

Рогова И.В.¹, Фомин В.В.¹, Дамулин И.В.², Минакова Е.Г.³, Селиванова О.Ю.³, Петлева Ю.А.⁴

¹Кафедра внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии медико-профилактического факультета ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия; ²Кафедра нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия; ³Клиника нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева Университетской клинической больницы №3 ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия; ⁴ФГБУ «Поликлиника №1» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия ¹119435, Москва, ул. Б.Пироговская, 2, стр. 4; ²119435, Москва, ул. Россолимо, 11; ³119435, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 5; ⁴119002, Москва, пер. Сивцев Вражек, 26/28

Сосудистые когнитивные нарушения при хронической болезни почек

Цель исследования — изучение особенностей формирования когнитивных нарушений (КН), роли традиционных сердечно-сосудистых факторов риска и факторов, обусловленных почечной недостаточностью, у больных хронической болезнью почек (ХБП) I–IV стадии и оценка у них взаимосвязи КН с признаками ремоделирования сосудистой стенки.

Пациенты и методы. Обследован 51 пациент с ХБП в возрасте 53 ± 10 лет, из них 20 пациентов с ХБП I–II стадии: скорость клубочковой фильтрации (СКФ) ≥ 60 мл/мин/1,73 м², признаки поражения почек; 20 пациентов с ХБП III стадии: СКФ < 60 –30 мл/мин/1,73 м² и 11 пациентов с ХБП IV стадии: СКФ < 30 –15 мл/мин/1,73 м².

Результаты и обсуждение. Установлено, что у пациентов с ХБП III–IV стадии по сравнению с больными с I–II стадией чаще выявляются КН по показателям краткой шкалы оценки психического статуса ($p < 0,001$), теста «батарея лобной дисфункции» ($p = 0,001$) и теста на регуляторные функции ($p < 0,001$). Выраженность КН, по данным этих тестов, возрастала по мере увеличения стадии ХБП. ХБП III–IV стадий является независимым предиктором развития КН у лиц с додиализной стадией поражения почек. Выявлена связь КН с гипергомоцистеинемией, анемией, абдоминальным ожирением, гипертрофией миокарда левого желудочка и возрастом пациентов. Признаки атеросклеротического поражения общих сонных артерий и показатели артериальной ригидности также ассоциировались с частотой и выраженностью КН при ХБП.

Выявление КН у пациентов с ранними стадиями ХБП позволяет вовремя начать адекватную терапию, направленную, в частности, на улучшение церебрального кровообращения, устранение действия факторов риска и замедление сосудистого ремоделирования. Тактика ведения больных ХБП должна включать выявление и коррекцию сердечно-сосудистых факторов риска, а исследование состояния стенки общих сонных артерий с помощью дуплексного сканирования можно использовать в качестве неинвазивного метода оценки риска развития и прогрессирования КН в додиализных стадиях ХБП.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек; когнитивные нарушения; факторы риска.

Контакты: Игорь Владимирович Дамулин; damulin@mmascience.ru

Для ссылки: Рогова ИВ, Фомин ВВ, Дамулин ИВ. и др. Сосудистые когнитивные нарушения при хронической болезни почек. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;(1):11–18.

Vascular cognitive impairments in chronic kidney disease

Rogova I.V.¹, Fomin V.V.¹, Damulin I.V.², Minakova E.G.³, Selivanova O.Yu.³, Petleva Yu.A.⁴

¹Department of Internal, Occupational Diseases and Pulmonology, Faculty of Preventive Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ²Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, Faculty of Therapeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ³E.M. Tareev Clinic of Nephrology, Internal and Occupational Diseases, University Clinical Hospital Three, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ⁴Polyclinic One, Department for Presidential Affairs of the Russian Federation, Moscow, Russia ¹2, B. Pirogovskaya St., Build. 4, Moscow 119435; ²11, Rossolimo St., Moscow 119435; ³11, Rossolimo St., Build. 5, Moscow 119435; ⁴26/28, Sivtsev Vrazhek, Moscow 119002

Objective: to study the specific features of development of cognitive impairments (CIs), the role of traditional cardiovascular risk factors and renal failure-induced factors in patients with Stages I–IV chronic kidney disease (CKD) and to assess an association of CIs with the signs of vascular wall remodeling in them.

Patients and methods. Fifty-one patients aged 53 ± 10 years with CKD were examined. Among them, there were 20 patients with Stages I–II CKD: a glomerular filtration rate (GFR) of ≥ 60 ml/min/1.73 m², signs of renal lesion; 20 with Stages III CKD: a GFR of < 60 –30 ml/min/1.73 m², and 11 with Stages VI CKD: a GFR of < 30 –15 ml/min/1.73 m².

Results and discussion. CIs were more common in the patients with Stages III–IV than in those with Stages I–II, as shown by the scores of the mini-mental state examination ($p < 0.001$), the frontal assessment battery ($p = 0.001$), and the regulatory function test ($p < 0.001$). These tests showed that the magnitude of CIs increased with the higher stage of CKD. Stages III–IV CKD is an independent predictor of CIs in persons with predialysis-stage kidney lesion. CIs were found to be related to hyperhomocysteinemia, anemia, abdominal obesity, left ventricular hypertrophy, and patient age. The signs of atherosclerotic lesion of the common carotid arteries and the indicators of arterial stiffness were also associated with the incidence and magnitude of CIs in CKD.

The detection of CIs in patients with early CKD allows one to timely initiate adequate therapy aimed particularly at improving cerebral circulation, eliminating the impact of risk factors, and slowing down the vascular remodeling. The management tactics for patients with CKD must involve the identification and correction of cardiovascular risk factors, and duplex scanning of the wall of the common carotid arteries may be used as a noninvasive method to assess the risk of the development and progression of CIs in predialysis CKD.

Key words: chronic kidney disease; cognitive impairments; risk factors.

Contact: Igor Vladimirovich Damulin; damulin@mmascience.ru

For reference: Rogova IV, Fomin VV, Damulin IV, et al. Vascular cognitive impairments in chronic kidney disease. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015;(1):11–18.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-1-11-18>

Хроническая болезнь почек (ХБП) является глобальной проблемой и представляет интерес не только для нефрологов, но и для кардиологов, неврологов. Медицинское и социальное значение ХБП определяется ее растущей распространенностью в мире, прогрессирующим течением с развитием терминальной почечной недостаточности, а также высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти от них [1]. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний составляет около 58% всех причин смерти среди пациентов с додиализными стадиями ХБП [2].

Нарушения кровообращения отмечаются уже в ранних стадиях ХБП, а при снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин частота их драматически возрастает [3]. Ведущим звеном поражения сердечно-сосудистой системы при ХБП является ремоделирование сосудов — изменение их структуры и функции в ответ на воздействие патологических факторов. Ремоделирование сосудистой стенки при ХБП возникает под действием многочисленных сердечно-сосудистых факторов риска, как традиционных (артериальная гипертензия — АГ, в том числе изолированная систолическая АГ, метаболический синдром, курение), так и обусловленных непосредственно поражением почек (протеинурия, анемия, нарушение фосфорно-кальциевого обмена, гипергомоцистеинемия) [3, 4]. С целью диагностики атеросклеротического ремоделирования сосудистой стенки применяют УЗИ общих сонных артерий, которое позволяет определить толщину комплекса интима — медиа (КИМ) и выявить атеросклеротические бляшки [5]. Утолщение КИМ общих сонных артерий является не только маркером субклинического атеросклероза, но и предиктором сердечно-сосудистых осложнений и смерти от них при ХБП [6–8]. Тесная связь утолщения КИМ общих сонных артерий и риска развития цереброваскулярных осложнений, таких как инсульт и транзиторные ишемические атаки, доказана в ряде крупных исследований [9–11].

Повышение жесткости сосудистой стенки отражает процессы как атеросклеротического, так и артериосклеротического ремоделирования сосудов при ХБП и является независимым маркером сердечно-сосудистого риска у этой группы больных [7, 12–14]. «Золотым стандартом» оценки жесткости сосудистой стенки является измерение скорости распространения пульсовой волны (СРПВ), которое дает наиболее объективную и точную характеристику свойств сосудов [15]. Индекс аугментации (ИА), также применяемый для оценки ригидности и являющийся косвенным маркером повышения сосудистой жесткости, позволяет получить дополнительную информацию об отраженной волне. Он представляет собой разницу давления между ранним пиком, вызванным сердечной систолой, и поздним, появляющимся в результате отражения первой пульсовой волны, де-

лennую на центральное пульсовое давление.

У пациентов с ХБП ремоделирование сосудов головного мозга лежит в основе развития цереброваскулярной недостаточности, приводящей к острым и хроническим нарушениям мозгового кровообращения [16]. Хроническая сосудисто-мозговая недостаточность сопровождается развитием когнитивных нарушений (КН), выраженность которых варьирует от минимальной дисфункции до степени деменции. В ряде исследований [17, 18] было показано увеличение частоты и выраженности КН по мере прогрессирования ХБП. Кроме того, КН у пациентов с ХБП развиваются раньше и выражены значительно, чем в общей популяции, что сопровождается заметным увеличением инвалидизации и смертности этих пациентов [19–21]. Таким образом, изучение факторов риска КН при ХБП является актуальным с точки зрения оптимизации лечебной и диагностической тактики, а также подходов к первичной и вторичной профилактике сосудистой деменции.

Цель исследования — изучение клинико-патогенетических особенностей формирования КН, в том числе влияния сердечно-сосудистых факторов риска и факторов, обусловленных почечной недостаточностью, на когнитивные функции, определение взаимосвязи КН с ремоделированием сосудистой стенки у пациентов с додиализными стадиями ХБП.

Пациенты и методы. В исследование включен 51 пациент (21 мужчина и 30 женщин) с ХБП, представленной паренхиматозными заболеваниями почек. Средний возраст больных составил 52 ± 10 лет. ХБП определяли как повреждение почек любой этиологии, сопровождающееся нарушением их структуры и/или функции в течение 3 мес и более. Стадии ХБП определяли в соответствии с классификацией Национального почечного фонда США (NKF K/DOQI, 2002). СКФ рассчитывали по сокращенной формуле Modification of Diet in Renal Disease Study (MDRD). Все пациенты были разделены на 2 группы: в 1-ю группу вошли 20 больных с ХБП I–II стадии (СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м², признаки поражения почек); во 2-ю группу — 31 пациент с ХБП III–IV стадии (СКФ 59–15 мл/мин/1,73 м²).

В исследование не включали пациентов с ХБП V стадии (СКФ <15 мл/мин/1,73 м²), системными васкулитами, антифосфолипидным синдромом, системной красной волчанкой, печеночной недостаточностью, гипотиреозом или тиреотоксикозом, сердечно-сосудистой патологией, развившейся до начала болезни почек, злоупотребляющих алкоголем, имеющих ранее диагностированные нейродегенеративные заболевания.

Всем больным проводили анкетирование с целью выявления ограничений повседневной активности (шкала основной и инструментальной активности в повседневной

Таблица 1. Сравнительная клиничко-демографическая характеристика пациентов

Показатель	1-я группа, ХБП I–II стадии (n=20)	2-я группа, ХБП III–IV стадии (n=31)
Возраст, годы	52±10	54±11
Мужчины	7 (35)	14 (45,2)
Документированная длительность ХБП, годы	6,0 [1,0; 12,5]	7,0 [4,0; 13,0]
Образование:		
среднее	2 (10)	6 (19,4)
среднее специальное	8 (40)	9 (29)
высшее	10 (50)	16 (51,6)
Наличие депрессии	8 (40)	18 (58,1)
Курящие	4 (20)	13 (41,9)
ТИА в анамнезе	1 (5)	1 (3,2)
СД 2-го типа	1 (5)	2 (6,4)
АГ	14 (70)	28 (90,3)
Глюкоза крови натощак, ммоль/л	4,9 [4,5; 5,2]	4,8 [4,3; 5,3]
Дислипотеинемия	19 (95)	22 (71)
ОТ, см	89 [84; 98]	96 [90; 107]
ИМТ, кг/м ²	27 [24; 31]	28 [25; 31]
Мочевая кислота, мкмоль/л	345,6 [306,0; 367,6]**	450,5 [340,8; 493,5]
Анемия	1 (5)	8 (25,8)
Неорганический фосфор, ммоль/л	1,10 [1,05; 1,24]*	1,29 [1,10; 1,40]
PxCa, мг ² /дл ²	<55,0	<55,0
Гомоцистеин, мкмоль/л	15,0 [11,4; 19,1]**	20,7 [17,0; 25,8]
Креатинин крови, мг/дл	0,9 [0,8; 1,0]***	1,7 [1,3; 2,3]
Протеинурия	14 (70)	16 (51,6)
Протеинурия, г/сут	1,5 [0,19; 4,16]	0,34 [0,2; 1,0]
Микроальбуминурия	4 (20)	13 (41,9)
ГЛЖ	3 (15)	6 (19,4)

Примечание. Данные представлены как число больных, в круглых скобках – процент больных. В остальных случаях данные представлены в виде M±SD, Me [LQ; UQ] (здесь и в табл. 2). * – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001 в сравнении со 2-й группой.

жизни – basic ADL и IADL), а также оценку эмоционального статуса (шкала депрессии Бека). Выполняли нейропсихологическое тестирование для выявления и оценки выраженности КН с использованием следующих тестов: 1) краткой шкалы оценки психического статуса (КШОПС); 2) теста «батарея лобной дисфункции»; 3) теста на заучивание 10 слов по методике А.Р. Лурия на кратковременную и 4) отсроченную память; 5) теста для оценки регуляторных функций (последовательное соединение букв и цифр). О более выраженном когнитивном дефекте в первых четырех тестах свидетельствует более низкий балл, в пятом – увеличение времени его выполнения (в секундах). Синдром умеренных КН (УКН) диагностировали в соответствии с модифицированными критериями R.S. Petersen и J. Touchon (2005).

Определяли окружность талии (ОТ), индекс массы тела (ИМТ) по формуле Кетле: $ИМТ = \text{масса тела} / \text{рост}^2 \text{ (кг/м}^2\text{)}$. Лабораторное обследование включало оценку суточной протеинурии и микроальбуминурии, общий анализ крови для выявления анемии (уровень гемоглобина <120 г/л у женщин и <130 г/л у мужчин), биохимический анализ крови с определением натощак уровня глюкозы, мочевой кислоты, креатинина, липидов, уровня гомоцистеина, а также кальция и фосфора для расчета фосфорно-кальциевого произведения (СахР). Эхокардиографическое исследование выполняли по стандартной методике, после чего рассчитывали фактическую массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) по формуле R. Devereux и D. Alonso (1986) и индексировали к площади поверхности тела (в м²). Критерием гипертрофии левого

Таблица 2. Сравнительная характеристика данных инструментального обследования пациентов

Показатель	1-я группа, ХБП I–II стадии (n=20)	2-я группа, ХБП III–IV стадии (n=31)
Утолщение КИМ	11 (55)	25 (80,6)
Толщина КИМ, мм	1,0 [0,7; 1,1]	1,2 [0,9; 1,6]
Наличие атеросклеротических бляшек	2 (10)*	17 (54,8)
Повышенный ИА	12 (60)	21 (67,7)
ИА, %	-10,4±27,72*	12,63±29,87
Повышенная СРПВ	11 (55)	21 (67,7)
СРПВ, м/с	9,82±2,65*	12,45±3,67

Примечание. * – $p < 0,01$ в сравнении со 2-й группой.

желудочка (ГЛЖ) считали индекс ММЛЖ ≥ 125 г/м². При проведении суточного мониторинга артериального давления – АД (СМАД) оценивали средние значения систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД) и пульсового АД, вариабельность показателей АД, индекс времени АГ, степень ночного снижения АД – суточный индекс (СИ) с выделением 4 типов: дипперы (СИ 10–20%), нон-дипперы (СИ 0–10%), найт-пикеры (СИ < 0%) и овер-дипперы (СИ > 20%). Ремоделирование сосудистой стенки диагностировали при увеличении толщины КИМ общих сонных артерий > 0,9 мм при ультразвуковом дуплексном сканировании. Атеросклеротическая бляшка определялась как локальное утолщение стенки сонной артерии со стороны просвета > 1,5 мм или утолщение КИМ > 50% в сравнении с окружающими участками [22]. Исследование жесткости сосудистой стенки по показателям СРПВ в аорте и ИА проводили с помощью артериографа TensioMed (TensioMed, Венгрия). В качестве критериев повышенных значений были приняты следующие: ИА $\geq -10\%$ для пульсаций, определяемых в плечевой артерии; СРПВ > 9,7 м/с.

Статистический анализ осуществляли с использованием статистической программы SPSS Statistics (IBM Corp.), версия 21.0. Нормальность распределения тестировали при помощи критерия Шапиро–Уилка. Для количественных признаков рассчитывали среднее арифметическое значение \pm среднееквадратичное отклонение среднего (M \pm SD), медиану и верхний и нижний квартили – Me [LQ; UQ]. Для качественных признаков рассчитывали абсолютную частоту проявления признака в процентах. Оценку значимости различий в группах для переменных с интервальным типом шкалы проводили при помощи t-критерия Стьюдента (при отсутствии значимых отклонений от нормального распределения) или с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни (в случае значимых отклонений от нормального распределения). Оценку значимости различий в группах для переменных с номинальным типом шкалы проводили при помощи точного критерия Фишера. Значимыми считали различия при $p < 0,05$. Для выявления связи между показателями использовали корреляционный анализ (непараметрический метод ранговой корреляции Спирмена) с определением коэффициента корреляции (r) и уровня его значимости (p).

Результаты. Клинико-демографические характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в

табл. 1. Больные с ХБП III–IV (n=31) и I–II (n=20) стадии достоверно различались по уровню гомоцистеина, мочевой кислоты, креатинина и неорганического фосфора в крови. При этом фосфорно-кальциевое произведение ни у одного из пациентов не превышало норму. По данным инструментального обследования, у пациентов с ХБП III–IV стадии средние показатели СРПВ и ИА, а также частота выявления атеросклеротических бляшек общих сонных артерий были достоверно выше, чем у больных ХБП I–II стадии (табл. 2). Значимых различий в средних показателях СМАД у пациентов этих групп не выявлено.

КН отмечены у 35 (68,6%) больных с ХБП. При ХБП III–IV стадии КН имелись достоверно чаще, чем при ХБП I–II стадии, – соответственно у 28 (90,3%) и 7 (35,0%) пациентов ($p < 0,001$). Статистически значимым было увеличение частоты КН при ХБП III–IV стадии по результатам КШОПС ($p < 0,001$), теста «батарея лобной дисфункции» ($p < 0,05$) и теста на регуляторные функции ($p < 0,001$). Нарушения кратковременной и отсроченной памяти отмечены у пациентов обеих групп, при этом их частота и выраженность в исследованных группах достоверно не различались. Отмечено ухудшение результатов КШОПС и тестов на функции лобных долей по мере увеличения стадии ХБП (табл. 3).

При анализе показателей когнитивных функций в зависимости от уровня образования и наличия депрессии достоверных различий в группах не получено. При оценке взаимосвязи выраженности КН с сердечно-сосудистыми факторами риска у пациентов с ХБП выявлена обратная корреляция результатов КШОПС с уровнем гомоцистеина крови ($r = -0,39$; $p < 0,01$), креатинина крови ($r = -0,59$; $p < 0,001$) и прямая – с уровнем гемоглобина ($r = 0,30$; $p < 0,05$). КН по результатам КШОПС достоверно чаще встречались у пациентов с ХБП при наличии гипергомоцистеинемии, чем без таковой (у 19/55,9% против 4/23,5% соответственно; $p < 0,05$), при наличии гиперкреатининемии, чем при ее отсутствии (у 19/67,9% против 4/17,4%; $p < 0,05$), и были более выражены при наличии анемии, чем при ее отсутствии (26 \pm 2 против 28 \pm 2 баллов; $p < 0,01$).

Установлена обратная связь между результатами теста на кратковременную память и возрастом ($r = -0,30$; $p < 0,05$), уровнем в крови гомоцистеина ($r = -0,33$; $p < 0,05$) и креатинина ($r = -0,28$; $p < 0,05$). Выявлена ассоциация показателей теста на отсроченную память с возрастом пациентов ($r = -0,28$; $p < 0,05$).

Таблица 3. Показатели когнитивных функций у пациентов по данным нейропсихологического тестирования

Показатель	ХБП I–II стадии (n=20)	ХБП III стадии (n=20)	ХБП IV стадии (n=11)
КШОПС, баллы	28,70±1,390***	27,35±1,387††	25,55±1,368
Тест «10 слов», баллы:			
кратковременная память	9,15±1,309	9,05±0,945	8,73±1,009
отсроченная память	7,60±1,698	7,20±1,576	7,09±2,023
Тест «батарея лобной дисфункции», баллы	16,95±0,945**	15,60±1,847†	14,09±2,023
Последовательное соединение цифр и букв, с	95,80±34,225***	125,75±45,254†	167,00±49,382

Примечание. * – p<0,05, ** – p<0,01 в сравнении с группой с ХБП III стадии; † – p<0,05, †† – p<0,01, ††† – p<0,001 в сравнении с группой с ХБП IV стадии.

Отмечена связь между результатами теста «батарея лобной дисфункции» и уровнем гемоглобина в крови (r=0,29; p<0,05). При этом более выраженные КН по результатам теста «батарея лобной дисфункции» отмечались у больных с ХБП с микроальбуминурией, чем без таковой (15 [13; 17] против 17 [16; 17] баллов; p<0,05), и с ГЛЖ в сравнении с ее отсутствием (14 [14; 16] против 17 [15; 17] баллов; p<0,05).

Результаты теста на регуляторные функции коррелировали с возрастом (r=0,51; p<0,001), ОТ (r=0,37; p<0,01), уровнем в крови неорганического фосфора (r=0,45; p<0,01), гомоцистеина (r=0,43; p<0,01), креатинина (r=0,38; p<0,01). Кроме того, нарушения регуляторных функций были более выраженными у мужчин, чем у женщин (140±51 против 111±45 с; p<0,05), и чаще встречались у пациентов с гипергомоцистеинемией, гиперкреатининемией и абдоминальным ожирением, чем у пациентов без гипергомоцистеинемии (у 19/55,9% против 4/23,5%; p<0,05), гиперкреатининемии (у 18/64,3% против 5/21,7%; p<0,01) и абдоминального ожирения (у 21/ 53,8% против 2/16,7%; p<0,05).

Клинико-демографические, лабораторные показатели и показатели когнитивных функций с достоверной корреляцией были включены в многофакторный регрессионный анализ (бинарная логистическая регрессия). Было выявлено, что независимыми предикторами КН у больных с додиализными стадиями ХБП являются III–IV стадия болезни (ОШ 27,32; 95% ДИ 4,3–172,9; p<0,001) и более старший возраст (ОШ 1,12; 95% ДИ 1,02–1,22; p<0,05).

Таблица 4. Коэффициенты корреляции между КИМ, СРПВ, ИА и клиническими данными у пациентов с додиализными стадиями ХБП (n=51)

Показатель	КИМ, мм	СРПВ, м/с	ИА, %
Возраст, годы	0,473***	0,372**	0,302*
Длительность ХБП, годы	0,296 *	Н/д	Н/д
ОТ, см	0,345*	0,419**	Н/д
ИМТ, кг/м ²	Н/д	0,311*	Н/д
Мочевая кислота, мкмоль/л	0,307*	Н/д	Н/д
Неорганический фосфор крови, ммоль/л	0,355 *	Н/д	0,351*
Гомоцистеин крови, мкмоль/л	н/д	0,325*	0,355*
Креатинин крови, мг/дл	0,385**	0,367**	0,298*

Примечание. * – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001. Н/д – связь недостоверна.

При оценке взаимосвязи КН с признаками ремоделирования сосудистой стенки у больных с додиализными стадиями ХБП была выявлена корреляция между результатами теста КШОПС и толщиной КИМ (r=-0,29; p<0,05), СРПВ (r=-0,42; p<0,01) и ИА (r=-0,39; p<0,01). Установлена связь между результатами теста на регуляторные функции и толщиной КИМ (r=0,44; p<0,01), СРПВ (r=0,34; p<0,05) и ИА (r=0,28; p<0,05).

Пациенты с атеросклеротическими бляшками в общих сонных артериях в сравнении с пациентами без таковых имели более выраженные КН по результатам КШОПС (27 [27; 29] против 28 [27; 29] баллов; p<0,05), теста на кратковременную память (9 [8; 9] против 10 [9; 10] баллов; p<0,05) и теста на регуляторные функции (154±52 против 105±37 с; p<0,01). У пациентов с атеросклеротическими бляшками также была выше, чем у лиц без бляшек, частота КН по результатам КШОПС (у 14/73,7% против 9/28,1%; p<0,01) и теста на регуляторные функции (у 13/68,4% против 10/31,3%; p<0,05). В группе пациентов с утолщением КИМ общих сонных артерий по сравнению с больными с ХБП с нормальной толщиной сосудистой стенки отмечалось увеличение частоты КН по результатам КШОПС (у 20/55,6% против 3/20%; p<0,05) и теста на регуляторные функции (у 21/58,3% против 2/13,3%; p<0,01).

Коэффициенты корреляции между КИМ, СРПВ, ИА и клиническими данными у пациентов с додиализными стадиями ХБП представлены в табл. 4. Как показал сравни-

тельный анализ, утолщение КИМ общих сонных артерий чаще встречалось у пациентов с ХБП с АГ, чем без АГ (у 33/78,6% против 3/33,3%; $p < 0,05$), абдоминальным ожирением, чем без такового (у 32/82,1% против 4/33,3%; $p < 0,01$), и гиперкреатининемией, чем при ее отсутствии (у 24/85,7% против 12/52,2%; $p < 0,05$). Атеросклеротические бляшки в общих сонных артериях чаще выявлялись у пациентов с гипергомоцистеинемией (у 18/52,9% против 1/5,9%; $p < 0,01$) и гиперкреатининемией, чем у больных с их нормальным уровнем (у 16/57,1% против 3/13%; $p < 0,01$).

Показатели СРПВ были значительно выше у пациентов с анемией, АГ и абдоминальным ожирением, чем у больных без анемии (13,78±3,69 и 10,91±3,32 м/с соответственно; $p < 0,05$), АГ (11,2 [9,11; 14,40] и 7,45 [6,58; 10,0] м/с; $p < 0,05$) и абдоминального ожирения (12,11±3,51 и 9,16±2,58 м/с соответственно; $p < 0,05$). Повышение ИА при абдоминальном ожирении отмечалось чаще, чем при его отсутствии: у 29 (74,4%) и 4 (33,3%) пациентов соответственно ($p < 0,05$).

При оценке связи КН с показателями СМАД была выявлена корреляция теста на кратковременную память с дневным пульсовым давлением ($r = -0,28$; $p < 0,05$), ночной вариабельностью САД ($r = -0,49$; $p < 0,01$) и ночной вариабельностью ДАД ($r = -0,3$; $p < 0,05$); теста на отсроченную память с суточной вариабельностью САД ($r = -0,3$; $p < 0,05$) и ночной вариабельностью САД ($r = -0,34$; $p < 0,05$).

Обсуждение. Результаты исследования частоты и выраженности КН при ХБП в целом согласуются с результатами ранее выполненных исследований, подтверждая, что хроническая почечная недостаточность является независимым предиктором развития и прогрессирования когнитивной дисфункции. Так, установлено, что у пациентов с хронической почечной недостаточностью (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²) снижение СКФ на каждые 10 мл/мин/1,73 м² сопровождается увеличением риска развития КН на 11–27% [23, 24]. В исследовании S.L. Seliger et соавт. [25] было продемонстрировано повышение риска развития деменции у пациентов пожилого возраста с почечной недостаточностью легкой и умеренной степени тяжести на 37% в сравнении с лицами того же возраста, но без почечной недостаточности. Частота и степень выраженности КН возрастают по мере прогрессирования ХБП независимо от демографических показателей и сопутствующих заболеваний [26, 27]. Выявленная связь сывороточного уровня креатинина, характеризующего фильтрационную функцию почек, с КН также свидетельствует в пользу влияния ХБП на познавательные функции, что согласуется с данными литературы [28].

У наших пациентов признаки ремоделирования сосудистой стенки отмечались уже в начальных стадиях ХБП и были более выражены при III–IV стадиях. Выявлена связь ремоделирования сосудистой стенки с сердечно-сосудистыми факторами риска, как традиционными (возраст, АГ, ожирение), так и обусловленными поражением почек (гипергомоцистеинемия, анемия). Ремоделирование стенки сосудов головного мозга во многом объясняет развитие и прогрессирование КН у пациентов с ХБП. Утолщение КИМ – маркер субклинического атеросклероза – является независимым предиктором КН, что было показано в крупном исследовании INVADE (Intervention project on cerebrovascular diseases and dementia in the district of Ebersberg) [29], а также в ряде других работ [30, 31]. В исследовании EVA (Etude du Vieillessement Arteriel, France) [32] отмечена связь утолщения

КИМ и наличия атеросклеротических бляшек с когнитивной дисфункцией у мужчин старшего возраста. Признаки атеросклероза, выявляемые в общей сонной артерии, демонстрируют значимую связь с КН как у молодых пациентов, так и у лиц старшей возрастной группы [33]. В нашем исследовании у пациентов с ХБП утолщение КИМ и наличие атеросклеротических бляшек также были ассоциированы с увеличением частоты и выраженности КН.

В ряде исследований [34–38] отмечена связь повышения жесткости сосудистой стенки с КН после поправки на уровень образования, возраст, пол, САД, антигипертензивную терапию и другие факторы. Показатели жесткости сосудистой стенки, в частности СРПВ, неуклонно увеличиваются по мере прогрессирования КН до степени УКН и деменции [35, 38]. По данным ряда авторов [34–38], повышение СРПВ расценивается как значимый предиктор развития когнитивной дисфункции. Результаты нашего исследования подтверждают связь повышения жесткости сосудистой стенки, оцененной по показателям СРПВ и ИА, с выраженностью КН у больных с ХБП I–IV стадии. Таким образом, можно предположить, что исследование состояния сосудистой стенки с выявлением признаков ее ремоделирования может служить методом оценки риска развития и прогрессирования КН при додиализных стадиях ХБП.

Нарушения кратковременной и отсроченной памяти были выявлены при всех додиализных стадиях ХБП, однако их частота и выраженность в исследуемых группах не различались. Эти нарушения в меньшей степени демонстрировали связь с признаками ремоделирования сосудистой стенки и в большей – с возрастом пациентов и показателями СМАД, прежде всего вариабельностью АД.

Сердечно-сосудистым фактором риска КН, связанным непосредственно с поражением почек, является гипергомоцистеинемия. У больных с ХБП гипергомоцистеинемия является независимым фактором риска КН, увеличивающим риск развития как сосудистой деменции, так и болезни Альцгеймера [39]. В основе формирования КН при гипергомоцистеинемии лежат механизмы ремоделирования церебральных сосудов, увеличение нейротоксичности β-амилоида и апоптоза [40, 41]. Наше исследование наряду с другими работами [42, 43] показало значимую корреляцию плазменного уровня гомоцистеина с КН у пациентов с ХБП.

Важным фактором риска КН при ХБП является анемия, приводящая к церебральной гипоксии и нарушению энергетического метаболизма клеток головного мозга, что может вызвать необратимое повреждение нервной ткани [44]. В нашей работе снижение уровня гемоглобина и наличие анемии были связаны с увеличением выраженности КН.

При анализе связи УКН с сердечно-сосудистыми факторами риска нам не удалось оценить связь когнитивной дисфункции с АГ, микроальбуминурией и дислипидемией, так как эти факторы отмечались у подавляющего большинства пациентов с ХБП, что не позволило провести полноценный сравнительный анализ в данных подгруппах.

Выявление у пациентов с ХБП КН в ранних стадиях позволяет вовремя начать адекватную терапию, направленную, в частности, на улучшение церебрального кровообращения, устранение действия факторов риска и замедление сосудистого ремоделирования. Это дает возможность предотвратить или замедлить развитие сосудистой деменции и острых сосудистых осложнений, сохра-

нить удовлетворительное качество жизни, улучшить прогноз и выживаемость больных.

Таким образом, прогрессирование ХБП от начальной стадии до преддиализной ассоциировано с ростом частоты и выраженности КН. Это связано с ремоделированием стенки сосудов головного мозга и развитием цереброваскулярной недостаточности под действием сердечно-сосудистых факторов риска, в том числе обусловленных поражением почек (анемия, гипергомоцистеинемия, гиперфосфатемия). Независимыми предикторами развития

КН являются ХБП III–IV стадии и старший возраст пациентов. Тактика ведения больных ХБП должна включать выявление и коррекцию сердечно-сосудистых факторов риска, а исследование состояния стенки общих сонных артерий с помощью дуплексного сканирования можно использовать в качестве неинвазивного метода оценки риска развития и прогрессирования КН у лиц с додиализными стадиями болезни. С этой же целью может быть рекомендовано исследование сосудистой жесткости с определением СРПВ и ИА.

ЛИТЕРАТУРА

1. United States Renal Data System. Excerpts from the 2000 U.S. Renal Data System Annual Data Report: Atlas of End Stage Renal Disease in the United States. *Am J Kidney Dis*. 2000;36:1–279.
2. Tonelli M, Wiebe N, Culleton B, et al. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. *J Am Soc Nephrol*. 2006 Jul;17(7):2034–47. Epub 2006 May 31.
3. Кутырина ИА. Ремоделирование сосудов при хронической почечной недостаточности. В кн.: Нефрология. Национальное руководство. Под ред. Н.А. Мухина. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2009. С. 608–16. [Kutyryna IA. Vascular remodeling in chronic renal failure. In: *Nefrologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Nephrology. National Guide]. Mukhin NA, editor. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. P. 608–16.]
4. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002 Feb;39 (2 Suppl 1):S1–266.
5. Кутырина ИМ, Руденко ТЕ, Швецов МЮ. Почечная недостаточность как фактор «старения» сосудов. *Терапевтический архив*. 2007;(6):49–52. [Kutyryna IM, Rudenko TE, Shvetsov MYu. Renal failure as a factor in the aging of blood vessels. *Terapevticheskii arkhiv*. 2007;(6):49–52. (In Russ.)].
6. Bots ML, Dijk JM, Oren A, Grobbee DE. Carotid intima-media thickness, arterial stiffness and risk of cardiovascular disease: current evidence. *J Hypertens*. 2002 Dec;20(12):2317–25.
7. Karras A, Haymann JP, Bozec E, et al. On behalf of the Nephro Test Study Group. Large artery stiffening and remodeling are independently associated with all-cause mortality and cardiovascular events in chronic kidney disease. *Hypertension*. 2012 Dec;60(6):1451–7. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.197210. Epub 2012 Oct 22.
8. Sato M, Ogawa T, Sugimoto H, et al. Relation of carotid intima-media thickness and silent cerebral infarction to cardiovascular events and all-cause mortality in chronic hemodialysis patients. *Intern Med*. 2012;51(16):2111–7. Epub 2012 Aug 15.
9. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, et al. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation*. 1997 Sep 2;96(5):1432–7.
10. Simons PC, Algra A, Bots ML, et al. Common carotid intima-media thickness and arterial stiffness: indicators of cardiovascular risk in high-risk patients. The SMART Study (Second Manifestations of ARterial disease). *Circulation*. 1999 Aug 31;100(9):951–7.
11. Miwa K, Hoshi T, Hougaku H, et al. Silent cerebral infarction is associated with incident stroke and TIA independent of carotid intima-media thickness. *Intern Med*. 2010;49(9):817–22. Epub 2010 Apr 30.
12. Милованова ЛЮ, Николаев АЮ, Милованов ЮС. Гиперфосфатемия как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний при ХПН. *Нефрология и диализ*. 2002;(2):113–7. [Milovanova LYu, Nikolaev AYu, Milovanov YuS. Hyperphosphatemia as a risk factor for cardiovascular disease in chronic renal failure. *Nefrologiya i dializ*. 2002;(2):113–7. (In Russ.)].
13. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, et al. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation*. 1999 May 11;99(18):2434–9.
14. Laurent S, Katsahian S, Fassot C, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke*. 2003 May;34(5):1203–6. Epub 2003 Apr 3.
15. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al. for the European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006 Nov;27(21):2588–605. Epub 2006 Sep 25.
16. Clozel M, Kuhn H, Hefti F, Baumgartner HR. Endothelial dysfunction and subendothelial monocyte macrophages in hypertension. Effect of angiotensin converting enzyme inhibition. *Hypertension*. 1991 Aug;18(2):132–41.
17. Murray AM. Cognitive impairment in the aging dialysis and chronic kidney disease populations: an occult burden. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2008 Apr;15(2):123–32. doi: 10.1053/j.ackd.2008.01.010.
18. Fazekas G, Fazekas F, Schmidt R, et al. Brain MRI findings and cognitive impairment in patients undergoing chronic hemodialysis treatment. *J Neurol Sci*. 1995 Dec;134(1–2):83–8.
19. Kurella M, Chertow GM, Fried LF, et al. Chronic kidney disease and cognitive impairment in the elderly: the health, aging, and body composition study. *J Am Soc Nephrol*. 2005 Jul;16(7):2127–33. Epub 2005 May 11.
20. Seliger SL, Siscovick DS, Stehman-Breen CO, et al. Moderate renal impairment and risk of dementia among older adults: The Cardiovascular Health Cognition study. *J Am Soc Nephrol*. 2004 Jul;15(7):1904–11.
21. Slinin Y, Paudel ML, Ishani A, et al. Kidney function and cognitive performance and decline in older men. *J Am Geriatr Soc*. 2008 Nov;56(11):2082–8. doi: 10.1111/j.1532-5415.2008.01936.x. Epub 2008 Sep 15.
22. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008 Feb;21(2):93–111; quiz 189–90. doi: 10.1016/j.echo.2007.11.011.
23. Kurella Tamura M, Yaffe K, Shlipak MG, et al. Chronic kidney disease and cognitive impairment in menopausal women. *Am J Kidney Dis*. 2005 Jan;45(1):66–76.
24. Kurella Tamura M, Wadley V, Yaffe K, et al. Kidney function and cognitive impairment in US adults: The Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) study. *Am J Kidney Dis*. 2008 Aug;52(2):227–34. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.05.004. Epub 2008 Jun 30.
25. Seliger SL, Siscovick DS, Stehman-Breen CO, et al. Moderate renal impairment and risk of dementia among older adults: The Cardiovascular Health Cognition study. *J Am Soc Nephrol*. 2004 Jul;15(7):1904–11.
26. Murray AM. Cognitive impairment in the aging dialysis and chronic kidney disease populations: an occult burden. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2008 Apr;15(2):123–32. doi: 10.1053/j.ackd.2008.01.010.
27. Khatri M, Nickolas T, Moon YP, et al. CKD associates with cognitive decline. *J Am Soc Nephrol*. 2009 Nov;20(11):2427–32. doi: 10.1681/ASN.2008101090. Epub 2009 Sep 3.
28. Elias MF, Elias PK, Seliger SL, et al. Chronic kidney disease, creatinine and cognitive functioning. *Nephrol Dial Transplant*. 2009 Aug;24(8):2446–52. doi: 10.1093/ndt/gfp107. Epub 2009 Mar 18.

29. Sander K, Bickel H, Förstl H, et al. Carotid intima-media thickness is independently associated with cognitive decline. The INVADE study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2010 Apr;25(4):389–94. doi: 10.1002/gps.2351.
30. Komulainen P, Kivipelto M, Lakka TA, et al. Carotid intima-media thickness and cognitive function in elderly women: a population-based study. *Neuroepidemiology*. 2007;28(4):207–13. Epub 2007 Sep 11.
31. Wendell CR, Zonderman AB, Metter EJ, et al. Carotid intimal medial thickness predicts cognitive decline among adults without clinical vascular disease. *Stroke*. 2009 Oct;40(10):3180–5. doi: 10.1161/STROKEHA.109.557280. Epub 2009 Jul 30.
32. Auperin A, Berr C, Bonithon-Kopp C, et al. Ultrasonographic assessment of carotid wall characteristics and cognitive functions in a community sample of 59- to 71-year-olds. The EVA Study Group. *Stroke*. 1996 Aug;27(8):1290–5.
33. Zhong W, Cruickshanks KJ, Huang GH, et al. Carotid atherosclerosis and cognitive function in midlife: the Beaver Dam Offspring Study. *Atherosclerosis*. 2011 Nov;219(1):330–3. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.07.013. Epub 2011 Jul 20.
34. Rabkin SW. Arterial stiffness: detection and consequences in cognitive impairment and dementia of the elderly. *J Alzheimers Dis*. 2012;32(3):541–9. doi: 10.3233/JAD-2012-120757.
35. Hanon O, Haulon S, Lenoir H, et al. Relationship between arterial stiffness and cognitive function in elderly subjects with complaints of memory loss. *Stroke*. 2005 Oct;36(10):2193–7. Epub 2005 Sep 8.
36. Fujiwara Y, Chaves PH, Takahashi R, et al. Arterial pulse wave velocity as a marker of poor cognitive function in an elderly community-dwelling population. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2005 May;60(5):607–12.
37. Scuteri A, Brancati AM, Gianni W, et al. Arterial stiffness is an independent risk factor for cognitive impairment in the elderly: a pilot study. *J Hypertens*. 2005 Jun;23(6):1211–6.
38. Mizushima Y, Oobasawa H, Yoshida S, et al. Pulse wave velocity in persons with vascular dementia. *J Am Geriatr Soc*. 2003 Sep;51(9):1329–30.
39. Garcia A, Zanibbi K. Homocysteine and cognitive function in elderly people. *CMAJ*. 2004 Oct 12;171(8):897–904.
40. Дамулин ИВ. Патогенетические, диагностические и терапевтические аспекты сосудистых когнитивных нарушений. *Consilium Medicum*. 2006;(8):80–5. [Damulin IV. Pathogenetic, diagnostic and therapeutic aspects of vascular cognitive impairment. *Consilium Medicum*. 2006;(8):80–5. (In Russ.)].
41. Stein G, Müller A, Busch M, et al. Homocysteine, its metabolites, and B-group vitamins in renal transplant patients. *Kidney Int Suppl*. 2001 Feb;78:S262–5.
42. Prins ND, Den Heijer T, Hofman A, et al.; Rotterdam Scan Study. Homocysteine and cognitive function in the elderly: the Rotterdam Scan Study. *Neurology*. 2002 Nov 12;59(9):1375–80.
43. Sachdev P. Homocysteine, cerebrovascular disease and brain atrophy. *J Neurol Sci*. 2004 Nov 15;226(1–2):25–9.
44. Гусев ЕИ, Скворцова ВИ. Ишемия головного мозга. Москва: Медицина; 2001. 328 с. [Gusev EI, Skvortsova VI. *Ishemiya golovnogo mozga* [Cerebral ischemia]. Moscow: Meditsina; 2001. 328 p.]

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.