

Житкова Ю.В.¹, Гаспарян А.А.¹, Хасанова Д.Р.^{1,3}, Хасанов Н.Р.², Ослопов В.Н.²

¹Межрегиональный клинико-диагностический центр, Казань, Россия;

²кафедра пропедевтики внутренних болезней и ³кафедра неврологии и нейрохирургии ФПК и ППС ФГОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

¹420101, Республика Татарстан, Казань, ул. Карбышева, 12а; ^{2,3}420012, Республика Татарстан, Казань, ул. Бутлерова, 49

Генетические и функциональные факторы в развитии когнитивных нарушений при артериальной гипертензии (проспективное исследование)

Цель исследования – динамическая оценка когнитивных функций у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) в зависимости от состояния церебрального перфузионного резерва и скорости пассивного трансмембранного ионного транспорта.

Пациенты и методы. В исследование включено 79 пациентов (средний возраст в начале исследования – 54 года) с АГ: 44 женщины (средний возраст – 58±16,2 года) и 35 мужчин (средний возраст – 60±9,8 года). На этапе скрининга длительность АГ у 60% пациентов составила более 5 лет, у 40% – менее 5 лет. 55% обследованных получали адекватную антигипертензивную терапию и имели нормальное артериальное давление – АД (<140/90 мм рт. ст.), у 45% адекватной антигипертензивной терапии не проводилось и не был достигнут нормальный уровень АД.

Оценивали различные факторы: пол, возраст, уровень АД, продолжительность АГ, показатели цереброваскулярной реактивности (ЦВР) и уровень пассивного трансмембранного ионотранспорта на примере модели Na⁺-Li⁺-противотранспорта (НЛП) в мембране эритроцита.

Результаты. Установлено влияние некоторых факторов риска на когнитивные функции при АГ, но в большей степени на показатели ЦВР в различных сосудистых бассейнах. Выявлена взаимосвязь показателя ЦВР с генетически детерминированным уровнем скорости НЛП.

Заключение. Показатели ЦВР и НЛП могут быть использованы в качестве предикторов развития и прогрессирования сосудистых когнитивных нарушений.

Ключевые слова: артериальная гипертензия; артериальное давление; когнитивные нарушения; цереброваскулярная реактивность; Na⁺-Li⁺-противотранспорт; предикторы когнитивных нарушений.

Контакты: Юлия Владимировна Житкова; zhitkova@mail.ru

Для ссылки: Житкова ЮВ, Гаспарян АА, Хасанова ДР и др. Генетические и функциональные факторы в развитии когнитивных нарушений при артериальной гипертензии (проспективное исследование). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2016;8(4):14–20.

Genetic and functional factors in the development of cognitive impairment in hypertension: A prospective study

Zhitkova Yu.V.¹, Gasparyan A.A.¹, Khasanova D.R.^{1,3}, Khasanov N.R.², Osloпов V.N.²

¹Interregional Clinical and Diagnostic Center, Kazan, Russia; ²Department of Internal Propedeutics and ³Department of Neurology and Neurosurgery, Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan, Russia

¹12a, Karbyshev St., Kazan, Republic of Tatarstan 420101; ^{2,3}49, Butlerov St., Kazan, Republic of Tatarstan 420012

Objective: to provide a dynamic assessment of cognitive functions in hypertensive patients in relation to the cerebral perfusion reserve and passive transmembrane ion transport velocity.

Patients and methods. The investigation enrolled 79 hypertensive patients (the mean age at the start of examination was 54 years), including 44 women (mean age, 58±16.2 years) and 35 men (mean age, 60±9.8 years). During a screening, the mean duration of hypertension was more than 5 years in 60% of the patients and less than 5 years in 40%. 55% of the patients had adequate antihypertensive therapy and normal blood pressure (BP) (<140/90 mm Hg), 45% were not on this therapy and they failed to achieve normal BP. The investigators evaluated a variety of factors, such as gender, age, BP, duration of hypertension, indicators of cerebrovascular reactivity (CVR), and levels of passive transmembrane ion transport, by using a model of Na⁺-Li⁺ countertransport (NLCT) in the erythrocyte membrane as an example.

Results. Some risk factors were ascertained to influence cognitive functions in hypertension, but to a greater extent on CVR values in different vascular beds. A correlation was found between CVR and genetically determined NLCT velocity.

Conclusion. The indicators CVR and NLCT may be used as predictors for the development and progression of vascular cognitive impairment.

Keywords: hypertension; blood pressure; cognitive impairment; cerebrovascular reactivity; Na⁺-Li⁺ countertransport; predictors for vascular cognitive impairment.

Contact: Yulia Vladimirovna Zhitkova; zhitkova@mail.ru

For reference: Zhitkova YuV, Gasparyan AA, Khasanova DR, et al. Genetic and functional factors in the development of cognitive impairment in hypertension: A prospective study. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics.* 2016;8(4):14–20.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-4-14-20>

Одним из основных факторов риска развития когнитивных нарушений является артериальная гипертензия (АГ). Широкая распространенность и возможность модификации делают АГ объектом внимания многих исследователей, занимающихся когнитивными проблемами. Высокое артериальное давление (АД) приводит к развитию ишемических изменений в мозге, появлению микро- и макроангиопатий, в свою очередь вызывающих развитие сосудистых когнитивных нарушений (СКН), имеющих своеобразную клиническую картину: трудность планирования и контроля произвольной деятельности, снижение беглости речи и способности к обучению, брадифрения [1–4]. Кроме того, АГ рассматривается как фактор, снижающий клинический порог продромальной стадии болезни Альцгеймера, с которой СКН бывает трудно дифференцировать, особенно в ранних стадиях болезни [1–7]. Ассоциированные с АГ патологические изменения в головном мозге и его сосудистой системе, такие как ремоделирование сосудов, нарушение церебральной ауторегуляции, гипоперфузия, ишемия и гипоксия, могут инициировать альцгеймеровский патологический процесс и развитие деменции [1,5–7]. Микрососудистые изменения приводят к нарушению проницаемости гематоэнцефалического барьера, повышению проницаемости сосудов и экстравазации белка в паренхиму головного мозга с отложением бета-амилоида [7]. Кроме того, бета-амилоид способствует чрезмерной выработке свободных радикалов в эндотелиоцитах, ответственных за нейрональную гибель клеток [7]. Таким образом, в окислительный стресс могут быть вовлечены сосудистый и дегенеративный процессы. И, наконец, эпизоды артериальной гипотонии, гипоперфузии и гипоксии головного мозга, которые наблюдаются у пациентов с АГ, могут способствовать когнитивной недостаточности вследствие сокращения мозгового кровотока и ишемии нейронов стратегических в когнитивном плане участков мозга. В ряде исследований показана достоверная связь между АГ, ишемическим повреждением белого вещества и когнитивными нарушениями [8], а также повышением риска развития болезни Альцгеймера в зависимости от объема перивентрикулярного ишемического поражения [9]. Поэтому своевременная и адекватная коррекция АД является эффективной стратегией профилактики цереброваскулярного заболевания, и в части исследований, посвященных влиянию антигипертензивного лечения на изменения в веществе головного мозга и когнитивный статус, получены обнадеживающие результаты [10–16].

Основными факторами риска прогрессирования СКН при АГ считаются ишемическое поражение стратегических зон, объем лейкоареоза, отсутствие стойкой нормализации АД и сочетание с нейродегенеративным процессом [1, 3, 4, 17–22]. Однако остается актуальным вопрос, какое именно патогенетическое звено является главным в реализации клинической картины ишемии головного мозга, в частности когнитивных нарушений. Проведенное нами ранее исследование показало ключевую роль состояния цереброваскулярного перфузионного резерва, а также генетически заданной скорости трансмембранного ионотранспорта в развитии СКН [23]. Для подтверждения надежности полученных данных было предпринято 5-летнее проспективное исследование пациентов с АГ.

В настоящее время в патогенезе АГ доказана роль нарушения способности мембранного аппарата клеток под-

держивать в цитоплазме константные ионные концентрации. Многочисленные исследования показали, что обнаруженные при этом изменения преобразования энергии в митохондриях с уменьшением продукции АТФ могут являться возможной универсальной причиной повышения АД, ускорения апоптоза и как следствие – ремоделирования сердечно-сосудистой системы с поражением органов-мишеней [16, 24–26]. Критерием функциональной активности клеточных мембран служит скорость Na^+ - Li^+ -противотранспорта (НЛП) в мембране эритроцита. Высокая скорость НЛП (>390 мкмоль Li^+ /клеток в час), по данным литературы, являются маркером так называемых мембранных нарушений, лежащих в основе АГ. При этом в клетках происходит избыточное накопление свободного кальция, что приводит к повышению тонуса микрососудов и чувствительности к сосудосуживающим стимулам [16, 24, 27, 28].

Цель исследования – динамическая оценка когнитивных функций у пациентов с АГ в зависимости от состояния церебрального перфузионного резерва и скорости пассивного трансмембранного ионного транспорта.

Пациенты и методы. На первом этапе в исследование было включено 85 пациентов с АГ 1–2 степени (согласно Национальным рекомендациям по диагностике и лечению АГ, 2008): 48 женщин (средний возраст – $53 \pm 16,5$ года) и 37 мужчин (средний возраст – $55,2 \pm 9,8$ года). Повторное обследование проведено через 5 лет. На втором этапе исследованию было доступно 79 пациентов: 44 женщины (средний возраст – $58 \pm 16,2$ года) и 35 мужчин (средний возраст – $60 \pm 9,8$ года).

На этапе скрининга длительность АГ у 60% пациентов составила более 5 лет, у 40% – менее 5 лет. 55% обследованных получали адекватную антигипертензивную терапию и имели нормальное АД ($<140/90$ мм рт. ст.), у 45% адекватной антигипертензивной терапии не проводилось и не был достигнут нормальный уровень АД.

Для оценки структурных изменений вещества мозга на первом этапе исследования всем пациентам выполняли магнитно-резонансную томографию головного мозга на аппаратах с напряженностью 1 и 1,5 Тл в режимах T1, T2, FLAIR, DWI с применением МР-ангиографии. Для исключения стенозирующего процесса на первом и втором этапах исследования использовали метод экстракраниального и транскраниального дуплексного сканирования. Функциональным показателем, отражающим состояние церебрального перфузионного резерва, является цереброваскулярная реактивность (ЦВР). При транскраниальном исследовании оценивали состояние ЦВР в вертебробазилярном бассейне (ВББ) с помощью функциональной нагрузочной пробы (фотостимуляция стробоскопической лампой) с вычислением индекса фотореактивности по динамике скоростных показателей кровотока в задней мозговой артерии, а в системе сонных артерий (СА) с помощью гиперкапнической пробы с задержкой дыхания до 30 с.

Для определения состояния когнитивных функций использовали набор нейропсихологических шкал: краткую шкалу оценки психического статуса (КШОПС), шкалу на выявление лобной дисфункции, тест «рисования часов», пробу Шульце, тест категориальных ассоциаций, тест «Тройки» на заучивание двух конкурентных групп слов. При динамической оценке когнитивных функций применяли также тест на запоминание 16 слов (Free and Cued Selective

Reminding Test – Immediate Recall, FCSRT-IR), наилучшим образом отражающий состояние памяти и способность к обучению. У всех пациентов для исключения депрессии на первом и втором этапах исследования использовали госпитальную шкалу депрессии Гамильтона (ШДГ). Пациентов с выраженной депрессией, стенозирующим процессом, сахарным диабетом, клиническими проявлениями ишемической болезни сердца и тяжелыми сопутствующими заболеваниями (острые нарушения мозгового кровообращения, онкологические заболевания) не включали в исследование. Допускалось включение в исследование пациентов с начальными явлениями атеросклероза брахиоцефальных артерий по данным дуплексного сканирования (утолщение комплекса «интима-медиа») или единичными неэмбологенными (по шкале Gray-Weale) [29] атеросклеротическими бляшками, стенозирующими просвет сосуда до 20–30% по NASCET [30].

Скорость НЛП в мембране эритроцита на этапе включения в исследование определяли по методу M. Canessa [27]. Метод заключается в измерении обмена внутриклеточного лития, в загруженных этим ионом клетках, на внеклеточный натрий и магний из среды инкубации.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Microsoft Excel 7.0 и пакета прикладных программ Statistika 6.0. При нормальном распределении сравнительный анализ между группами выполняли с использованием критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Вычисляли среднее значение и стандартное отклонение, а также ошибку среднего. При отсутствии нормального распределения рассчитывали медианы, 1-й и 3-й квартили. Сравнение между группами осуществляли с использованием критерия Манна–Уитни.

Результаты. На начальном этапе исследования у 51% пациентов диагностированы умеренные когнитивные нарушения (УКН), у 24% – деменция легкой степени тяжести (ЛД), у 10% – деменция умеренной степени тяжести (УД), у 10% – тяжелая деменция (ТД), у 5% обследованных когнитивные функции соответствовали возрастной норме. Превалировал дисрегуляторный профиль когнитивных нарушений (у 58% обследованных), характерный для СКН в целом: более всего страдали планирование и контроль произвольной деятельности, внимание и скорость реакции. Детальный анализ клинических особенностей когнитивных нарушений показал, что у пациентов с тяжелыми когнитивными нарушениями (УД и ТД) чаще выявлялось первичное страдание памяти по сравнению с пациентами с более легкими когнитивными нарушениями (УКН и ЛД). Средний балл за непосредственное и отсроченное воспроизведение (подпункты 3 и 5 КШОПС) у пациентов с тяжелыми когнитивными нарушениями составил $3,1 \pm 1,0$, с легкими когнитивными нарушениями – $4,9 \pm 0,8$ ($p = 0,04$). Это свидетельствует о высокой вероятности сочетания СКН с нейродегенеративным процессом у пациентов с исходно тяжелыми когнитивными нарушениями. Клинически значимой депрессии на этапе включения в исследования не выявлено (средний балл по ШДГ – $7,2 \pm 1,1$).

Таблица 1. Показатели когнитивных функций в начале исследования ЦВР в различных сосудистых бассейнах с учетом возраста пациентов

Показатель	Нормальная ЦВР		Сниженная ЦВР в ВББ		Сниженная ЦВР в СА		Сниженная ЦВР в ВББ + СА	
	возраст <65 лет	возраст >65 лет	возраст <65 лет	возраст >65 лет	возраст <65 лет	возраст >65 лет	возраст <65 лет	возраст >65 лет
КШОПС, баллы	$27,0 \pm 1,2$	$26,9 \pm 2,2$	$26,3 \pm 0,4^*$	$26,2 \pm 1,1$	$25,8 \pm 1,2^*$	$24,0 \pm 0,4^*$	$23,7 \pm 0,1^*$	$21,2 \pm 0,5^{**}$
БЛД, баллы	$17,0 \pm 1,1$	$17,9 \pm 0,1$	$14,8 \pm 1,2^*$	$14,9 \pm 2,2^*$	$10,0 \pm 1,0^*$	$11,1 \pm 0,3^*$	$6,7 \pm 0,13^*$	$6,2 \pm 1,1^*$
Тест рисования часов, баллы	$9,6 \pm 0,2$	$9,9 \pm 0,1$	$8,6 \pm 0,4$	$7,4 \pm 0,5^*$	$7,4 \pm 0,9^*$	$6,6 \pm 0,4^*$	$5,9 \pm 1,1^*$	$5,7 \pm 1,3^*$
Проба Шульце, с	20 ± 15	26 ± 12	$55 \pm 13^*$	$75 \pm 15^*$	$130 \pm 20^*$	$217 \pm 14^*$	$250 \pm 17^*$	$243 \pm 13^*$
Тест литературных ассоциаций, количество названных слов	$18,7 \pm 2,0$	$19,6 \pm 0,4$	$16,7 \pm 2,1^*$	$15,4 \pm 0,6^*$	$9,2 \pm 1,6^*$	$8,9 \pm 2,2^*$	$6,3 \pm 1,7^*$	$6,6 \pm 1,2^*$
Тест категориальных ассоциаций, количество названных слов	$19,2 \pm 2,5$	$18,0 \pm 1,4$	$18,4 \pm 1,7$	$17,8 \pm 0,2^{**}$	$12,0 \pm 0,2^*$	$13,2 \pm 1,0^*$	$11,2 \pm 0,7^*$	$9,4 \pm 0,7^*$
Тест «Тройки», количество забытых слов:								
непосредственное воспроизведение	$1,1 \pm 0,1$	$1,5 \pm 0,3$	$1,2 \pm 0,5$	$1,5 \pm 0,5$	$2,2 \pm 0,2$	$2,1 \pm 0,5$	$2,0 \pm 0,3$	$2,2 \pm 0,4$
отсроченное воспроизведение	$1,1 \pm 0,3$	$1,3 \pm 0,1$	$2,5 \pm 0,6^*$	$2,3 \pm 0,7^*$	$4,2 \pm 1,3^*$	$5,0 \pm 0,5^*$	$5,0 \pm 1,1^*$	$5,3 \pm 0,6^*$

Примечание. * – $p < 0,05$ при сравнении показателей в различных сосудистых бассейнах в пределах одного возрастного диапазона; ** – $p < 0,05$ при сравнении показателей между возрастными группами в пределах одного сосудистого бассейна (здесь и в табл. 2); БЛД – «Батарей лобной дисфункции» (здесь и в табл. 2, 3).

Таблица 2. Показатели когнитивных функций в конце исследования (через 5 лет) в зависимости от состояния ЦВР в различных сосудистых бассейнах с учетом возраста пациентов

Показатель	Сниженная ЦВР в ВББ		Сниженная ЦВР в СА		Сниженная ЦВР в ВББ + СА	
	возраст <65 лет	возраст >65 лет	возраст <65 лет	возраст >65 лет	возраст <65 лет	возраст >65 лет
КШОПС, баллы	25,3±0,4	24,5±1,1	23,2±2,3 [#]	22,6±1,8 [#]	21,6±2,4 [#]	17,5±2,8 [#]
БЛД, баллы	12,6±2,5	13,0±2,2 [#]	9,2±0,7 [#]	8,6±1,4 [#]	5,5±2,0 [#]	5,8±1,2 [#]
Тест рисования часов, баллы	8,0±0,1	5,6±1,1 [#]	6,2±1,5 [#]	6,0±1,8	5,1±0,6 [#]	4,7±1,5 [#]
Проба Шульце, с	112±23	120±18 [#]	141±14 [#]	228±17 [#]	261±20 [#]	255±14 [#]
Тест лтеральных ассоциаций, количество названных слов	15,2±1,8	10,9±2,3 [#]	7,8±2,2 [#]	7,6±2,7 [#]	4,5±1,2 [#]	4,2±1,5 [#]
Тест категориальных ассоциаций, количество названных слов	17,3±1,2	16,1±2,2	10,2±2,2 [#]	11,1±1,3 [#]	8,8±1,3 [#]	6,1±1,2 [#]
Тест «Тройки», количество забытых слов: непосредственное воспроизведение отсроченное воспроизведение	2,0±0,3 2,3±0,2	2,2±0,8 3,4±0,6 [#]	3,3±0,8 5,4±0,5 [#]	3,6±0,4 [#] 5,1±0,6 [#]	3,3±0,2 5,3±0,3	3,9±0,2 [#] 5,6±0,2 [#]
FCSRT-IR, количество названных слов: непосредственное воспроизведение суммарное воспроизведение	38,2±2,5 42,2±1,1	35,4±1,6 [#] 37,7±1,6	30,4±1,1 [#] 40,6±2,2 [#]	24,7±1,8 [#] 35,1±1,4 [#]	22,3±1,5 [#] 40,1±1,1 [#]	20,4±2,0 [#] 28,2±1,7 [#]

Через 5 лет наблюдения у всех пациентов определялись когнитивные нарушения различной степени тяжести, разнообразная неврологическая симптоматика. По степени тяжести когнитивные нарушения распределились следующим образом: 35% – УКН, 30% – ЛД, 21% – УД и 14% – ТД. У 28% больных, главным образом с УКН и ЛД, выявлялся синдром депрессии (средний балл по ШДГ– 12,4±5,5).

На этапе включения в исследование и через 5 лет достоверной зависимости состояния когнитивных функций от гендерного фактора не установлено (p>0,05). Имелись умеренно выраженные возрастные различия в когнитивной сфере у лиц моложе и старше 65 лет, которые наиболее ярко проявлялись через 5 лет наблюдения и касались в основном регуляторных и нейродинамических функций (табл. 1 и 2). Выявлена зависимость состояния когнитивных функций от продолжительности АГ и уровня среднего систолического АД (САД), также наиболее четко определяемая при динамическом наблюдении (табл. 3).

Через 5 лет в группе пациентов, которые находились на адекватной антигипертензивной терапии и имели нормальное АД, тяжелые когнитивные нарушения встречались достоверно реже, чем у пациентов без коррекции АД (табл. 4).

В большей степени тяжесть когнитивных нарушений коррелировала с состоянием ЦВР в различных сосудистых бассейнах. С самого начала у большинства пациентов (72%) зарегистрировано снижение ЦВР хотя бы в одном сосудистом бассейне, при повторном обследовании во всех случаях выявлялось снижение ЦВР. На этапе включения в исследование более тяжелые когнитивные нарушения наблюдались при сочетанном снижении ЦВР в СА и ВББ, менее тяжелые – при изолированном снижении ЦВР в ВББ и среднетяжелые – при изолированном снижении ЦВР в СА (см. табл. 1). Через 5 лет эта зависимость была подтверждена и достоверно усугубилась (p<0,05; см. табл. 2). В начале наблюдения была установлена связь состояния ЦВР в основном с показателями нейропсихологических шкал, отражающих способность к планированию и регуляции произвольной деятельности, в дальнейшем выявилась более четкая зависимость операциональных когнитивных нарушений (память, гнозис) от состояния ЦВР (см. табл. 1 и 2).

Скорость НЛП составляла 220–783 мкмоль Li/клеток в час. На начальном этапе исследования установлена обратная корреляция скорости НЛП с показателем ЦВР (r=-0,45; p=0,006), а также скорости НЛП со значениями по шкале лобной дисфункции (r=-0,21; p=0,013). Выявлена прямая зависимость скорости НЛП от времени выполнения пробы Шульце (r=0,37; p=0,027). При динамическом наблюдении отмечена обратная корреляция скорости НЛП с показателем ЦВР (r=-0,56; p=0,006), обратная корреляция скорости НЛП со значениями КШОПС (r=-0,23; p=0,015), шкалы лобной дисфункции (r=-0,26; p=0,015), FCSRT-IR (r=-0,44; p=0,006), теста лтеральных (r=-0,21; p=0,014) и категориальных (r=-0,28; p=0,018) ассоциаций. Также, выявлена прямая зависимость скорости НЛП от времени выполнения пробы Шульце (r=0,52; p=0,004). Таким образом, установлена связь более высокой скорости НЛП со снижением ЦВР и, соответственно, с более тяжелыми когнитивными нарушениями.

Обсуждение. Полученные данные указывают на влияние возраста, длительности АГ и уровня среднего САД на

Таблица 3. Показатели когнитивных функций у пациентов в зависимости от продолжительности АГ и среднего САД

Показатель	Среднее САД < 140 мм рт. ст.		Среднее САД > 140 мм рт. ст.		Продолжительность АГ	
	исходно	через 5 лет	исходно	через 5 лет	> 5 лет	< 10 лет
КШОПС, баллы	28,7±0,5	26,2±0,7	25,9±1,2*	18,5±2,1**	26,7±1,6	24,4±2,2
БЛД, баллы	15,3±1,2	11,3±2,3**	10,7±1,5*	8,4±2,2	11,3±0,4*	12,7±1,4
Тест рисования часов, баллы	9,1±1,3	6,3±0,8**	6,6±1,1*	3,4±1,0**	6,0±0,8*	7,1±0,2
Проба Шульце, с	122±12	132±19**	135±20	144±23	103±15	127±13
Тест латеральных ассоциаций, количество названных слов	9,2±1,4	7,5±3,2	6,7±0,6*	5,0±0,3**	7,7±1,4	6,7±1,8
Тест категориальных ассоциаций, количество названных слов	19,5±0,2	13,8±0,8**	17,5±1,2	11,1±2,7**	13,7±0,6	14,8±0,3
Тест «Тройки», количество забытых слов:						
непосредственное воспроизведение	1,1±0,2	2,5±0,4**	2,1±0,1	4,2±0,3**	2,0±0,8	3,3±0,6
отсроченное воспроизведение	4,2±0,3	5,0±0,4	3,4±0,2	5,4±0,6**	4,1±0,3	3,8±0,5
FCSRT-IR, количество названных слов:						
непосредственное воспроизведение	28,1±1,6	22,4±0,4*			32,4±2,2	28,6±2,7*
суммарное воспроизведение	43,2±1,8	37,8±0,7**			40,1±1,1	38,2±1,7*

*p<0,05 при сравнении среднего уровня САД; **p<0,05 при сравнении с исходным уровнем среднего САД в динамике за 5 лет; *p<0,05 при сравнении продолжительности АГ в начале исследования; **p<0,05 при сравнении продолжительности АГ через 5 лет.

состояние когнитивных функций у пациентов с АГ. Это лишний раз подчеркивает, что АГ – серьезный фактор риска развития СКН, в том числе при их сочетании с нейродегенеративным процессом, а также важность своевременной адекватной коррекции АД. Высокий процент тяжелых когнитивных нарушений в начале исследования, вероятно, объясняется большим количеством сочетанных с нейродегенеративным процессом форм заболевания, а также высоким процентом пациентов с длительной АГ и отсутствием должной коррекции АД. Однако в большей степени проявления когнитивных нарушений у пациентов с АГ зависели от состояния церебрального перфузионного резерва. Роль состояния церебральной перфузии в развитии СКН показана в многочисленных исследованиях [20, 31, 32]. Подчеркивалось также значение исследования ЦВР как раннего диагностического признака развития СКН [20]. В нашем исследовании установлена взаимосвязь состояния ЦВР в различных сосудистых бассейнах с тяжестью СКН, раскрыто диагностическое значение исследования ЦВР для определения риска развития тяжелых СКН при АГ. При этом наиболее неблагоприятным в прогностическом плане, вероятно, является снижение перфузии в СА, обеспечивающих кровоснабжение теменных и височных долей, или сразу в двух сосудистых бассейнах, что подчеркивает буферную роль сосудов ВББ, кровоснабжающих задние отделы таламуса и подкорковые структуры, и ассоциируется с наиболее тяжелыми когнитивными нарушениями.

В свою очередь развитие церебральной перфузионной недостаточности связано с генетически детерминированным показателем скорости пассивного мембранного ионотранспорта, регулирующим перенос различных веществ через клеточные мембраны, процессы преобразования энергии в клетках, скорость апоптоза и процессы ремоделирования и жесткости сосудов. Пристальный интерес к изучению скорости НЛП как маркера активности Na⁺-H⁺-обменника *in vitro* объясняется доступностью и надежностью данной методики. Скорость НЛП изучалась многими исследователями в связи с патофизиологическими механизмами различных заболеваний, при которых наблюдаются микрососудистые изменения, эндотелиальная дисфункция, инсулинорезистентность и повышенная симпатико-адреналовая активность: артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, кардиального синдрома Х, метаболического синдрома и кризового течения вегетативной дисфункции [33–40]. Было проведено исследование, посвященное прогнозированию выраженности повреждения головного мозга в зоне ишемии и функционально-неврологических исходов

ишемического инсульта в зависимости от состояния НЛП [41]. Однако состояние ЦВР в ассоциации с НЛП и состоянием когнитивных функций нами было изучено впервые. В нашем исследовании высокие значения НЛП оказались наиболее дезадаптивными, что согласуется с данными литературы. Результаты проспективного исследования подтвердили полученные данные о влиянии на формирование когнитивных нарушений при АГ не только функциональных, но и генетических факторов.

Заключение. Таким образом, наряду с основными факторами риска развития когнитивных нарушений при АГ, такими как локализация и объем ишемического поражения мозгового вещества, уровень АД и продолжительность АГ, возраст, сочетание с нейродегенеративным процессом, имеет значение показатель ЦВР, снижение которого при АГ генетически предопределено и ассоциируется со скоростью НЛП. Состояние ЦВР, отражающее

Таблица 4. Структура когнитивных нарушений (в %) у пациентов с некорригированной АГ исходно и через 5 лет наблюдения и у пациентов, получавших адекватную терапию АГ

	Исходно пациенты с некорригированной АГ	Через 5 лет	
		пациенты с некорригированной АГ	пациенты с корригированной АГ
УКН	57	45	29*
ЛД	24	30	38*
УД	12	14	20*
ТД	7	11	13*

* $p < 0,05$ при сравнении с пациентами с некорригированной АГ через 5 лет наблюдения.

функциональные изменения микрососудов, является более ранним признаком надвигающихся СКН, чем структурные изменения вещества мозга, в том числе при сочетании с нейродегенеративным процессом. Определение показателей ЦВР и НЛП у пациентов с АГ поможет прогнозированию риска развития когнитивных нарушений и своевременному назначению дифференцированной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

- Парфенов ВА, Старчина ЮА. Когнитивные нарушения у пациентов с артериальной гипертензией и их лечение. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2011;3(1):27-33. [Parfenov VA, Starchina YuA. Cognitive disorders in patients with essential hypertension and their treatment. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2011;3(1):27-33. (In Russ.)]. DOI: 10.14412/2074-2711-2011-130
- Неверовский ДВ, Случевская СФ, Парфенов ВА. Дифференциальный диагноз дисциркуляторной энцефалопатии в амбулаторной практике. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2013;5(2):38-42. [Neverovskii DV, Sluchevskaya SF, Parfenov VA. Differential diagnosis of dyscirculatory encephalopathy in outpatient practice. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2013;5(2):38-42. (In Russ.)]. DOI: 10.14412/2074-2711-2013-2411
- Вахнина НВ. Сосудистые когнитивные нарушения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014;6(1):74-9. [Vakhnina NV. Vascular cognitive impairment. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;6(1):74-9. (In Russ.)]. DOI: 10.14412/2074-2711-2014-1-74-79
- Вахнина НВ, Милованова ОВ, Гринюк ВВ. Неврологические расстройства у больных артериальной гипертензией. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015;7(4):57-64. [Vakhnina NV, Milovanova OV, Grinyuk VV. Neurological disorders in hypertensive patients. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015;7(4):57-64. (In Russ.)]. DOI: 10.14412/2074-2711-2015-4-57-64
- Cechetto DF, Hachinski V, Whitehead SN. Vascular risk factors and Alzheimer's disease. *Expert Rev Neurother*. 2008 May;8(5):743-50. doi: 10.1586/14737175.8.5.743.
- Arboix A. Arterial hypertension, cerebrovascular diseases and dementia. *World J Hypertens* 2011;1(1):7-9.
- Duron E, Hanon O. Hypertension, cognitive decline and dementia. *Arch Cardiovasc Dis*. 2008 Mar;101(3):181-9.
- de Leeuw FE, Richard F, de Groot JC, et al. Interaction between hypertension, apoE, and cerebral white matter lesions. *Stroke*. 2004 May;35(5):1057-60. Epub 2004 Apr 1.
- Prins ND, van Dijk EJ, den Heijer T, et al. Cerebral white matter lesions and the risk of dementia. *Arch Neurol*. 2004 Oct;61(10):1531-4.
- Dufouil C, Chalmers J, Coskun O, et al. PROGRESS MRI Substudy Investigators. Effects of blood pressure lowering on cerebral white matter hyperintensities in patients with stroke: the PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) Magnetic Resonance Imaging Substudy. *Circulation*. 2005 Sep 13;112(11):1644-50. Epub 2005 Sep 6.
- Kurata T, Lukic V, Kozuki M, et al. Long-term Effect of Telmisartan on Alzheimer's Amyloid Genesis in SHR-SR After tMCAO. *Transl Stroke Res*. 2015 Apr;6(2):107-15. doi: 10.1007/s12975-013-0321-y. Epub 2014 Jan 17.
- Chiu WC, Ho WC, Lin MH, et al. Angiotension receptor blockers reduce the risk of dementia. *J Hypertens*. 2014 Apr;32(4):938-47. doi: 10.1097/HJH.0000000000000086.
- Khachaturian AS, Zandi PP, Lyketsos CG, et al. Antihypertensive medication use and incident Alzheimer disease: the Cache County Study. *Arch Neurol*. 2006 May;63(5):686-92.
- Bosch J, Yusuf S, Pogue J, et al; HOPE Investigators. Heart outcomes prevention evaluation. Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomised trial. *BMJ*. 2002 Mar 23;324(7339):699-702.
- Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al. Systolic Hypertension in Europe Investigators. The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Arch Intern Med*. 2002 Oct 14;162(18):2046-52.
- Постнов ЮВ, Орлов СН, Будников ЕЮ и др. Нарушение преобразования энергии в митохондриях клеток с уменьшением синтеза АТФ как причина стационарного повышения уровня системного артериального давления. *Кардиология*. 2008;48(8):49-58. [Postnov YuV, Orlov SN, Budnikov EYu, et al. Violation of energy conversion in the mitochondria of cells with reduced ATP synthesis as a cause of hospital-level rise in systemic arterial pressure. *Kardiologiya*. 2008;48(8):49-58. (In Russ.)].
- Гусев ЕИ, Боголепова АН. Когнитивные нарушения при цереброваскулярных заболеваниях. 3-е изд. Москва: МЕДпресс-информ; 2013. 176 с. [Gusev EI, Bogolepova AN. *Kognitivnye narusheniya pri tserebrovaskulyarnykh zabolevaniyakh* [Cognitive impairment in cerebrovascular diseases]. 3rd ed. Moscow: MEDpress- inform; 2013. 176 p.]
- Парфенов В.А. Профилактика болезни Альцгеймера. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2011;3(3):8-13. [Parfenov V.A. Prevention of Alzheimer's disease. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2011;3(3):8-13. (In Russ.)]. DOI: 10.14412/2074-2711-2011-159
- Левин ОС. Современные подходы к диагностике и лечению смешанных деменций. *Трудный пациент*. 2014;(5):40-6. [Levin OS. Modern approaches to the diagnosis and treatment of mixed dementia. *Trudnyi patient*. 2014;(5):40-6. (In Russ.)].
- Гераскина ЛА, Фоныкин АВ, Магомедова АР. Артериальная ригидность и цереброваскулярные нарушения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2011;3(2):4-8. [Geraskina LA, Fonyakin AV,

- Magomedova AR. Arterial rigidity and cerebrovascular disorders. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2011;3(2): 4-8. (In Russ.). DOI: 10.14412/2074-2711-2011-140
21. Катунина ЕА. Гетерогенность сосудистых когнитивных нарушений и вопросы терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015;7(3):62-9. [Katunina EA. The heterogeneity of vascular cognitive impairments and the issues of therapy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015;7(3): 62-9. (In Russ.). DOI: 10.14412/2074-2711-2015-3-62-69
22. Пизова НВ. Когнитивные нарушения при некоторых сердечно-сосудистых и соматических заболеваниях. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015;7(2): 93-100. [Pizova NV. Cognitive impairments in some cardiovascular and somatic diseases. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015;7(2):93-100. (In Russ.).]
23. Житкова ЮВ, Хасанов НР, Гаспарян АА и др. Влияние генетических и функциональных факторов на развитие когнитивных нарушений у больных гипертонической болезнью. *Неврологический вестник*. 2011;XI.III(1):9-13. [Zhitkova YuV, Khasanov NR, Gasparyan AA, et al. The influence of genetic and functional factors on the development of cognitive impairment in hypertensive patients. *Nevrologicheskii vestnik*. 2011;XI.III(1):9-13. (In Russ.).]
24. Постнов ЮВ, Орлов СН. Первичная артериальная гипертония как патология клеточных мембран. Москва: Медицина; 1987. 190 с. [Postnov YuV, Orlov SN. *Pervichnaya arterial'naya gipertoniya kak patologiya kletochnykh membrane* [Primary arterial hypertension as a pathology of cell membranes]. Moscow: Meditsina; 1987. 190 p.]
25. Ослопов ВН, Хасанов НР. Эффективность гипотензивной терапии у больных гипертонической болезнью с различной скоростью трансмембранного ионного транспорта. *Казанский медицинский журнал*. 2010;(4):455-9. [Osloпов VN, Khasanov NR. *Effektivnost' gipotenzivnoy terapii u bol'nykh gipertenzicheskoi bolezni'yu s razlichnoi skorost'yu transmembrannogo ionnogo transporta* [The effectiveness of antihypertensive therapy in hypertensive patients with different rate of transmembrane ion transport]. *Kazanskii meditsinskii zhurnal*. 2010;(4):455-9. (In Russ.).]
26. Ослопов ВН. Артериальная гипертония и клеточная мембрана. Казань: Мед Док; 2012. 466 с. [Osloпов VN. *Arterial'naya gipertenziya i kletochnaya membrane* [Hypertension and cell membrane]. Kazan': Med Dok; 2012. 466 p.]
27. Canessa M, Adragna N, Solomon HS, et al. Increased sodium-lithium countertransport in red cells of patients with essential hypertension. *N Engl J Med*. 1980 Apr 3;302(14):772-6.
28. Gaspardone A, Ferri C, Crea F, et al. Enhanced activity of sodium-lithium countertransport in patients with cardiac syndrome X: a potential link between cardiac and metabolic syndrome X. *J Am Coll Cardiol*. 1998 Dec;32(7): 2031-4.
29. Gray-Weale AC, Graham JC, Burnett JR, et al. Carotid artery atheroma: comparison of preoperative B-mode ultrasound appearance with carotid endarterectomy specimen pathology. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 1988 Nov-Dec;29(6):676-81.
30. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborations. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med*. 1991 Aug 15;325(7):445-53.
31. Гринько ЕВ. Церебральная гемодинамика и когнитивные функции у больных с дисциркуляторной энцефалопатией. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Санкт-Петербург; 2008. [Grin'ko EV. Cerebral hemodynamics and cognitive function in patients with dyscirculatory encephalopathy. Autoref. diss. cand. med. sci. Saint-Petersburg; 2008.]
32. Захарова НИ. Когнитивные нарушения сосудистого генеза у мужчин среднего возраста с хронической ишемией головного мозга (клинико-лабораторно-инструментальное сопоставление). Дисс. канд. мед. наук. Санкт-Петербург; 2013. [Zakharova NI. Cognitive disorders of vascular etiology in middle-aged men with chronic cerebral ischemia (clinical and laboratory-instrumental mapping). Diss. cand. med. sci. Saint-Petersburg; 2013.]
33. Ослопов ВН, Ослопова ЮВ, Борисов ДВ. Кардиальный синдром X. Патфизиологические механизмы развития и возможность его скрининговой верификации путем изучения активности Na⁺-Li⁺ противотранспорта в мембране эритроцита. *Казанский медицинский журнал*. 2013;(3):355-61. [Osloпов VN, Osloпова YuV, Borisov DV. Cardiac syndrome X. Pathophysiological mechanisms of development and the possibility of screening verification by examining the activity of Na⁺-Li⁺ counter transport in erythrocyte membrane. *Kazanskii meditsinskii zhurnal*. 2013;(3):355-61. (In Russ.).]
34. Житкова ЮВ. Уровень пролактина у больных с вегетативными кризами. Дисс. канд. мед. наук. Казань; 2005. [Zhitkova YuV. Prolactin levels in patients with vegetative crises. Diss. cand. med. sci. Kazan'; 2005.]
35. Гизятуллова РИ, Садыкова АР, Шамкина АР, Ослопов ВН. Оценка сердечно-сосудистого риска у женщин климактерического периода с артериальной гипертензией в квартилях скорости натрий-литиевого противотранспорта в мембране эритроцита. *Практическая медицина*. 2011;(4):67-71. [Gizyatullova RI, Sadykova AR, Shamkina AR, Osloпов VN. Assessment of cardiovascular risk in menopause women with arterial hypertension in quartiles of speed of the sodium-lithium counter transport in erythrocyte membrane. *Prakticheskaya meditsina*. 2011;(4):67-71. (In Russ.).]
36. Хазаова ЕВ, Булашова ОВ, Ослопов ВН и др. Вариабельность гена ангиотензиногена у больных с хронической сердечной недостаточностью с различной скоростью Na⁺-Li⁺ противотранспорта. *Практическая медицина*. 2013;(3):63-7. [Khazova EV, Bulashova OV, Osloпов VN, et al. Variability of angiotensinogen gene in patients with chronic heart failure with different rates of Na⁺-Li⁺ counter transport. *Prakticheskaya meditsina*. 2013;(3):63-7. (In Russ.).]
37. Хасанов НР, Хан МБ, Ослопов ВН. Дислипидемия и риск сердечно-сосудистых осложнений у больных гипертонической болезнью с различной скоростью трансмембранного ионотранспорта. *Практическая медицина*. 2011;(4):46-8. [Khasanov NR, Khan MB, Osloпов VN. Dyslipidemia and the risk of cardiovascular complications in hypertensive patients with different rate of transmembrane iontransport. *Prakticheskaya meditsina*. 2011;(4):46-8. (In Russ.).]
38. Хасанов НР, Хасанова ДР, Мухутдинова ЭМ и др. Генотипы, ассоциированные с различной скоростью Na⁺-Li⁺ противотранспорта в мембране эритроцита. *Казанский медицинский журнал*. 2010;(1):7-11. [Khasanov NR, Khasanova DR, Mukhutdinova EM, et al. The genotypes associated with different rates of Na⁺-Li⁺ counter transport in erythrocyte membrane. *Kazanskii meditsinskii zhurnal*. 2010;(1):7-11. (In Russ.).]
39. Ослопов ВН, Хасанов НР. Эффективность гипотензивной терапии у больных гипертонической болезнью с различной скоростью трансмембранного ионного транспорта. *Казанский медицинский журнал*. 2010;(4):455-9. [Osloпов VN, Khasanov NR. The effectiveness of antihypertensive therapy in patients with essential hypertension with different rates of transmembrane ion transport. *Kazanskii meditsinskii zhurnal*. 2010;(4):455-9. (In Russ.).]
40. Хасанов НР, Хан МБ, Ослопов ВН. Особенности липидного профиля плазмы крови у больных гипертонической болезнью с различной скоростью Na⁺-Li⁺ противотранспорта в мембране эритроцита. *Казанский медицинский журнал*. 2011;(2):158-60. [Khasanov NR, Khan MB, Osloпов VN. Features of the lipid profile of blood plasma in hypertensive patients with different rate of Na⁺-Li⁺ counter transport in erythrocyte membrane. *Kazanskii meditsinskii zhurnal*. 2011;(2):158-60. (In Russ.).]
41. Мухутдинова ЭМ. Особенности течения острого периода ишемического инсульта у пациентов с различным уровнем трансмембранного ионотранспорта. Дисс. канд. мед. наук. Казань; 2011. [Mukhutdinova EM. Features of acute ischemic stroke patients with different levels of transmembrane iontransport. Diss. cand. med. sci. Kazan'; 2011.]

Поступила 25.08.2016

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.