

Житкова Ю.В.¹, Хасанова Д.Р.^{1,2}, Ослопов В.Н.³¹Межрегиональный клинико-диагностический центр, Казань, Россия; ²кафедра неврологии и нейрохирургии ФПК и ППС, ³кафедра пропедевтики внутренних болезней ФГОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия¹420101, Республика Татарстан, Казань, ул. Карбышева, 12а; ^{2,3}420012, Республика Татарстан, Казань, ул. Бутлерова, 49

Мембранные характеристики и сосудистые когнитивные нарушения

Цель – изучение клинической феноменологии сосудистых когнитивных нарушений (СКН) у лиц с различной скоростью пассивного трансмембранного ионотранспорта.

Пациенты и методы. У 372 пациентов с различными клиническими вариантами умеренных СКН оценивали когнитивные функции через 1 год, 5 и 10 лет наблюдения. Методом квантильного анализа пациенты были сгруппированы в квартили по диапазонам скорости пассивного трансмембранного ионотранспорта, отражающего генетически детерминированные свойства клеточных мембран и определяемого методом исследования $\text{Na}^+ - \text{Li}^+$ противотранспорта ($\text{Na}^+ - \text{Li}^+$ countertransport, NLC) в мембране эритроцита.

Результаты. Исходно монофункциональный неамнестический тип обнаружен у 11,0% пациентов, монофункциональный амнестический – у 16,1%, мультифункциональный неамнестический – у 34,9%, мультифункциональный амнестический – у 37,9%. При этом у пациентов с высокой скоростью NLC количество амнестических СКН статистически преобладало: 77,1% пациентов, отнесенных к IV квартилю. Через 1 год и 5 лет наблюдения отмечено нарастание количества пациентов с тяжелыми когнитивными нарушениями, достигающими степени деменции (33,2% всех обследованных через 1 год). У пациентов с высокой скоростью NLC достоверно преобладало не только общее количество деменций (86,7% пациентов в IV квартиле; $p < 0,001$), но и более неблагоприятный смешанный (дисрегуляторный + альцгеймеровский) вариант деменции (74,7% пациентов в IV квартиле; $p < 0,001$). У пациентов с низкой и умеренной скоростью NLC чаще выявлялся дисрегуляторный тип деменции. 70% всех деменций сформировалось из мультифункционального амнестического варианта умеренных когнитивных нарушений (УКН). Наблюдалась трансформация различных вариантов УКН в прогностически неблагоприятный мультифункциональный амнестический тип УКН. При исследовании через 10 лет отмечены те же тенденции.

Заключение. Показана ассоциация скорости NLC с профилем СКН, что делает данный показатель перспективным для прогнозирования характера течения СКН на ранней стадии заболевания и выбора лечебной тактики.

Ключевые слова: сосудистые когнитивные нарушения; пассивный трансмембранный ионотранспорт.

Контакты: Юлия Владимировна Житкова; zhitkova@mail.ru

Для ссылки: Житкова ЮВ, Хасанова ДР, Ослопов ВН. Мембранные характеристики и сосудистые когнитивные нарушения. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(4):10–16.

Membrane characteristics and vascular cognitive impairment

Zhitkova Yu.V.¹, Khasanova D.R.^{1,2}, Oslopov V.N.³¹Interregional Clinical and Diagnostic Center, Kazan, Russia; ²Department of Neurology and Neurosurgery, Faculty for Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan, Russia; ³Department of Internal Propedeutics, Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan, Russia¹12a, Karbyshev St., Kazan 420101, Republic of Tatarstan; ^{2,3}49, Butlerov St., Kazan 420012, Republic of Tatarstan

Objective: to study the clinical phenomenology of vascular cognitive impairment (VCI) in individuals with different rates of passive transmembrane ion transport.

Patients and methods. Cognitive functions were evaluated in 372 patients with different clinical variants of moderate VCI after 1, 5, and 10 years of follow-up. Quantile analysis was used to group patients into quartiles according to the ranges in the rate of passive transmembrane ion transport reflecting the genetically determined properties of cell membranes and identified by the study of $\text{Na}^+ - \text{Li}^+$ countertransport (NLC) in the erythrocyte membrane.

Results. There was initially a monofunctional non-amnestic type in 11.0% of the patients, a monofunctional amnestic type in 16.1%, a multifunctional non-amnestic type in 34.9%, and a multifunctional amnestic type in 37.9%. At the same time, in the patients with high-speed NLC, the number of amnestic VCI types statistically dominated: 77.1% of the patients belonging to IV quartile. After 1 year and 5 years of follow-up, there was an increase in the number of patients with severe cognitive impairment, reaching the degree of dementia (33.2% of all the examinees following 1 year). The patients with high-speed NLC showed a significant predominance of not only the total number of dementias (86.7% of the patients in IV quartile; $p < 0.001$), but also a more unfavorable mixed (disregulatory + Alzheimer's disease) type of dementia (74.7% of the patients in IV quartile; $p < 0.001$). The dysregulatory type of dementia was more common in patients with low- and moderate-speed NLC. 70% of all dementias formed from the multifunctional amnestic type of mild cognitive impairment (MCI). Different types of MCI were observed to be transformed to the prognostically unfavorable multifunctional amnestic type of MCI. The study conducted 10 years later noted the same trends.

Conclusion. The NLC speed has been shown to be associated with the VCI profile, which makes this indicator promising for predicting the course of VCI in the early stage of the disease and for choosing a treatment policy.

Keywords: vascular cognitive disorders; passive transmembrane ion transport.

Contact: Yulia Vladimirovna Zhitkova; zhitkova@mail.ru

For reference: Zhitkova YuV, Khasanova DR, Osloпов VN. Membrane characteristics and vascular cognitive impairment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2017;9(4):10–16.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-4-10-16>

Когнитивные нарушения (КН) – наиболее прогностически неблагоприятный синдром, наблюдаемый при цереброваскулярном заболевании (ЦВЗ). На ранних стадиях появляются умеренные КН (УКН), которые, как правило, постепенно трансформируются в деменцию, инвалидизирующую пациентов. Долгие годы в отечественной медицине наблюдалась гипердиагностика сосудистых КН (СКН), при этом редко выявлялись дегенеративные заболевания, проявляющиеся КН [1, 2]. В последнее время получила признание теория смешанной деменции. Имеются четкие критерии, позволяющие дифференцировать СКН от болезни Альцгеймера (БА) в максимально ранние сроки [3], однако сделать это бывает непросто. Присоединение к ЦВЗ альцгеймеровской патологии в значительной мере отягощает прогноз и чаще встречается у пожилых пациентов [4]. Но даже у пожилых больных с ЦВЗ могут наблюдаться существенные различия в нейропсихологическом профиле когнитивного дефекта, темпах его прогрессирования, сочетании с другими неврологическими симптомами. По-видимому, возраст и наличие фоновой сосудистой церебральной патологии являются мощными, но не единственными факторами риска манифестации нейродегенеративного процесса. В то же время хорошо известно значение ранней диагностики природы КН для выбора правильной терапевтической стратегии и определения прогноза заболевания. Множество исследований последних лет посвящено поиску клинических, лабораторных и инструментальных маркеров, позволяющих провести нозологическую диагностику когнитивного дефекта как можно раньше [5–7]. Тем не менее продолжается поиск удобных для широкого практического применения (недорогих, малоинвазивных) предикторов формирования различных клинических вариантов СКН.

Самой успешной гипотезой патологического старения и развития БА является теория структурно-функциональной патологии митохондрий [8]. Согласно этой гипотезе возрастные изменения в сигнальных путях митохондрий приводят к деполяризации клеточных мембран и нарушению кальциевого сигналинга. Неэффективная динамика кальция дезорганизует высвобождение нейротрансмиттеров, что в свою очередь вызывает нейротрансмиттерный дисбаланс, энергетический дефицит клетки и окислительный стресс, активацию каскада образования бета-амилоида, синаптическую потерю и апоптоз. Однако механизмы, определяющие инициацию нейродегенерации, остаются неизученными и, вероятно, носят мультимодальный характер. В связи с этим представляет интерес изучение генетически детерминированных ионотранспортных характеристик клеточных мембран.

Структурно-функциональное состояние клеточной мембраны затрагивает такие фундаментальные характеристики, как транспорт одновалентных ионов и связанный с этим процесс генерации и передачи возбуждения, обусловленного модификацией метаболизма кальция [9]. В многочисленных экспериментах установлено, что скорость пассивного транспорта ионов через клеточную мембрану является

постоянной величиной и касается всех типов (возбудимого и невозбудимого) клеток индивида [9]. В настоящее время накоплено множество данных о связи структурно-функциональной патологии мембран клеток возбудимого и невозбудимого типов с различными заболеваниями. В частности, установлена связь высоких скоростей пассивного трансмембранного ионотранспорта с развитием первичной артериальной гипертензии (АГ), нарушением липидного обмена и атеросклероза, выраженностью ишемического повреждения при инсульте, а также с реакцией на лечение гипотензивными препаратами [10–12]. Принимая во внимание указанную выше митохондриальную гипотезу, интересно изучить значение мембранных характеристик в развитии СКН.

Цель исследования – анализ клинической феноменологии СКН у лиц с различной скоростью пассивного трансмембранного ионотранспорта.

Пациенты и методы. В исследование включено 372 пациента (228 мужчин и 144 женщины; средний возраст – $73,0 \pm 6,2$ года) с ЦВЗ и синдромом УКН, диагностированным при нейропсихологическом обследовании и на основании критериев NIA–AA (National Institute on Aging and Alzheimer's Association criteria) [13]. Для изучения когнитивной сферы использовали краткую шкалу оценки психического статуса (КШОПС), тест на выявление лобной дисфункции (ЛД), тест на запоминание 16 слов (Free and Cued Selective Reminding Test Immediate Recall, FCSRT-IR), тест рисования часов (ТРЧ), таблицы Шульце. Функциональные возможности пациентов оценивали с помощью шкалы повседневной активности М. Lawton и Е. Brody (1969) с привлечением информанта (родственник или лицо, хорошо знающее пациента).

ЦВЗ диагностировали на основании наличия текущего сосудистого заболевания с убедительной клинической картиной (АГ, атеросклероз) давностью не менее 5 лет, а также на основании имеющегося множественного сосудистого повреждения вещества мозга, выявляемого при нейровизуализации. Для определения структурных изменений вещества мозга всем пациентам проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга (1,5 Тл) с применением режимов T1, T2, FLAIR, DWI и ангиорежима. Изменения белого вещества оценивали с помощью визуальных шкал Fazekas и ARWMC (Age-Related White Matter Changes) [14, 15]. Атеросклеротическое поражение сосудов головного мозга выявляли на основании данных экстракраниального и транскраниального дуплексного сканирования.

У всех пациентов была исследована скорость пассивного трансмембранного ионотранспорта с помощью метода М. Canessa и соавт. [16], заключающегося в определении скорости пассивного натрий-литиевого противотранспорта ($\text{Na}^+ - \text{Li}^+$ countertransport, NLC) в мембране эритроцита. В данном случае эритроцит является легко доступным для исследования объектом, при этом простота метода позволяет изучать функциональные свойства плазматической мембраны без помех, накладываемых внутриклеточными органеллами и сократительной активностью клеток. Для изуче-

Таблица 1. Распределение пациентов на квартили по скорости NCL в соответствии с типом УКН на этапе включения в исследование, n (%)

| Тип УКН | NCL | | | | Всего |
|-----------------------|------------|-------------|--------------|-------------|------------|
| | I квартиль | II квартиль | III квартиль | IV квартиль | |
| Монофункциональный: | | | | | |
| неамнестический | 20 (27,0) | 20 (18,2) | 1 (1,0) | 0 (0) | 41 (11) |
| амнестический | 15 (20,3) | 21 (19,1) | 18 (17,1) | 6 (7,2) | 60 (16,1) |
| Мультифункциональный: | | | | | |
| неамнестический | 26 (35,1) | 50 (45,5) | 41 (39,0) | 13 (15,7) | 130 (34,9) |
| амнестический | 13 (17,6) | 19 (17,3) | 45 (42,9) | 64 (77,1) | 141 (37,9) |
| Итого | 74 (100) | 110 (100) | 105 (100) | 83 (100) | 372 (100) |

ния обмена одновалентных катионов Na^+/Na^+ натрий в среде инкубации замещался на литий, а активный транспорт с участием Na^+ , K^+ -АТФ-азы ингибировался убаином. О скорости Na^+-Li^+ -обмена судили по кинетике выхода лития из клетки. По данным ранее проведенных исследований, оптимальным оказалось изучение различных заболеваний и признаков в ассоциации с диапазонами скорости NCL в квартилях с использованием метода квантильного анализа. В популяционных исследованиях определены диапазоны скорости NCL для мужчин и женщин (мужчины: I квартиль 0–206 клеток/ч; II квартиль 207–276 клеток/ч; III квартиль 277–347 клеток/ч; IV квартиль 348–660 клеток/ч; женщины: I квартиль 0–165 клеток/ч; II квартиль 166–208 клеток/ч; III квартиль 209–267 клеток/ч; IV квартиль 268–361 клеток/ч) [17].

Пациенты имели следующие факторы риска ЦВЗ: 46% – АГ (из них 25% – некорригированную и 75% – корригированную), 36% – АГ и атеросклероз брахиоцефальных артерий, 18% – атеросклероз брахиоцефальных артерий без АГ. У пациентов со стенозирующим атеросклерозом стеноз не достигал степени гемодинамической значимости.

Не включали в исследование пациентов моложе 65 и старше 80 лет, а также с сахарным диабетом и клинически значимой депрессией, имеющих ≥ 7 баллов по шкале Гамильтона.

Всех пациентов наблюдали в течение 10 лет. Когнитивный статус оценивали исходно, через 1 год, 5 и 10 лет. Деменцию диагностировали на основании общепринятых критериев, прежде всего по возникшей необходимости в посторонней помощи, негативному влиянию КН на повседневную и профессиональную активность, сложные виды деятельности.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программ SPSS (v.18.0). Применяли критерий χ^2 и точный критерий Фишера (для таблиц 2×2). Отличия полагали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Оценка нейропсихологического профиля УКН, проведенная на этапе включения в исследование, выявила следующие их клинические варианты, представленные в табл. 1. В целом преобладали мультифункциональные варианты УКН, затрагивающие различные когнитивные домены. При этом количество пациентов, у которых исходно имелся гиппокампальный амнестический дефект, и пациентов, у которых когнитивный дефект был преимущественно дизрегуляторным неамнестическим, достоверно не

различалось ($p > 0,05$). Однако сравнительная оценка по клинической феноменологии после разделения пациентов на квартили в зависимости от скорости NCL оказалась различной. Значительное преобладание количества пациентов с мультифункциональным амнестическим типом УКН отмечено в IV квартиле (77,1% пациентов, отнесенных к этому квартилю; см. табл. 1). В III квартиле пациенты с мультифункциональным неамнестическим и мультифункциональным амнестическим типами УКН распределились равномерно – 39,0 и 42,9%. У пациентов с низкой скоростью NCL, отнесенных к I и II квартилям, преобладал мультифункциональный неамнестический вариант УКН – соответственно 35,1 и 45,5% (см. табл. 1).

Через 1 год наблюдения деменция развилась у 33,2% всех пациентов. По клинической феноменологии отмечено преобладание смешанного (дизрегуляторный + амнестический) клинического варианта деменций (24,9% всех обследованных) над только дизрегуляторным вариантом (8,4% всех обследованных; $p < 0,001$; табл. 2). При этом 70% деменций (86 больных) сформировалось из амнестических вариантов УКН (преимущественно мультифункциональный амнестический тип УКН) и 30% (37 пациентов) из неамнестического варианта УКН. В то же время за 1 год наблюдения у 54 пациентов с неамнестическим профилем УКН (22% пациентов с УКН) и у 32 пациентов с монофункциональным амнестическим клиническим профилем УКН (13% пациентов с УКН) произошла трансформация УКН в мультифункциональный амнестический вариант. Поэтому через 1 год общее количество пациентов с мультифункциональным амнестическим вариантом УКН существенно не уменьшилось (см. табл. 2).

Оценка клинической феноменологии КН при поквартильном разделении пациентов в зависимости от скорости NCL показала, что больше всего пациентов с деменцией зарегистрировано в IV квартиле – 86,7% ($p_{IV-I} < 0,001$, $p_{IV-II} < 0,001$, $p_{IV-III} < 0,001$), в III квартиле их было 35,2% ($p_{III-I} < 0,001$, $p_{III-II} < 0,001$). Среди пациентов, отнесенных к I квартилю, страдали деменцией 10,8%, среди отнесенных ко II квартилю – 5,6% ($p_{I-II} = 0,089$). При этом в IV и III квартилях количество пациентов со смешанным вариантом деменций составило 74,7% ($p_{IV-I} < 0,001$, $p_{IV-II} < 0,001$, $p_{IV-III} < 0,001$) и 20,0% ($p_{III-I} = 0,030$, $p_{III-II} < 0,001$) от количества всех пациентов внутри соответствующего квартиля против 8,1% и 2,8% в I и II квартилях соответственно ($p_{I-II} = 0,107$; см. табл. 2).

Через 5 лет в исследовании осталось 262 пациента (110 выбыли по разным причинам). Общее количество деменций в группе к этому периоду наблюдения возросло до

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И МЕТОДИКИ

Таблица 2. Распределение пациентов на квартили по скорости NCL в соответствии с типом КН через 1 год наблюдения, n (%)

| Тип КН | NLC | | | | Всего |
|---------------------------|------------|-------------|--------------|-------------|------------|
| | I квартиль | II квартиль | III квартиль | IV квартиль | |
| Монофункциональные УКН: | | | | | |
| неамнестические | 9 (12,2) | 12 (11,1) | 0 (0) | 0 (0) | 21 (5,7) |
| амнестические | 7 (9,5) | 11 (10,2) | 4 (3,8) | 0 (0) | 22 (5,9) |
| Мультифункциональные УКН: | | | | | |
| неамнестические | 20 (27,0) | 42 (38,9) | 41 (3,8) | 0 (0) | 66 (17,8) |
| амнестические | 30 (40,5) | 37 (34,3) | 60 (57,1) | 11 (13,3) | 138 (37,3) |
| Деменция: | | | | | |
| дизрегуляторная | 2 (2,7) | 3 (2,8) | 16 (15,2) | 10 (12,0) | 31 (8,4) |
| смешанная | 6 (8,1) | 3 (2,8) | 21 (20,0) | 62 (74,7) | 92 (24,9) |
| Итого | 74 (100) | 108 (100) | 105 (100) | 83 (100) | 370 (100) |

Таблица 3. Распределение пациентов на квартили по тяжести КН через 5 лет наблюдения, n (%)

| Тип КН | NLC | | | | Всего |
|----------|------------|-------------|--------------|-------------|------------|
| | I квартиль | II квартиль | III квартиль | IV квартиль | |
| УКН | 25 (37,9) | 65 (62,5) | 6 (8,2) | 0 (0) | 96 (36,6) |
| Деменция | 41 (62,1) | 39 (37,5) | 67 (91,8) | 19 (100) | 166 (63,4) |
| Итого | 66 (100) | 104 (100) | 73 (100) | 19 (100) | 262 (100) |

Таблица 4. Распределение пациентов на квартили по скорости NCL в соответствии с типом КН через 5 лет наблюдения, n (%)

| Тип КН | NLC | | | | Всего |
|---------------------------|------------|-------------|--------------|-------------|------------|
| | I квартиль | II квартиль | III квартиль | IV квартиль | |
| Монофункциональные УКН: | | | | | |
| неамнестические | 3 (4,5) | 3 (2,9) | 0 (0) | 0 (0) | 6 (2,3) |
| амнестические | 3 (4,5) | 1 (1,0) | 0 (0) | 0 (0) | 4 (1,5) |
| Мультифункциональные УКН: | | | | | |
| неамнестические | 13 (19,7) | 29 (27,9) | 0 (0) | 0 (0) | 42 (16,0) |
| амнестические | 6 (9,1) | 32 (30,8) | 6 (8,2) | 0 (0) | 44 (16,8) |
| Деменция: | | | | | |
| дизрегуляторная | 10 (15,2) | 18 (17,3) | 3 (4,1) | 0 (0) | 31 (11,8) |
| смешанная | 31 (47,0) | 21 (20,2) | 64 (87,7) | 19 (100) | 135 (51,5) |
| Итого | 66 (100) | 104 (100) | 73 (100) | 19 (100) | 262 (100) |

63,5% (табл. 3). Разделение деменций по клинической феноменологии по-прежнему выявило преобладание смешанных деменций над дизрегуляторными расстройствами (51,5 и 11,8% всех обследованных соответственно; $p < 0,001$). Распределение пациентов на квартили в зависимости от скорости NLC вновь показало связь тяжелых КН с высоким диапазоном скорости пассивного трансмембранного ионотранспорта. Общее количество деменций (без учета нейропсихологического профиля) составило в IV квартиле 100% ($p_{IV-I}=0,002$, $p_{IV-II}<0,001$, $p_{IV-III}=0,200$), в III – 91,8% ($p_{III-I}<0,001$, $p_{III-II}<0,001$). При этом во II квартиле количество пациентов с деменцией достигало 37,5%, в I квартиле – 62,1% ($p_{I-II}=0,002$; см. табл. 3). Анализ клинических вариантов деменций показал, что в III и IV квартилях смешанный вариант деменций встречался достоверно чаще, чем I и II квартилях: 100% в IV квартиле ($p_{IV-I}<0,001$, $p_{IV-II}<0,001$,

$p_{IV-III}=0,111$) и 87,7% в III квартиле ($p_{III-I}<0,001$, $p_{III-II}<0,001$) по сравнению с 47,0% в I квартиле и 20,2% во II квартиле ($p_{I-II}<0,001$; табл. 4).

Через 10 лет наблюдения статистически достоверных различий между показателями в группах пациентов не выявлено ввиду малочисленности некоторых групп (к этому моменту из исследования выбыло уже 276 пациентов). Тем не менее, согласно полученным данным, сохранились прослеживавшиеся ранее тенденции к преобладанию общего количества деменций в IV и III квартилях – соответственно 100% ($p_{IV-I}=0,182$, $p_{IV-II}=0,156$, $p_{IV-III}=0,504$) и 80% ($p_{III-I}=0,206$, $p_{III-II}=0,068$) пациентов при 57,1 и 48,2% пациентов в I и II квартилях ($p_{I-II}=0,444$; табл. 5). Как и при предыдущих обследованиях, количество смешанных деменций преобладало в IV и III квартилях – соответственно 100% ($p_{IV-I}=0,105$, $p_{IV-II}=0,018$, $p_{IV-III}=0,392$) и 70% ($p_{III-I}=0,104$, $p_{III-II}=0,004$) па-

Таблица 5. Распределение пациентов на квартили по тяжести КН через 10 лет наблюдения, n (%)

| Тип КН | NLC | | | | Всего |
|----------|------------|-------------|--------------|-------------|-----------|
| | I квартиль | II квартиль | III квартиль | IV квартиль | |
| УКН | 12 (42,9) | 29 (52,8) | 2 (20,0) | 0 (0) | 43 (44,8) |
| Деменция | 16 (57,1) | 27 (48,2) | 8 (80,0) | 2 (100) | 53 (55,2) |
| Итого | 28 (100) | 56 (100) | 10 (100) | 2 (100) | 96 (100) |

Таблица 6. Распределение пациентов на квартили по скорости NCL в соответствии с типом КН через 10 лет наблюдения, n (%)

| Тип КН | NLC | | | | Всего |
|---------------------------|------------|-------------|--------------|-------------|-----------|
| | I квартиль | II квартиль | III квартиль | IV квартиль | |
| Монофункциональные УКН: | | | | | |
| неамнестические | 2 (7,1) | 3 (5,4) | 0 (0) | 0 (0) | 5 (5,2) |
| амнестические | 1 (3,6) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (1,0) |
| Мультифункциональные УКН: | | | | | |
| неамнестические | 6 (21,4) | 13 (23,2) | 0 (0) | 0 (0) | 19 (19,8) |
| амнестические | 3 (10,7) | 13 (23,2) | 2 (20,0) | 0 (0) | 18 (18,8) |
| Деменция: | | | | | |
| дизрегуляторная | 5 (17,9) | 14 (25,0) | 1 (10,0) | 0 (0) | 20 (20,8) |
| смешанная | 11 (39,3) | 13 (23,2) | 7 (70,0) | 2 (100) | 33 (34,4) |
| Итого | 28 (100) | 56 (100) | 10 (100) | 2 (100) | 96 (100) |

циентов по сравнению с I и II квартилями – 39,3 и 23,2% ($p_{1-11}=0,127$) пациентов (табл. 6).

Обсуждение. Проведенное исследование продемонстрировало неоднородность и изменчивость во времени клинической феноменологии СКН. По данным литературы, наиболее неблагоприятным в плане быстрого перерождения в деменцию считается мультифункциональный амнестический тип УКН (10–15% в течение 1 года) [18, 19]. Однако не всегда УКН носят прогрессирующий характер. В последние годы много внимания уделяется поиску биомаркеров, обнаружение которых могло бы помочь прогнозированию риска когнитивного снижения у здоровых пожилых людей или ранней диагностике заболевания. Самыми перспективными в этом отношении считаются исследование уровня бета-амилоида и тау-белка в мозге и цереброспинальной жидкости, активности различных метаболитов, в частности глюкозы, в различных регионах мозга, а также локализации и степени атрофии вещества на МРТ и генотипирование. Тем не менее функциональное значение этих биомаркеров относительно. Например, отложение бета-амилоида в мозге может отмечаться и у здоровых пожилых пациентов (без нарушения когнитивных функций при проспективном наблюдении) [20, 21]. Дифференциально-диагностическое значение определения уровня бета-амилоида также ограничено, поскольку его агрегация в мозге часто обнаруживается и при других нейродегенерациях, например при деменции с тельцами Леви [21, 22]. Наибольшую диагностическую ценность представляет выявление нарушенного метаболизма тау-протеина, которое в большей степени коррелирует с изменениями в различных когнитивных сферах [21, 22]. Изучение генетических полиморфизмов при спорадической форме БА, на которую приходится 95% всех случаев этого заболевания, в ассоциации с прогрессиру-

нием КН показало, что определения отдельных связанных с БА генетических локусов бывает недостаточно. Информативной является только полигенная оценка риска совместных эффектов нескольких установленных ранее генетических вариантов с учетом расовой принадлежности [23–25]. Безусловно, исследование биомаркеров является очень затратным с экономической и методологической точки зрения, поэтому даже в странах с высоким уровнем дохода оно применяется только в исследовательских проектах.

Присоединение сосудистого фактора, как известно, способствует развитию нейродегенеративного процесса. Однако аномальные сигналы белого вещества, связанные с цереброваскулярной дисфункцией, часто являются случайной находкой при МРТ у здоровых пожилых людей. Недавнее исследование продемонстрировало, что большее влияние на когнитивные функции у пожилых оказывает глубина сосудистого повреждения конкретных регионов мозга, а не общий объем сосудистого поражения [26]. По-видимому, адекватная прогностическая оценка когнитивного снижения при ЦВЗ может строиться только на совокупном изучении различных факторов риска, учитывающем множественный патогенетический механизм СКН. Все это стимулирует поиск новых предикторов клинического течения СКН, улучшающих качество диагностики и эффективность лечения, доступных для использования в повседневной практике.

В нашем исследовании изучена клиническая феноменология СКН у пациентов с различной скоростью пассивного трансмембранного ионотранспорта. Долгосрочное наблюдение за состоянием когнитивных функций у пожилых пациентов с ЦВЗ продемонстрировало ассоциацию различных клинических вариантов СКН, а также темпов трансформации УКН в деменцию с генетически детерминированными

ми мембранными характеристиками, определяемыми с помощью исследования скорости NLC в мембране эритроцита. При исходно сопоставимом количестве пациентов с амнестическим и неамнестическим типами УКН в группе потенциально «злокачественный» мультифункциональный амнестический тип УКН достоверно преобладал у пациентов с высокой скоростью пассивного трансмембранного ионотранспорта (см. табл. 1). В дальнейшем среди формирующихся при динамическом наблюдении за пациентами тяжелых КН преобладали смешанные формы, включающие нарушения исполнительных функций, а также выраженные операциональные нарушения с первичным страданием памяти, что, вероятно, свидетельствует о прогрессировании нейродегенеративного процесса. При этом у пациентов с высокой скоростью пассивного трансмембранного ионотранспорта, отнесенных к IV и III квартилям, процент деменций уже через 1 год наблюдения был значимо выше, чем у пациентов с низкой и умеренной скоростью NLC (см. табл. 2).

Динамическое наблюдение через 5 и 10 лет подтвердило отмеченные ранее тенденции (см. табл. 3–6). Получен-

ные данные характеризуют высокую скорость пассивного трансмембранного ионотранспорта как наиболее дезадаптивную, ассоциирующуюся с большим процентом трансформации УКН в деменцию с преобладанием клинических вариантов, характерных для нейродегенеративного процесса. Наиболее благоприятное клиническое течение СКН чаще наблюдалось у пациентов с умеренной скоростью пассивного трансмембранного ионотранспорта, отнесенных по NLC ко II квартилю, что также согласуется с данными литературы [10–12]. С учетом полученных нами результатов можно предположить, что высокая скорость пассивного трансмембранного ионотранспорта под влиянием ЦВЗ способствует изменению работы активного Na⁺, K⁺-насоса, проницаемости клеточных мембран и нейронального транспорта в целом, создавая предпосылки для реализации клинических проявлений нейродегенеративного процесса у пожилых пациентов.

Таким образом, скорость пассивного трансмембранного ионотранспорта может быть одним из факторов, позволяющих прогнозировать течение СКН и выбор лечебной тактики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Парфенов ВА, Неверовский ДВ. Ведение пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией в амбулаторной практике. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;7(1):37–42. [Parfenov VA, Neverovskii DV. Outpatient management of patients with dyscirculatory encephalopathy. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2015;7(1):37-42. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2015-1-43-48
2. Парфенов ВА. Дисциркуляторная энцефалопатия: дифференциальный диагноз и лечение. Клиницист. 2008;(1):38–44. [Parfenov VA. Dyscirculatory encephalopathy: differential diagnosis and treatment. *Klinitsist*. 2008;(1):38-44. (In Russ.)].
3. Парфенов ВА, Захаров ВВ, Преображенская ИС. Когнитивные расстройства. Москва: РЕМЕДИУМ; 2014. 187 с. [Parfenov VA, Zakharov VV, Preobrazhenskaya IS. *Kognitivnyye rasstroistva* [Cognitive impairments]. Moscow: REMEDIUM; 2014. 187 p.]
4. Korczyn AD. Mixed dementia – the most common cause of dementia. *Ann N Y Acad Sci*. 2002 Nov;977:129–34.
5. Емелин АЮ. Когнитивные нарушения при цереброваскулярной болезни (патогенез, клиника, дифференциальная диагностика). Автореф. дисс. докт. мед. наук. Санкт-Петербург; 2016. 37 с. [Emelin AYU. Cognitive disorders in cerebrovascular disease (pathogenesis, clinic, differential diagnosis). Autoref. diss. doct. med. sci. Saint-Petersburg; 2016. 37 p.]
6. Лобзин ВЮ. Сосудисто-нейродегенеративные когнитивные нарушения (патогенез, клинические проявления, ранняя и дифференциальная диагностика). Автореф. дисс. докт. мед. наук. Санкт-Петербург; 2012. 44 с. [Lobzin VYu. Vascular-neurodegenerative cognitive disorders (pathogenesis, clinical manifestations, early and differential diagnosis). Autoref. diss. doct. med. sci. Saint-Petersburg; 2012. 44 p.]
7. Кулеш АА. Клинико-патогенетическая характеристика и прогнозирование исхода когнитивных нарушений при ишемическом инсульте в контексте взаимодействия процессов нейровоспаления, нейродегенерации, нейропротекции, макро- и микроструктурных церебральных факторов. Автореф. дисс. докт. мед. наук. Пермь; 2017. 50 с. [Kulesh AA. Clinical and pathogenetic characteristics and prediction of outcome of cognitive impairment in ischemic stroke in the context of interaction of the processes of neuroinflammation, neurodegeneration, neuroprotection, macro- and microstructural cerebral factors. Autoref. diss. doct. med. sci. Perm'; 2017. 50 p.]
8. Stefanova NA, Muraleva NA, Maksimova KY, et al. An antioxidant specifically targeting mitochondria delays progression of Alzheimer's disease-like pathology. *Aging (Albany NY)*. 2016 Oct 6;8(11):2713–2733. doi: 10.18632/aging.101054.
9. Постнов ЮВ, Орлов СН. Первичная гипертензия как патология клеточных мембран. Москва; 1987. 190 с. [Postnov YuV, Orlov SN. *Pervichnaya gipertenziya kak patologiya kletochnykh membrane* [Primary hypertension as a pathology of cell membranes]. Moscow; 1987. 190 p.]
10. Быллах ХМ, Хасанов НР, Ослопов ВН и др. Ионотранспортная функция клеточных мембран и показатели липидного профиля у больных гипертонической болезнью и здоровых лиц. Практическая медицина. 2013;(1-4):113–6. [Billakh KhM, Khasanov NR, Oslopov VN, et al. Iontransport function of cell membranes and lipid profile in hypertensive patients and healthy individuals. *Prakticheskaya meditsina*. 2013;(1-4):113-6. (In Russ.)].
11. Мухутдинова ЭМ. Особенности течения острого периода ишемического инсульта у пациентов с различным уровнем трансмембранного ионотранспорта. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Казань; 2011. 20 с. [Mukhutdinova EM. Features of acute ischemic stroke patients with different levels of transmembrane iontransport. Autoref. diss. cand. med. sci. Kazan'; 2011. 20 p.]
12. Хасанов НР. Генетические аспекты гипертонической болезни и подходов к антигипертензивной терапии. Автореф. дисс. докт. мед. наук. Казань; 2012. 41 с. [Khasanov NR. Geneticheskie aspekty gipertonicheskoi bolezni i podkhodov k antigipertenzivnoi terapii. Autoref. diss. doct. med. sci. Kazan'; 2012. 41 p.]
13. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011 May;7(3):270–9. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.008. Epub 2011 Apr 21.
14. Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, et al. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol*. 1987 Aug;149(2):351–6.
15. Wahlund LO, Barkhof F, Fazekas F, et al. A New Rating Scale for Age-Related White Matter Changes Applicable to MRI and CT. *Stroke*. 2001 Jun;32(6):1318–22.8
16. 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.
17. Ослопов ВН. Значение мембранных нарушений в развитии гипертонической болезни. Автореф. дисс. докт. мед. наук. Казань; 1995. 78 с. [Oslopov VN *Znachenie membrannykh narushenii v razvitiit gipertonicheskoi*

- bolezni*. Autoref. diss. doct. med. sci. Kazan'; 1995. 78 p.]
18. Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, et al. Practice parameter. Early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2001 May 8;56(9): 1133-42.
19. Ritchie K, Artero S, Touchon J. Classification criteria for mild cognitive impairment: a population-based validation study. *Neurology*. 2001 Jan 9;56(1):37-42.
20. Rayment D, Biju M, Zheng R, et al. Neuroimaging in dementia: an update for the general clinician. *Progress in Neurology and Psychiatry*. 2016 March/April 2016; (20)2: pp. 16-20. doi: 10.1002/pnp.420
21. Mattsson N, Lönnberg A, Boccardi M, et al. Clinical validity of cerebrospinal fluid Ab42, tau, and phospho-tau as biomarkers for Alzheimer's disease in the context of a structured 5-phase development framework. *Neurobiol Aging*. 2017 Apr;52:196-213. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2016.02.034.
22. Brier MR, Gordon B, Friedrichsen K, et al. Tau and A β imaging, CSF measures, and cognition in Alzheimer's disease. *Sci Transl Med*. 2016 May 11;8(338):338ra66. doi: 10.1126/scitranslmed.aaf2362.
23. Marden JR, Mayeda ER, Walter S, et al. Using an Alzheimer's Disease polygenic risk score to predict memory decline in black and white Americans over 14 years of follow-up. Running head: AD polygenic risk score predicting memory decline. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2016;30(3):195-202. doi: 10.1097/WAD.000000000000137.
24. Salazar C, Valdivia G, Ardiles AO, et al. Genetic variants associated with neurodegenerative Alzheimer disease in natural models. *Biol Res*. 2016 Feb 26;49:14. doi: 10.1186/s40659-016-0072-9.
25. Cauwenberghe CV, Broeckhoven CV, Sleegers K. The genetic landscape of Alzheimer disease: clinical implications and perspectives. *Genet Med*. 2016 May;18(5):421-30. doi: 10.1038/gim.2015.117. Epub 2015 Aug 27.
26. Lindemer ER, Greve DN, Fischl BR, et al. Regional staging of white matter signal abnormalities in aging and Alzheimer's disease. *Neuroimage Clin*. 2017 Jan 23;14:156-165. doi: 10.1016/j.nicl.2017.01.022. eCollection 2017.

Поступила 10.10.2017

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.