дисфункции.

Важность умеренного снижения АД подчеркивается в Европейских рекомендациях по ведению пациентов с АГ от 2016 года. В частности, показано, что для больных старше 60 лет при систолическом АД ≥ 160 мм рт. ст. рекомендовано его снижение до значений между 150 и 140 мм рт. ст. (класс доказательности — I, уровень — B).

Кроме того, в ретроспективных анализах крупномасштабных исследований (например, ONTARGET, INVEST и VALUE), несмотря на недостатки, обусловленные сравнением нерандомизированных групп, показано, что по крайней мере у пациентов с АГ высокого риска нет пользы от снижения систолического АД до значений < 130 мм рт. ст., кроме больных с высоким риском инсульта.

В экспериментальных исследованиях P. G. Kehoe и соавторов (2009) [46] показано, что использование антагонистов кальция и блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы увеличивает клиренс β -амилоида из головного мозга, тем самым снижая риск развития БА, а использование амлодипина существенно снижает уровень A β 1–40 и A β 1–42.

Механизмы нейропротективного действия блокаторов медленных кальциевых каналов в отношении центральной нервной системы детально изучены в последние годы. Помимо антигипертензивного и вазодилатирующего действия, блокаторы медленных кальциевых каналов проникают через ГЭБ и стимулируют работу нейротрансмиттеров, угнетающих образование β -амилоида, уменьшают концентрацию внутриклеточного кальция, который стимулирует процессы апоптоза и образование свободных радикалов. Помимо этого, блокаторы медленных кальциевых каналов дигидропиридинового ряда способны уменьшать толщину комплекса интима-медиа и улучшать эндотелиальную функцию сосудов благодаря специфическому атеросклеротическому эффекту. В этой связи особый интерес вызывает влияние блокаторов медленных кальциевых каналов на клиренс A β через ГЭБ.

Анализ результатов клинических исследований показал, что наиболее адекватной терапией АГ для

предотвращения развития когнитивных нарушений и деменции является комбинация сартанов и антагониста кальция (амлодипина).

Таким образом, влияние АГ на когнитивные нарушения опосредуется разнообразными механизмами. Поэтому своевременное и адекватное назначение антигипертензивной терапии позволит предотвратить развитие когнитивных нарушений или даже в некоторой степени улучшить когнитивные функции у пациентов не только с БА, но и с сосудистой деменцией. Подбор антигипертензивных средств требует индивидуального подхода, учитывая наличие актуальной сопутствующей патологии, а также исключения возможного избыточного снижения АД в связи с возможным развитием гипоперфузионных церебральных осложнений, в том числе усугубления когнитивных нарушений.

Заключение

Таким образом, в нашем исследовании показано, что большинство пациентов с БА, не имеющих АГ и, соответственно, не получающих какой-либо антигипертензивной терапии, в ночное время суток характеризуются отсутствием либо недостаточным снижением АД, сокращением при этом пульсового АД преимущественно за счет диастолического компонента. Это, в свою очередь, сопровождается менее интенсивным клиренсом Аβ из ткани мозга, что отражает более низкие концентрации свободного Аβ-42 в ЦСЖ. Следовательно, недостаточное снижение АД ночью или ночная АГ создают предпосылки для неполноценности периваскулярно-глимфатического транспорта, накопления Аβ, нейронального воспаления, запуска каскада гиперфосфорилирования тау-белка и деструктуризации нейронального цитоскелета с образованием нейрофибриллярных клубков, прогрессирования нейродегенерации. Пациенты с когнитивными нарушениями любой этиологии и, как показало исследование, в особенности с БА, требуют обязательного выполнения суточного мониторингирования АД.

Особое значение в этой связи имеют изменения ночного АД и, соответственно, коррекция таких нарушений в молодом и среднем возрасте, до клинической манифестации деменции. Именно таким пациентам показано назначение антигипертензивных препаратов — сартанов и блокаторов кальциевых каналов, а также нормализация ночного сна, исключение недосыпания. В пожилом же возрасте пациенты с БА нуждаются в умеренной коррекции АД, поскольку агрессивное снижение АД создает условия для формирования гипоперфузии и вносит дополнительный вклад в снижение когнитивных функций и прогрессирование заболевания.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP, Hänninen T, Hallikainen M, Alhainen K et al. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study. *Br Med J*. 2001;322(7300):1447–1451.
2. Luchsinger JA, Gustafson DR. Adiposity, type 2 diabetes and Alzheimer's disease. *J Alzheimer's Dis*. 2009;16(4):693–704.
3. Ahtiluoto S, Polvikoski T, Peltonen M, Solomon A, Tuomilehto J, Winblad B et al. Diabetes, Alzheimer disease, and vascular dementia: a population-based neuropathologic study. *Neurology*. 2010;75(13):1195–1202.
4. Faraco G, Iadecola C. Hypertension: a harbinger of stroke and dementia. *Hypertension*. 2013;62(5):810–817.
5. Kaffashian S, Dugravot A, Nabi H, Batty GD, Brunner E, Kivimäki M et al. Predictive utility of the Framingham general cardiovascular disease risk profile for cognitive function: evidence from the Whitehall II study. *Eur Heart J*. 2011;32(18):2326–2332.
6. Diener HC. Prevention of dementia should start 20 years before symptoms become apparent. *Eur Heart J*. 2011;32(18):2228–2230.
7. Zlokovic BV. Neurovascular pathways to neurodegeneration in Alzheimer's disease and other disorders. *Nat Rev Neurosci*. 2011;12(12):723–738.
8. Qiu L, Ng G, Tan EK, Liao P, Kandiah N, Zeng L. Chronic cerebral hypoperfusion enhances Tau hyperphosphorylation and reduces autophagy in Alzheimer's disease mice. *Sci Rep*. 2016;6:23964.
9. Bennett SA, Pappas BA, Stevens WD, Davidson CM, Fortin T, Chen J. Cleavage of amyloid precursor protein elicited by chronic cerebral hypoperfusion. *Neurobiol Aging*. 2000;21(2):207–214.
10. Weller RO, Boche D, Nicoll JA. Microvasculature changes and cerebral amyloid angiopathy in Alzheimer's disease and their potential impact on therapy. *Acta Neuropathol*. 2009;118(1):87–102.
11. Hughes TM, Craft S, Lopez OL. Review of the potential role of arterial stiffness in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Neurodegener Dis Manag* 2015;5:121–135.
12. Elkins JS, Yaffe K, Cauley JA, Fink HA, Hillier TA, Johnston SC. Pre-existing hypertension and the impact of stroke on cognitive function. *Ann Neurol*. 2005;58(1):68–74.
13. Варакин Ю. Я. Профилактика нарушений мозгового кровообращения. Очерки ангионеврологии. Ред. З. А. Суслина. М.: Атмосфера, 2005. 368 с. [Varakin YuYa. Stroke prevention. Essays of anioneurology, Ed. by ZA Suslin. M.: Atmosfera, 2005. 368 p. In Russian].
14. de Leeuw FE, van Gijn J. Vascular dementia. *Pract Neurol*. 2003;3:86–91.
15. Gorelick PB. Blood pressure and the prevention of cognitive impairment. *J Am Med Assoc Neurol*. 2014;71(10):1211–1213.
16. Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *Lancet Neurol*. 2005;4(8):487–499.
17. Bellew KM, Pigeon JG, Stang PE, Fleischman W, Gardner RM, Baker WW. Hypertension and the rate of cognitive decline in patients with dementia of the Alzheimer type. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2004;18(4):208–213.
18. Starr JM, Whalley LJ, Inch S, Shering PA. Blood pressure and cognitive function in healthy old people. *J Am Geriatr Soc*. 1993;41(7):153–156.

19. Moonga I, Niccolini F, Wilson H, Pagano G, Politis M, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Hypertension is associated with worse cognitive function and hippocampal hypometabolism in Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*. 2017;24(9):1173–1182. doi:10.1111/ene.13374
20. Верещагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. М., 1997; 288 с. [Verechshagin NV, Morgunov VA, Gulevskaya TS. Brain pathology of atherosclerosis and hypertension. M., 1997; 288 p. In Russian].
21. Laman JD, Weller RO. Drainage of cells and soluble antigen from the CNS to regional lymph nodes. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2013;8(4):840–856.
22. Gurol ME, Viswanathan A, Gidicsin C, Hedden T, Martinez-Ramirez S, Dumas A et al. Cerebral amyloid angiopathy burden associated with leukoaraiosis: a positron emission tomography/magnetic resonance imaging study. *Ann Neurol*. 2013;73(4):529–536.
23. Gurol ME, Irizarry MC, Smith EE, Raju S, Diaz-Arrastia R, Bottiglieri T et al. Plasma beta-amyloid and white matter lesions in AD, MCI, and cerebral amyloid angiopathy. *Neurology*. 2006;66(1):23–29.
24. Iliff JJ, Nedergaard M. Is there a cerebral lymphatic system? *Stroke*. 2013;44(6):93–95.
25. Xie L, Kang H, Xu Q, Chen MJ, Liao Y, Thiyagarajan M et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science*. 2013;342(6156):373–377. doi:10.1126/science.1241224
26. Roher AE, Kuo YM, Esh C, Knebel C, Weiss N, Kalback W et al. Cortical and leptomeningeal cerebrovascular amyloid and white matter pathology in Alzheimer's disease. *Mol Med*. 2003;9(3–4):112–122.
27. Chabriot H, Joutel A, Dichgans M, Tournier-Lasserre E, Bousser MG, Cadasil. *Lancet Neurol*. 2009;8(7):643–653.
28. Zhu YC, Tzourio C, Soumare A, Mazoyer B, Dufouil C, Chabriot H. Severity of dilated Virchow-Robin spaces is associated with age, blood pressure, and MRI Markers of small vessel disease: a population-based study. *Stroke*. 2010;41(11):2483–2490.
29. Chen HF, Chang-Quan H, You C, Wang ZR, Hui W, Liu QX et al. The circadian rhythm of arterial blood pressure in Alzheimer disease (AD) patients without hypertension. *Blood Press*. 2012;22(2):101–105.
30. Salles GF, Reboldi G, Fagard RH, Cardoso CR, Pierdomenico SD, Verdecchia P et al. Prognostic effect of the nocturnal blood pressure fall in hypertensive patients: The Ambulatory Blood Pressure Collaboration in Patients with Hypertension (ABC-H) Meta-Analysis. *Hypertension*. 2016;67(4):693–700.
31. Verdecchia P. Prognostic value of ambulatory blood pressure: current evidence and clinical implications. *Hypertension*. 2000;35(3):844–851. doi:10.1161/01.HYP.35.3.844
32. Fagard RH, Celis H, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML et al. Daytime and nighttime blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension. *Hypertension*. 2008;51(1):55–61. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.100727
33. O'Rourke MF, Safar ME. Relationship between aortic stiffening and microvascular disease in brain and kidney: cause and logic of therapy. *Hypertension*. 2005;46(1):200–204.
34. Nagai M, Hoshida S, Ishikawa J, Shimada K, Kario K. Ambulatory blood pressure as an independent determinant of brain atrophy and cognitive function in elderly hypertension. *J Hypertens*. 2008;26(8):1636–1641.
35. Bellelli G, Frisoni GB, Lucchi E, Guerini F, Geroldi C, Magnifico F et al. Blunted reduction in night-time blood pressure is associated with cognitive deterioration in subjects with long-standing hypertension. *Blood Press Monit*. 2004;9(2):71–76.
36. van Boxtel MP, Henskens LH, Kroon AA, Hofman PA, Gronenschild EH, Jolles J et al. Ambulatory blood pressure, asymptomatic cerebrovascular damage and cognitive function in essential hypertension. *J Hum Hypertens*. 2006;20(1):5–13.
37. Guo H, Tabara Y, Igase M, Yamamoto M, Ochi N, Kido T et al. Abnormal nocturnal blood pressure profile is associated with mild cognitive impairment in the elderly: the J-SHIPP study. *Hypertens Res*. 2010;33(1):32–36.
38. Mestre H, Tithof J, Du T, Song W, Peng W, Sweeney AM et al. Flow of cerebrospinal fluid is driven by arterial pulsations and is reduced in hypertension. *Nat Commun*. 2018;9(1):4878. doi:10.1038/s41467-018-07318-3
39. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redán J, Zanchetti A, Böhm M et al. Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens*. 2013;31(10):1925–1938.
40. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M et al. 2013 ESH/ESC 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*. 2013;31(7):1281–1357.
41. Roth T. Insomnia: definition, prevalence, etiology, and consequences. *J Clin Sleep Med*. 2007;3(Suppl 5): S7–S10.
42. Полуэктов М.Г., Левин Я.И. Инсомния, сомнология и медицина сна. Избранные лекции. Под ред. Я.И. Левина и М.Г. Полуэктова. М.: Медфорум-альфа, 2013. С. 192–220. [Poluektov MG, Levin YaI. Insomnia, somnology and sleep medicine. Selected lectures. Ed. By YaI Levin and MG Poluektov. M.: Medforum-alfa, 2013. P. 192–220. In Russian].
43. Ковальзон В.М. Основы сомнологии. Физиология и нейробиология цикла бодрствование — сон. М.: БИНОМ: Лаборатория знаний, 2012. 240 с. [Kovalzon VM. Physiology and neurochemistry of the cycle wakefulness — sleep. M.: BINOM, Knowledge laboratory, 2012. 240 p. In Russian].
44. Somers VK, Dyken ME, Mark AL, Abboud FM. Sympathetic nerve activity during sleep in normal subjects. *New Eng J Med*. 1993;328(5):303–307. doi:10.1056/nejm199302043280502
45. Hanak V, Somers VK. Cardiovascular and cerebrovascular physiology in sleep. *Sleep Disorders*. 2011;98:315–325. doi:10.1016/b978-0-444-52006-7.00019-8
46. Kehoe PG, Miners S, Love S. Angiotensins in Alzheimer's disease — friend or foe? *Trends in Neurosciences*. 2009;32(12):619–628. doi:10.1016/j.tins.2009.07.006

Информация об авторах

Лобзин Владимир Юрьевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры нервных болезней ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова» Минобороны России, e-mail: vladimirlobzin@mail.ru;

Колмакова Кристина Андреевна — невролог клиники нервных болезней ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова» Минобороны России, e-mail: kris_kolmakova@mail.ru;

Емелин Андрей Юрьевич — доктор медицинских наук, профессор, заместитель начальника кафедры нервных болезней ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова» Минобороны России, e-mail: emelinand@rambler.ru;

Янишевский Станислав Николаевич — доктор медицинских наук, доцент кафедры нервных болезней ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова» Минобороны России, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: stasya71@yandex.ru.

Author information

Vladimir Yu. Lobzin, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Neurology Diseases, Kirov Military Medical Academy, e-mail: vladimirlobzin@mail.ru;

Kristina A. Kolmakova, MD, Neurologist, Neurology Clinics. Kirov Military Medical Academy, e-mail: kris_kolmakova@mail.ru;

Andrey Yu. Emelin, MD, PhD, DSc, Professor, Deputy Head, Department of Neurology Diseases, Kirov Military Medical Academy, e-mail: emelinand@rambler.ru;

Stanislav N. Yanishevskiy, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Neurology Diseases, Kirov Military Medical Academy, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: stasya71@yandex.ru.