doi: 10.17116/jnevro201511511225-30

Особенности формирования когнитивных расстройств на додиализных стадиях хронической болезни почек

В.В. ФОМИН, И.В. РОГОВА, И.В. ДАМУЛИН*, Н.А. МУХИН

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», Москва

Cognitive impairment in predialysis stages of chronic kidney disease

V.V. FOMIN, I.V. ROGOVA, I.V. DAMULIN, N.A. MUKHIN

Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow

Цель исследования — изучение особенностей когнитивных расстройств (КР), факторов риска их развития и связи с изменением сосудистой стенки аорты и сонных артерий у больных хронической болезнью почек (ХБП) I—IV ст. **Материал и методы.** В исследование были включены 51 пациент в возрасте 53±10 лет, из них 20 — с ХБП I—II ст., 20 — с ХБП III ст., 11 — с ХБП IV ст. Частоту, выраженность и характер КР определяли с помощью нейропсихологического тестирования. Проводили также лабораторное обследование, эхокардиографию, суточное мониторирование артериального давления, исследование толщины комплекса интима—медиа общих сонных артерий, скорости распространения пульсовой волны и индекса аугментации, магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга. **Результаты.** КР были выявлены у 68% обследованных: в 35% случаев при ХБП I—II ст. и в 90,3% — при ХБП III—IV ст. Частота и выраженность КР у пациентов с ХБП III—IV ст. выше, чем с ХБП I—II ст. (p<0,001). ХБП III—IV ст. является независимым предиктором развития КР. По результатам МРТ головного мозга выявлены очаговые изменения белого вещества — у 30% больных, лейкоареоз — у 23,3%, расширение боковых желудочков головного мозга — у 50%, выраженное расширение борозд полушарий — у 10%. Отмечена связь КР с мужским полом, гипергомоцистеинемией, анемией, абдоминальным ожирением, гипертрофией миокарда левого желудочка и возрастом. Установлена также связь частоты и выраженности КР с признаками атеросклеротического поражения общих сонных артерий и показателями артериальной ригидности. **Заключение.** Увеличение тяжести ХБП сопряжено с ростом выраженности КР, основную роль в формировании которых у пациентов с ХБП III и IV ст. играет дисфункция передних отделов головного мозга.

Ключевые слова: *хроническая болезнь почек, когнитивные расстройства, факторы риска.*

Objective — to study the development and progression of cognitive impairment (CI), its risk factors and relationship with vascular-wall remodeling in patients with chronic kidney disease (CKD), stages I—IV. **Material and methods.** Fifty-one patients, aged 53±10 years, including 20 with CKD, stages I—II, 20 with CKD, stage III, and 11 with CKD, stage IV, were enrolled. Frequency, severity and character of CI were studied using neuropsychological tests for assessment of global mental status, short-term and delayed memory, frontal lobe functions. Standard laboratory examinations, echocardiographic study, 24h arterial blood pressure monitoring, measurement of the thickness of carotid intima-media complex, pulse-wave velocity and augmentation index, brain MRI study were carried out. **Results.** CI was found in 68% of patients, including 35% with CKD, stages I—II, and 90.3% with CKD, stage IV. The severity of CI was higher in patients with CKD, stages III—IV, compared to those with stages I—II (p<0.001). CKD predicted the development of CI (OR 27.32, 95% CI 4.3—72.9, p<0.001). MRI revealed the focal lesions of the white matter in 30% of patients, leukoaraiosis in 23.3%, lateral ventricular dilatation in 50%, expressed dilatation in the sulci of brain hemispheres in 10%. There was a relationship between CI and male sex, hyperhomocysteinemia, anemia, abdominal obesity, left ventricular myocardial hypertrophy and age. The frequency and severity of CI was associated with the signs of atherosclerotic lesions of common carotid arteries and indices of arterial rigidity. **Conclusion**. The more increased the CKD severity, the higher the severity of CI. The dysfunction of frontal lobes plays a key role in the development of CI in patients with CKD, stages III—IV. CKD, stages III—IV, is an independent predictor of CI in people in predialysis stages.

Keywords: *chronic kidney disease, cognitive impairment, risk factors.*

В последние годы проблема когнитивных расстройств (КР) привлекает к себе все большее внимание со стороны не только неврологов и психиатров, но и терапевтов. Это связано с тем, что тяжелые КР приводят к инвалидизации и социальной дезадаптации больных, выраженному снижению качества жизни пациентов и ухаживающих за ними лиц, низкой приверженности больных лечению, повышенному риску развития тяжелой сопутствующей патологии (инфекции, физические травмы, аспирация пищей), а также к значительным материальным затратам [1]. В связи с этим выявление факторов риска и состояний, предрасполагающих к развитию КР, приобретает особую актуальность.

В последнее время активно обсуждается связь КР с хронической болезнью почек (ХБП). Общепризнанными стали представления о ХБП как о модели ускоренного

© Коллектив авторов, 2015

*e-mail: damulin_igor@mail.ru

«старения» сосудистой стенки, одним из прогностически неблагоприятных последствий которого является формирование цереброваскулярной недостаточности, зачастую приводящей к развитию деменции [2]. Результаты ряда исследований [3, 4] показали роль ХБП как независимого фактора развития риска КР. Предполагается, что в основе формирования КР у больных ХБП лежит цереброваскулярная недостаточность, которая возникает под воздействием сердечно-сосудистых факторов риска, однако их патогенетическая и прогностическая роль изучена недостаточно [5, 6].

Цель настоящего исследования — изучение клинико-патогенетических особенностей формирования КР при ХБП. В задачи исследования входило изучение на додиализных стадиях у больных ХБП частоты, выраженности и характера КР, их связи с сердечно-сосудистыми факторами риска, в том числе обусловленными непосредственно ХБП, особенностями ремоделирования сосудистой стенки, включая повышение сосудистой жесткости и атеросклеротическое поражение общих сонных артерий.

Материал и методы

В исследование были включены 51 пациент в возрасте от 30 до 74 лет (средний — 52±10 лет) с ХБП I—IV ст., представленной паренхиматозными заболеваниями почек (хронический гломерулонефрит, амилоидоз). Наличие этих заболеваний являлось основным критерием включения больных в исследование.

Критериями исключения пациентов из исследования являлись: ХБП V ст. (скорость клубочковой фильтрации — СКФ<15 мл/мин/1,73 м^2), системные заболевания соединительной ткани и васкулиты, злоупотребление алкоголем, печеночная недостаточность, сердечно-сосудистая патология, развившаяся до начала болезни почек, ранее диагностированные нейродегенеративные или демиелинизирующие заболевания центральной нервной системы и нейроинфекции.

По стадиям болезни больные были разделены на две основные группы. При этом учитывали СКФ, которую рассчитывали по сокращенной формуле MDRD. В 1-ю группу были включены 20 больных с ХБП I и II ст. (СКФ⩾60 мл/мин/1,73 м^2, признаки поражения почек); во 2-ю группу — 31 больной с ХБП III и IV ст. (СКФ 60—15 мл/мин/1,73 м^2).

Для оценки выраженности КР в зависимости от тяжести ХБП больные были разделены на три группы: в 1-ю были включены 20 пациентов с ХБП I и II ст., во 2-ю — 20 больных с ХБП III ст. (СКФ 60—30 мл/мин/1,73 м^2), в 3-ю — 11 пациентов с ХБП IV ст. (СКФ 30—15 мл/мин/1,73 м^2).

Всем больным было проведено стандартное клинико-лабораторное обследование. При проведении биохимического анализа крови дополнительно исследовался уровень гомоцистеина, а также неорганического фосфора и кальция крови для расчета фосфорно-кальциевого произведения. Также проводили суточное мониторирование артериального давления (АД), эхокардиографию для выявления гипертрофии левого желудочка — признака поражения органов-мишеней. При выполнении дуплексного сканирования общих сонных артерий определяли наличие утолщения комплекса интима—медиа (КИМ), наличие атеросклеротических бляшек. Жесткость сосудистой стенки оценивали по показателям скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) и индексу аугментации, который считали как разницу между амплитудами отраженной систолической волны и первой систолической волны, деленную на пульсовое давление. При проведении МРТ головного мозга оценивали наличие очаговых и диффузных изменений белого вещества, атрофических процессов в полушариях головного мозга и гиппокампа, расширения желудочков головного мозга.

Когнитивные функции исследовали с применением нейропсихологических методов и краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE), позволяющей судить об общем состоянии когнитивной сферы. Из психологических тестов использовали: тест на запоминание 10 слов по методике А.Р. Лурия для выявления нарушений кратковременной и отсроченной памяти, батареи тестов для выявления лобной дисфункции (FAB), тест на регуляторные функции (Trail-making test B, ТМТ-В — последовательное соединение цифр и букв). Обследование также включало оценку повседневной активности пациентов и выявление депрессии.

Статистический анализ проводили с использованием программы SPSS Statistics версии 21.0 (IBM Corp.). Для количественных признаков рассчитывали среднее арифметическое значение ± среднеквадратичное отклонение среднего ($M\pm SD$), медианы 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 или непараметрического критерия Манна—Уитни. Оценку значимости различий в группах для переменных с номинальным типом шкалы проводили при помощи точного критерия Фишера. Для сравнения 3 групп применяли одномерный дисперсионный анализ (1-way ANOVA), для апостериорных сравнений использовали критерии Тьюки или Краскала—Уоллиса. Статистически 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

По результатам сравнительного анализа больные двух основных групп были сопоставимы по возрасту, полу, документированной длительности ХБП и наличию артериальной гипертензии (она имелась у 82% больных). Двое из обследованных пациентов ранее перенесли транзиторную ишемическую атаку, один — инфаркт миокарда и у одного была диагностирована пароксизмальная форма фибрилляции предсердий. У пациентов с ХБП III—IV ст. по сравнению с больными ХБП I—II ст. были выше частота и выраженность гиперурикемии и гипергомоцистеинемии. Несмотря на более высокие уровни неорганического фосфора в крови у пациентов с ХБП III—IV ст., фосфорно-кальциевое произведение ни у одного из них не превышало норму.

КР были выявлены у 68% обследованных больных ХБП. В группе больных ХБП I—II ст. КР отмечали у 35%, в группе с ХБП III—IV ст. — у 90% ($p<0,05$). Все пациенты с КР предъявляли жалобы на забывчивость, сложность удержания в памяти предстоящих действий, трудности за-

поминания (не помнит, куда положил тот или иной предмет), нарушения внимания. При анализе частоты и характера выявления КР, у пациентов с ХБП III—IV ст. Чаще отмечались нарушения выполнения тестов MMSE, FAB и теста на регуляторные функции **(табл. 1)**.

При оценке выраженности КР было отмечено ухудшение результатов выполнения тестов MMSE, FAB и теста на регуляторные функции по мере увеличения тяжести ХБП **(табл. 2)**.

В изученной выборке больных не было случаев КР, достигших степени деменции, т.е. речь шла только об умеренных когнитивных расстройствах (УКР).

МРТ головного мозга была проведена 38 пациентам, из них КР имелись у 30 человек. Среди больных с КР, которым была проведена МРТ, у 12 (40%) изменения головного мозга отсутствовали, очаговые изменения белого вещества были выявлены у 9 (30,0%) больных, лейкоареоз — у 7 (23,3%); у 15 (50,0%) диагностировали расширение боковых желудочков; у 3 (10%) — выраженное расширение борозд полушарий головного мозга. При наличии расширения боковых желудочков в сравнении с его отсутствием были значительно хуже результаты выполнения тестов FAB — 14 [13;16] и 17 [16;17] баллов соответственно (p=0,024) и теста на регуляторные функции — 152 [106; 199] и 102 [87;117] балла соответственно (p=0,008). Наличие лейкоареоза также ухудшало выполнение тестов FAB — 14,11±1,965 и 16,00±1,871 балла соответственно (p=0,013).

Депрессия была выявлена у половины обследованных больных (из них у 69% имелись УКР). В 84% случаев депрессия была легкой степени, в 16% — выраженной. У больных без депрессии УКР выявлены у 68% человек. Таким образом, частота и выраженность КР у пациентов с депрессией не отличались от таковых у пациентов без нее (p>0,05). Отсутствие связи депрессии с КР может быть объяснено преобладанием в наших наблюдениях депрессии легкой степени выраженности.

Как указывалось выше, в анализ факторов риска развития КР были включены традиционные сердечно-сосудистые факторы риска, факторы, обусловленные поражением почек (протеинурия, анемия, гипергомоцистеинемия, гиперфосфатемия), а также уровень креатинина крови в качестве дополнительного маркера тяжести поражения почек и наличие гипертрофии левого желудочка — маркера поражения органов-мишеней. УКР по результатам MMSE достоверно чаще встречались у пациентов с гипергомоцистеинемией — у 19 (55,9%), чем без нее — у 4 (23,5%) (p=0,039) и гиперкреатининемией в сравнении с ее отсутствием — у 19 (67,9%) и 4 (17,4%) соответственно (p=0,001). Частота нарушений кратковременной памяти была выше в подгруппе с гипертрофией миокарда левого желудочка, чем без нее — у 5 (55,6%) и 6 (14,3%) человек соответственно (p=0,015). Частота УКР по результатам выполнения тестов FAB была выше у пациентов без постоянного трудоустройства, чем у работающих — у 13 (46,4%) и 4 (17,4%) пациентов соответственно (p=0,039), при этом более выраженные нарушения отмечались в подгруппе пациентов с гипертрофией миокарда левого желудочка, чем без нее — 14,78±1,56 и 16,02±1,92 балла соответственно (p=0,044) и при наличии анемии — 14,56±2,18 и 16,07±1,76 балла соответственно (p=0,029). Нарушение регуляторных функций чаще встречалось у пациентов с абдоминальным типом ожирения, чем без него — у 21 (53,8%) и 2 (16,7%) больных соответственно (p=0,044); с гипергомоцистеинемий, чем при ее отсутствии — у 19 (55,9%) и 4 (23,5%) больных соответственно (p=0,039); при наличии гиперкреатининемии в сравнении

Таблица 1. **Частота КР в основных группах обследованных по данным нейропсихологического тестирования**

Показатель	Группа больных			
	ХБП I—II ст. (n=20)		ХБП III—IV ст. (n=31)	
	абс.	%	абс.	%
MMSE, менее 27 баллов	2	10,0	21	67,7**
Тест запоминания 10 слов по А.Р. Лурия — кратковременная память, менее 9 баллов	4	20,0	7	22,6
Тест запоминания 10 слов по А.Р. Лурия — отсроченная память, менее 7 баллов	4	20,0	11	35,5
FAB, менее 16 баллов	1	5,0	16	51,6*
ТМТ-В, более 150 с	2	10,0	21	67,7**

Примечание. * — p=0,001, ** — p<0,001 в сравнении с группой с ХБП I—II ст.

Таблица 2. **Показатели когнитивных функций по данным нейропсихологического тестирования в зависимости от тяжести ХБП (*M±SD*)**

Показатель	ХБП I—II ст. (n=20)	ХБП III ст. (n=20)	ХБП IV ст. (n=11)
MMSE, баллы	28,70±1,39** †††	27,35±1,39††	25,55±1,37
Тест запоминания 10 слов по А.Р. Лурия (кратковременная память), баллы	9,15±1,31	9,05±0,95	8,73±1,01
Тест запоминания 10 слов по А.Р. Лурия (отсроченная память), баллы	7,60±1,70	7,20±1,58	7,09±2,02
FAB, баллы	16,95±0,95*††	15,60±1,87†	14,09±2,02
ТМТ-В, с	95,80±34,23*†††	125,75±45,25†	167,00±49,38

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

с ее отсутствием — у 18 (64,3%) и 5 (21,7%) больных соответственно (p=0,004). При этом у мужчин нарушения регуляторных функций были более выраженными, чем у женщин — 139,9±50,97 и 111,0±45,30 с соответственно (p=0,038).

При проведении корреляционного анализа была выявлена связь выраженности КР с возрастом пациентов, окружностью талии, содержанием гомоцистеина, гемоглобина, креатинина и неорганического фосфора в крови. Наиболее тесную связь с этими данными показали результаты теста на регуляторные функции **(табл. 3)**.

Оценка состояния сосудистой стенки проводилась путем измерения толщины КИМ общих сонных артерий и выявления их атеросклеротического поражения, а также с помощью определения сосудистой жесткости по показателям СРПВ и индексу аугментации. Для изучения связи между этими показателями и частотой КР больные были разделены на подгруппы в зависимости от наличия или отсутствия изменений сосудистой стенки. Среди всех обследованных пациентов утолщение КИМ общих сонных артерий отмечено у 70%. При наличии утолщения КИМ в сравнении с его отсутствием увеличивалась частота КР по результатам MMSE — 20 (55,6%) и 3 (20%) больных соответственно (p=0,03) и теста на регуляторные функции — 21 (58,3%) и 2 (13,3%) больных (p=0,005).

Атеросклеротические бляшки в общих сонных артериях были выявлены у 37% больных. У пациентов с атеросклеротическими бляшками достоверно чаще отмечали КР по результатам MMSE — 14 (73,7%) и 9 (28,1%) больных без бляшек (p=0,003) и теста на регуляторные функции — 13 (68,4%) и 10 (31,3%) больных без бляшек (p=0,019). Кроме того, у пациентов с атеросклеротическими бляшками, в сравнении с пациентами без таковых, отмечали увеличение выраженности КР по результатам MMSE — 26,79±1,65 и 27,91±1,78 балла соответственно (p=0,013), выполнения теста на кратковременную память — 8,79±0,85 и 9,16±1,22 балла соответственно (p=0,042) и теста на регуляторные функции — 153,89±52,34 и 104,50±37,42 с соответственно (p=0,001).

У 63% больных с ХБП выявлено увеличение СРПВ, а у 65% больных — повышение индекса аугментации, указывающего на утрату аортой и ее магистральными ветвями демпфирующих свойств. При проведении сравнительного анализа в подгруппах с увеличенными и нормальными значениями СРПВ и индекса аугментации, достоверной разницы в частоте КР между подгруппами отмечено не было, хотя имелась тенденция к увеличению частоты КР при наличии повышенных СРПВ и индекса аугментации.

Была выявлена связь между показателями MMSE и теста на регуляторные функции и показателями состояния сосудистой стенки **(табл. 4)**.

При анализе результатов суточного мониторирования АД была установлена связь результатов выполнения теста на кратковременную память с дневным пульсовым АД (r= –0,28; p=0,045), ночной вариабельностью систолического АД (r= –0,49; p=0,001) и ночной вариабельностью диастолического АД (r= –0,3; p=0,031) и теста на отсроченную память с суточной вариабельностью систолического АД (r= –0,3; p=0,03) и ночной вариабельностью систолического АД (r= –0,34; p=0,017). Таким образом, изменения суточного профиля АД у больных ХБП были ассоциированы только с расстройствами памяти.

Таблица 3. **Корреляция (r) связи состояния когнитивных функций с факторами риска**

Клинический показатель	Нейропсихологические тесты				
	MMSE, баллы	тест на кратковременную память, баллы	тест на отсроченную память, баллы	FAB, баллы	TMT-B, с
Возраст, годы	н/д	–0,30*	–0,28*	н/д	0,51***
Длительность ХБП, годы	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д
Окружность талии, см	н/д	н/д	н/д	н/д	0,37**
Индекс массы тела, кг/м^2	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д
Гомоцистеин, мкмоль/л	–0,39**	–0,33*	н/д	н/д	0,43**
Гемоглобин, г/л	0,30*	н/д	н/д	0,29*	н/д
Мочевая кислота, мкмоль/л	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д
Креатинин крови, мг/дл	–0,59***	–0,28*	н/д	н/д	0,38**
Протеинурия, г/сут	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д
Неорганический фосфор крови, ммоль/л	н/д	н/д	н/д	н/д	0,45**
СКФ, мл/мин/1,73 м^2	0,67***	0,29*	н/д	0,43**	–0,46**

Примечание. * — p<0,05, ** — p<0,01, *** — p<0,001, н/д — различия недостоверны.

Таблица 4. **Корреляция (r) между результатами выполнения нейропсихологических тестов и состоянием сосудистой стенки**

Нейропсихологический тест	Показатели состояния сосудистой стенки		
	КИМ, мм	СРПВ, м/с	индекс аугментации, %
MMSE, баллы	–0,29*	–0,42**	–0,39**
Тест на кратковременную память, баллы	н/д	н/д	н/д
Тест на отсроченную память, баллы	н/д	н/д	н/д
FAB, баллы	н/д	н/д	н/д
TMT-B, с	0,44**	0,34*	0,28*

Примечание. * — p<0,05, ** — p<0,01, н/д — различия недостоверны.

По данным бинарной логистической регрессии было выявлено, что у больных ХБП на додиализных стадиях независимыми предикторами развития КР являются наличие ХБП III—IV ст. (ОШ=27,32, 95% ДИ 4,3—172,9; p<0,001) и больший возраст пациентов (ОШ=1,12, 95% ДИ 1,02—1,22; p=0,016).

Обсуждение

Результаты проведенного исследования согласуются с рядом зарубежных работ [7—9], свидетельствующих о независимом влиянии ХБП на когнитивные функции. КР выявляются уже на начальных стадиях поражения почек (при СКФ ⩽90 мл/мин/1,73 м^2), а при развитии хронической почечной недостаточности (СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2) их частота и выраженность значительно возрастают. В нашем исследовании КР были диагностированы у 35% больных с ХБП I—II ст. и у 90% больных ХБП III—IV ст. В крупном исследовании REGARDS (The Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke) [3], включавшем 23 405 больных, было показано, что у пациентов с хронической почечной недостаточностью снижение СКФ на каждые 10 мл/мин/1,73 м^2 ассоциировано с увеличением риска развития КР на 11% независимо от сопутствующих факторов риска. В других исследованиях [4, 10] эта величина составляла от 15 до 37%. Быстрое прогрессирование ХБП, характеризующееся стремительным снижением СКФ, также ассоциировано с повышенным риском развития КР. Это было продемонстрировано в популяционном исследовании 3C [11] с участием 7839 пациентов, в котором снижение СКФ в течение 4 лет было сопряжено с ростом риска сосудистой деменции в 5,36 раза.

В проведенном нами исследовании увеличение стадии ХБП ассоциировалось с нарастанием выраженности КР по результатам MMSE, FAB и теста на регуляторные функций. Связь стадии ХБП с выраженностью КР изучалась в исследовании CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) [7] с помощью 6 нейропсихологических тестов. При обследовании 825 больных было продемонстрировано, что пациенты с более низкой СКФ имели существенно более низкие результаты тестирования.

Выявленные по результатам МРТ головного мозга признаки цереброваскулярной патологии подтверждают сосудистую природу УКР. Известно, что наличие у пациентов с ХБП «немых» инфарктов и лейкоареоза ассоциировано с повышенным риском развития инсульта, двигательных расстройств, сосудистых КР, в том числе деменции, и смерти [12, 13]. Тем не менее, учитывая высокую частоту выявления мнестических расстройств у пациентов с ХБП и тот факт, что атрофические изменения, характерные для нейродегенеративных заболеваний, редко выявляются на ранних стадиях болезни, нельзя исключать, наряду с сосудистой, также смешанную (сосудисто-дегенеративную) природу УКР у данной категории больных.

Развитие цереброваскулярной патологии с формированием КР у пациентов с ХБП во многом объясняется изменениями сосудистой стенки. В ряде исследований [14, 15] было показано, что утолщение КИМ и повышение СРПВ являются предикторами КР независимо от уровня образования, возраста, пола больных, артериального давления, проводимой терапии и ряда других факторов. Результаты нашего исследования показали, что выраженность ремоделирования стенки аорты и общих сонных артерий, оцененная по толщине КИМ, наличию атеросклеротических бляшек, показателям СРПВ и индексу аугментации, сопряжена с нарастанием тяжести КР у больных ХБП. Было показано, что соответствующие изменения развиваются уже на начальных стадиях поражения почек и выражены значительнее на более поздних стадиях болезни. Таким образом, исследование состояния сосудистой стенки аорты и сонных артерий может служить в качестве эффективного метода оценки риска развития и прогрессирования КР у больных на додиализных стадиях ХБП. Ремоделирование сосудистой стенки, приводящее к развитию цереброваскулярной патологии, возникает под действием различных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. У пациентов с ХБП наряду с традиционными факторам риска, особое значение в развитии КР придается действию факторов, обусловленных почечной недостаточностью, в первую очередь таких как анемия и гипергомоцистеинемия [2]. Анемия является независимым фактором риска развития деменции у лиц старше 65 лет в общей популяции [16]. В нашей работе снижение уровня гемоглобина и наличие анемии у больных ХБП были ассоциированы с большей тяжестью КР. Роль анемии у больных ХБП связывают как с развитием церебральной гипоксии и нарушением энергетического метаболизма клеток головного мозга, так и с недостаточностью эритропоэтина, обладающего нейротрофическим и нейропротективным действием [17].

Выявленная нами корреляция уровня гомоцистеина в плазме с УКР согласуется с данными других авторов [18, 19]. Гипергомоцистеинемия является независимым фактором риска развития как сосудистой деменции, так и болезни Альцгеймера, встречается примерно у 85% пациентов, которым проводится диализ, и только у 10% лиц в общей популяции [20]. Избыточный уровень гомоцистеина приводит к ремоделированию как крупных, так и мелких сосудов, в том числе церебральных, а также оказывает прямое нейротоксическое действие [20, 21].

При анализе ассоциации УКР с сердечно-сосудистыми факторами риска нам не удалось выявить связь когнитивной дисфункции с наличием артериальной гипертензии, уровнем АД, наличием протеинурии и дислипидемии. Это связано с тем, что артериальная гипертензия, дислипидемия и протеинурия (в том числе микроальбуминурия) отмечались у подавляющего большинства пациентов с ХБП, что не позволило провести полноценный сравнительный анализ в отдельных подгруппах. Отсутствие связи УКР с уровнем АД может быть объяснено также узким диапазоном его значений по результатам суточного мониторирования, что связано с успешностью проводимой антигипертензивной терапии. Мы также не выявили связи между УКР и длительностью ХБП, уровнем образования, курением и индексом массы тела.

Тактика ведения больных ХБП, наряду с ранним выявлением КР с помощью нейропсихологического тестирования, должна включать выявление и коррекцию факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе абдоминального ожирения, анемии, гипергомоцистеинемии, высокого пульсового АД, повышенной вариабельности АД, а также признаков поражения органов-мишеней (гипертрофии левого желудочка). Это позволит вовремя начать соответствующую терапию и предотвратить или замедлить развитие деменции и острых сосудистых

осложнений, сохранить удовлетворительное качество жизни пациентов, улучшить прогноз и выживаемость.

Таким образом, увеличение тяжести ХБП ассоциировано с ростом частоты и выраженности КР у больных на додиализных стадиях поражения почек. В основе формирования КР при ХБП лежат несколько механизмов, основным из которых является развитие сосудистых изменений под действием факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и, как следствие, формирование цереброваскулярной патологии. Можно утверждать, что основную роль в формировании УКР у пациентов с ХБП III—IV ст играет дисфункция передних отделов коры головного мозга, в то время как у пациентов с более ранними стадиями поражения почек определенный вклад в развитие когнитивного дефекта, очевидно, вносят нейродинамические нарушения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Raphael KL, Wei G, Greene T. Cognitive function and the risk of death in chronic kidney disease. *Am J Nephrol.* 2012;35(1):49-57.
   doi: 10.1159/000334872.
2. Кутырина И.А. Ремоделирование сосудов при хронической почечной недостаточности. В кн.: *Нефрология. Национальное руководство*. Под ред. Н.А. Мухина. М.: Гэотар-Медиа; 2009;608-616.
3. Tamura MK, Wadley V, Yaffe K. Kidney function and cognitive impairment in US adults: The Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) study. *Am J Kidney Dis.* 2008;52:227-234.
   doi: 10.1053/j.ajkd.2008.05.004.
4. Seliger SL, Siscovick DS, Stehman-Breen C. Moderate renal impairment and risk of dementia among older adults: The Cardiovascular Health Cognition study. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:1904-1911.
   doi: 10.1097/01.asn.0000131529.60019.fa.
5. Leys D, Englund E, Erkinjuntti T. Vascular dementia. In: *Evidence — based Dementia Practice.* Ed. by Qizilbash N, et al. Oxford etc.: Blackwell Science; 2002;460-487.
6. Etgen T, Chonchol M, Förstl H et al. Chronic kidney disease and cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Am J Nephrol.* 2012;35(5):474-525.
   doi: 10.1159/000338135.
7. Tamura MK, Xie D, Yaffe K et al. Vascular risk factors and cognitive impairment in chronic kidney disease: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(2):248-256.
   doi: 10.2215/cjn.02660310.
8. Yaffe K, Ackerson L, Tamura MK, et al. Chronic kidney disease and cognitive function in older adults: findings from the chronic renal insufficiency cohort cognitive study. *J Am Geriatr Soc.* 2010;58(2):338-345.
   doi: 10.1111/j.1532-5415.2009.02670.x.
9. Khatri M, Nickolas T, Moon YP, Paik MC. CKD Associates with cognitive decline. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(11):2427-2332.
   doi: 10.1681/asn.2008101090.
10. Tamura MK, Yaffe K, et al. Chronic kidney disease and cognitive impairment in menopausal women. *Am J Kidney Dis.* 2005;45:66-76.
    doi: 10.1053/j.ajkd.2004.08.044.
11. Helmer C, Stengel B, Metzger M et al. Chronic kidney disease, cognitive decline, and incident dementia: the 3C Study. *Neurology.* 2011;77(23):2043-2051.
    doi: 10.1212/wnl.0b013e31823b4765.
12. Debette S, Beiser A, DeCarli C, et al. Association of MRI markers of vascular brain injury with incident stroke, mild cognitive impairment, dementia, and mortality: The Framingham Offspring Study. *Stroke.* 2010;41:600-606.
    doi: 10.1161/strokeaha.109.570044.
13. Kim CD, Lee HJ, Kim DJ, et al. High prevalence of leukoaraiosis in cerebral magnetic resonance images of patients on peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis.* 2007;50:98-107.
    doi: 10.1053/j.ajkd.2007.03.019.
14. Rabkin SW. Arterial stiffness: detection and consequences in cognitive impairment and dementia of the elderly. *J Alzh Dis.* 2012;32(3):541-549.
15. 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;25(4):389-394.
    doi: 10.1002/gps.2351.
16. Atti AR, Palmer K, Volpato S, et al. Anaemia increases the risk of dementia in cognitively intact elderly. *Neurobiol Aging.* 2006;27(2):278-284.
    doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2005.02.007.
17. Rabie T, Marti HH. Brain protection by erythropoietin: a manifold task. *Physiology (Bethesda).* 2008;23:263-274.
    doi: 10.1152/physiol.00016.2008.
18. 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;59:1375-1380.
    doi: 10.1212/01.wnl.0000032494.05619.93.
19. Sachdev P. Homocysteine, cerebrovascular disease and brain atrophy. *J Neurol Sci.* 2004;226:25-29.
    doi: 10.1016/j.jns.2004.09.006.
20. Seshadri S, Wolf PA, Beiser AS, et al. Association of plasma total homocysteine levels with subclinical brain injury: Cerebral volumes, white matter hyperintensity, and silent brain infarcts at volumetric magnetic resonance imaging in the Framingham Offspring Study. *Arch Neurol.* 2008;65:642-649.
    doi: 10.1001/archneur.65.5.642.
21. Lipton SA, Kim WK, Choi YB, et al. Neurotoxicity associated with dual actions of homocysteine at the N-methyl-D-aspartate receptor. *Proc Natl Acad Sci.* 1997;94:5923-5928.
    doi: 10.1073/pnas.94.11.5923.