https://doi.org/10.17116/jnevro201811808123

Когнитивные функции, эмоциональный статус и показатели магнитно-резонансной томографии у нелеченых пациентов среднего возраста с неосложненной артериальной гипертензией

В.А. ПАРФЕНОВ[1]*, Т.М. ОСТРОУМОВА[1], О.Д. ОСТРОУМОВА[1, 2], Е.В. БОРИСОВА[2, 3], В.А. ПЕРЕПЕЛОВ[1], Е.М. ПЕРЕПЕЛОВА[1]

[1]ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия; [2]ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия; [3]ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Е.О. Мухина», Москва, Россия

Цель исследования. Изучение когнитивных функций, уровня тревоги и депрессии с учетом суточного профиля артериального давления (АД) и перфузии головного мозга у ранее не леченных пациентов среднего возраста с неосложненной эссенциальной артериальной гипертензией (АГ) 1—2-й степени в зависимости от наличия гиперинтенсивных изменений белого вещества (ГИБВ) головного мозга при МРТ. **Материал и методы.** Обследован 41 пациент с АГ (средний возраст 46,2±4,6 года) и 41 здоровый (средний возраст 50,3±6,7 года). Использовали МРТ головного мозга (MAGNETOM Skyra 3.0T, T1, T2 FSE, T2 FLAIR, T1 MPRAGE, ASL), Монреальскую шкалу оценки когнитивных функций, тест запоминания 10 слов, тест вербальных ассоциаций, тест связи цифр, тест Струпа, шкалы тревоги и депрессии Гамильтона, суточное мониторирование АД. **Результаты и заключение.** ГИБВ головного мозга при МРТ были выявлены у 22 (53,7%) больных АГ и 3 (7,3%) здоровых (p=0,0002). У пациентов с АГ отмечено статистически значимое (p<0,001) снижение мозгового кровотока по сравнению с контролем. У нелеченых пациентов среднего возраста с неосложненной АГ 1—2-й степени и наличием ГИБВ установлена связь между ГИБВ, снижением перфузии в корковой пластинке лобных долей, повышенной вариабельностью систолического АД и снижением когнитивных функций. Гипоперфузия головного мозга уже на ранней стадии АГ вызывает когнитивные нарушения, выраженность которых усиливается при наличии эмоциональных расстройств (тревоги и депрессии).

Ключевые слова: *артериальная гипертензия, средний возраст, когнитивные функции, тревога, депрессия, магнитно-резонансная томография, поражение белого вещества головного мозга, спиновая маркировка артериальной крови, церебральный кровоток, суточное мониторирование артериального давления, вариабельность артериального давления в течение суток.*

Cognitive functions, emotional status, MRI measurements in treatment-naive middle-aged patients with uncomplicated essential arterial hypertension

V.A. PARFENOV, T.M. OSTROUMOVA, O.D. OSTROUMOVA, E.V. BORISOVA, V.A. PEREPELOV, E.M. PEREPELOVA

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia; Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry», Moscow, Russia; Mukhin City Clinical Hospital, Moscow, Russia

Objective. To study cognitive functions, anxiety and depression levels, 24-hour blood pressure (BP) profile, cerebral blood flow (CBF) perfusion in treatment-naive middle-aged patients with uncomplicated essential arterial hypertension (EAH) depending on the white matter hyperintensities (WMH) burden. **Material and methods.** Forty-one hypertensive patients (mean age 46.2±4.6 years) and 41 healthy volunteers (mean age 50.3±6.7 years) were enrolled to the study. All subjects underwent brain MRI (MAGNETOM Skyra 3.0T, T1, T2 FSE, T2 FLAIR, T1 MPRAGE, ASL), Montreal cognitive assessment (MoCa), 10-word learning task, verbal fluency test, trail making test, Stroop color and word test, anxiety and depression assessment with Hamilton rating scales, 24-hour blood pressure monitoring (ABPM). **Results.** WMH were found in 22 (53.7%) hypertensive patients and in 3 (7.3%) healthy volunteers (p=0.0002). Hypertensive patients had the significantly lower CBF compared to controls (p<0.001). **Conclusion.** WMH were identified in treatment-naive middle-aged patients with uncomplicated mild to moderate EAH. There was an association between WMH and lower CBF in the cortical plate of frontal lobes, SBP variability and worse cognition. Cerebral hypoperfusion can cause cognitive impairment even in the earliest stages of EAH, which increases due to emotional disorders.

Keywords: *essential arterial hypertension, middle age, cognitive functions, anxiety, depression, magnetic resonance imaging, white matter lesions, arterial spin labeling, cerebral blood flow, ambulatory blood pressure monitoring, ambulatory blood pressure.*

© Коллектив авторов, 2018

*e-mail: vladimirparfenov@mail.ru

Артериальная гипертензия (АГ) — один из важнейших модифицируемых факторов риска развития инсульта, когнитивных нарушений (КН) и деменции [1—5]. Ее распространенность чрезвычайно высока, в том числе у лиц молодого и среднего возраста. По данным российского эпидемиологического исследования ЭССЕ [6], в выборке населения в возрасте 25—64 лет распространенность АГ составила 44%.

АГ сопровождается риском бессимптомного поражения головного мозга, которое выявляется при проведении МРТ [1, 2, 7]. Наиболее типичными проявлениями поражения головного мозга при АГ являются очаги повышенной интенсивности в белом веществе, которые очень часто обнаруживают у пожилых больных АГ, а также «немые» инфаркты, большинство из которых имеют небольшие размеры и располагаются в глубоких отделах мозга (лакунарные инфаркты) [1, 7]. Наличие гиперинтенсивных изменений в белом веществе (ГИБВ) и скрытых церебральных инфарктов сопровождается повышением риска развития инсульта, КН и деменции [1, 7, 8].

В настоящее время эссенциальная АГ считается одним из главных корригируемых факторов риска развития КН и сосудистой деменции [1, 2]. Однако исследования, посвященные этой проблеме, в основном сосредоточены на изучении связи АД и когнитивных функций у больных АГ пожилого и старческого возраста [9—14], поэтому состояние когнитивных функций у больных среднего возраста на ранних стадиях эссенциальной АГ (при небольшой длительности заболевания, отсутствии цереброваскулярных и сердечно-сосудистых осложнений) изучено недостаточно.

Цель настоящего исследования — изучение когнитивных функций и эмоционального состояния (уровня тревоги и депрессии) с учетом суточного профиля АД, перфузии головного мозга и данных МРТ у ранее не леченных пациентов среднего возраста с неосложненной эссенциальной АГ 1—2-й степени.

Материал и методы

Протокол исследования №11-16 от 14.12.16 был утвержден локальным комитетом по этике Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет) МЗ РФ. Все исследования проходили в соответствии с утвержденными руководящими принципами проведения клинических исследований. Информированное согласие было получено от каждого участника исследования.

В исследование был включен 41 больной, 26 мужчин и 15 женщин с АГ в возрасте от 40 до 59 лет (средний — 46,2±4,6 года) и 41 здоровый, 23 мужчины, 18 женщин (средний возраст 50,3±6,7 года) с нормальным уровнем АД (контрольная группа).

Средняя продолжительность АГ у больных составила 2,3±3,8 года, у 44% больных диагноз был поставлен впервые. Ранее все обследованные нами пациенты с АГ не принимали регулярной антигипертензивной терапии.

Критерии включения в исследование пациентов с АГ были следующие: возраст от 40 до 59 лет; систолическое АД (САД) 140—179 мм рт.ст. и/или диастолическое АД (ДАД) 90—109 мм рт.ст.; наличие поражения хотя бы одного из органов-мишеней (сердце, сосуды, почки); отсутствие антигипертензивной терапии или нерегулярный прием антигипертензивных препаратов минимум за 12 нед до включения в исследование, подписание информированного согласия. *Критерии включения в контрольную группу:* возраст от 40 до 59 лет; отсутствие АГ, подписание информированного согласия. *Критерии невключения* в исследование: ожирение III степени; возраст до 40 лет или 60 лет и старше; беременность, лактация; уровень офисного АД >180/110 мм рт.ст.; клинически значимое заболевание сердца (в том числе перенесенный инфаркт миокарда, атриовентрикулярная блокада II и III степени без искусственного водителя ритма, синоатриальная блокада, синдром слабости синусового узла, гипертрофическая кардиомиопатия, аортальный и митральный стенозы, хроническая сердечная недостаточность, стенокардия), печени, почек (в том числе скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по CKD-EPI менее 30 мл/мин/1,73 м^2, гемодиализ, анурия), органов дыхания (в том числе бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких); клинически значимое иммунологическое заболевание; клинически значимое эндокринное заболевание, включая сахарный диабет; вторичная АГ; подагра; психические заболевания и расстройства, деменция, зависимость от лекарственных препаратов или алкоголя; тяжелые формы нарушения периферического кровообращения (в том числе синдром Рейно; метаболический ацидоз; рефрактерная гипокалиемия); клинически значимые неврологические заболевания (в том числе инсульт и транзиторная ишемическая атака в анамнезе); хирургическая операция в течение предыдущих 3 мес (за исключением стоматологических или косметических операций); применение каких-либо лекарственных средств (включая регулярный прием антигипертензивных препаратов), которые могут повлиять на результаты исследования в течение 12 нед до включения в исследование, на момент включения в исследование и до окончания исследования. Характеристика обследованных лиц представлена в **табл. 1**.

Между группой здоровых и группой пациентов с эссенциальной АГ не было выявлено статистически значимых различий по полу, возрасту, статусу курения, уровню образования **(см. табл. 1)**. Офисные значения САД и ДАД были статистически значимо (p<0,001) выше в группе пациентов с АГ. Также имели место различия между группами по индексу массы тела, уровню глюкозы.

Всем обследуемым проводили клинический осмотр и оценку неврологического статуса. Когнитивные функции оценивали с помощью Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (МоСа) [15, 16], теста запоминания 10 слов (непосредственное и отсроченное воспроизведение) [17], теста вербальных ассоциаций (литеральные и категориальные ассоциации) [18], теста связи цифр (Trail making test, part A — TMT, часть А) [19], теста связи цифр и букв (TMT, часть В) [19], теста Струпа [20]. Наличие тревоги и депрессии определяли по шкале тревоги Гамильтона (HAM-A) [21] и шкале депрессии Гамильтона (HAM-D) [22]. Суточное мониторирование АД (СМАД) выполняли всем обследуемым согласно Европейским рекомендациям по проведению СМАД [23].

Всем пациентам проводили МРТ головного мозга (MAGNETOM Skyra 3.0T, «Siemens AG», Мюнхен, Германия). Выполнялись трехмерная Т1 анатомическая импульсная последовательность (ИП) MPRAGE с величиной изотропного вокселя 0,9 мм и первичным сбором данных в аксиальной проекции, поле обзора 280 мм, матрица 320×320, TR 2300 мс, TE 2,41 мс, количество повторов сканирования 1, толщина среза 0,9 мм; Т2 TSE ИП в сагиттальной и аксиальной проекциях, поле обзора 240 мм, ма-

Таблица 1. **Характеристика здоровых (контрольная группа) и пациентов с эссенциальной АГ**

Показатель	Здоровые (*n*=41)	Пациенты с АГ (*n*=41)
Пол: муж/жен, *n* (%)	26/15 (63,4/36,6)	23/18 (43,9/56,1)
Средний возраст, годы	46,2±4,6	50,3±6,7
Курильщики, *n* (%)	6 (14,6)	6 (14,6)
Число пациентов,		
не употребляющих алкоголь, *n* (%)	2 (4,9)	1 (2,5)
употребляющих 1—2 дозы алкоголя реже 1 раза в месяц, *n* (%)	21 (51,2)	7 (17,1)[a]
употребляющих 3—4 дозы алкоголя реже 1 раза в месяц, *n* (%)	—	3 (7,3)
употребляющих 5—6 доз алкоголя реже 1 раза в месяц, *n* (%)	—	3 (7,3)
употребляющих 1—2 дозы алкоголя 2—4 раза в месяц, *n* (%)	3 (7,3)	3 (7,3)
употребляющих 3—4 дозы алкоголя 2—4 раза в месяц, *n* (%)	11 (26,8)	19 (46,3)
употребляющих 5—6 доз алкоголя 2—4 раза в месяц, *n* (%)	1 (2,4)	4 (9,8)
употребляющих 1—6 доз алкоголя 2—3 раза в неделю, *n* (%)	3 (7,3)	—
употребляющих 1—2 дозы алкоголя 4 и более раз в неделю, *n* (%)	—	1 (2,4)
Число пациентов		
с законченным средним образованием, *n* (%)	1 (2,4)	2 (4,9)
со средним специальным образованием, *n* (%)	2 (4,9)	4 (9,8)
с неоконченным высшим образованием, *n* (%)	—	2 (4,9)
с оконченным высшим образованием, *n* (%)	38 (92,7)	33 (80,5)
Средний индекс массы тела, кг/м^2	23,9±3,4	28,6±4,5[b]
Средняя длительность эссенциальной АГ, годы	—	2,3±3,8
Впервые выявленная эссенциальная АГ, *n* (%)	—	18 (43,9%)
Степень 1 АГ, *n* (%)	—	32 (78,1)
Степень 2 АГ, *n* (%)	—	9 (21,9)
Офисное САД, мм рт.ст.	119,1±7,3	145,6±7,1[b]
Офисное ДАД, мм рт.ст.	76,1±5,3	92,2±5,1[b]
ЧСС, уд. в 1 мин	70,4±7,3	73,1±7,1
Общий холестерин, ммоль/л	5,6±0,96	5,6±0,8
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,2±0,8	4,3±0,9
Глюкоза, ммоль/л	5,2±0,4	5,6±0,6[b]
СКФ по CKD-EPI, мл/мин/1,73 м^2	79,3±10,3	76,1±12,1

Примечание. ХС-ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности. Количественные показатели представлены в виде M±SD. [a] — различия статистически значимы (p<0,05) по сравнению с контрольной группой, [b] — различия статистически значимы (p<0,001) по сравнению с контрольной группой.

трица 384×384, TR 10 000 мс, TE 100 мс, количество повторов сканирования 2, толщина среза 2 мм и T2 FLAIR ИП в аксиальной проекции, поле обзора 220 мм, матрица 320×320, TR 9000, TE 81, количество повторов сканирования 2, толщина среза 4 мм; метод спиновой маркировки артериальной крови (Pulsed Arterial Spin Labeling, PASL), поле обзора 250 мм, матрица 64×64, TR 2500, TE 12,0, количество повторов сканирования 1, толщина среза 8 мм; а также артериальная времяпролетная ангиография TOF 3D и венозная времяпролетная ангиография TOF 2D.

Всем обследуемым ранее (не более чем за 4 нед до включения в исследование) было проведено также триплексное ультразвуковое исследование внечерепных отделов брахиоцефальных артерий. Атеросклеротические бляшки выявлены у 14 пациентов с АГ, ни у кого из обследованных лиц не было обнаружено гемодинамически значимого стеноза внечерепных отделов брахиоцефальных артерий.

Статистическая обработка данных выполнялась в программных пакетах Microsoft Excel 2010 и SPSS Statistics 20 на персональном компьютере под управлением ОС Windows 7. Нормальность распределения полученных параметров оценивалась с помощью критерия Колмогорова—Смирнова. Статистическая значимость различий количественных данных определялась на основании однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) и с помощью таблиц сопряженности (критерий χ^2) для категориальных переменных. Для показателей, имеющих распределение, отличное от нормального, применялся непараметрический критерий U Манна—Уитни. Для установления меры попарной линейной связанности между исследуемыми признаками вычисляли коэффициент корреляции. Количественные показатели приведены в виде средних величин (*M*) с соответствующими им среднеквадратическими отклонениями (*SD*). Статистически значимыми считались результаты при p<0,05.

Результаты

При использовании стандартных импульсных последовательностей МРТ (T2 FSE, T2 FLAIR, T1 MPRAGE) ГИБВ головного мозга выявлены у 22 (53,7%) пациентов с АГ (количественная оценка степени выраженности по визуализационной шкале Фазекаса (Fazekas): Фазекас 1 — у 20 (48,8%) пациентов, Фазекас 2 — у 2 (4,9%) пациентов и 3 (7,3%) лиц из контрольной группы (у всех Фазекас 1) (p=0,0002).

При сравнении исходных характеристик пациентов с АГ с наличием и отсутствием ГИБВ не выявлено статистически значимых различий по полу, возрасту, статусу курения, паттерну употребления алкогольных напитков,

Таблица 2. **Показатели мозгового кровотока (мл/100 г/мин) у пациентов с эссенциальной АГ и у здоровых**

Структура	Пациенты с АГ и ГИБВ (n=22)	Пациенты с АГ без ГИБВ (n=19)	Здоровые (n=41)
Корковая пластинка лобной доли слева	37,7±7,3[a]	36,8±6,2[a]	45,3±3,6
Корковая пластинка лобной доли справа	37,8±6,2[a]	38,3±6,4[a]	45,8±3,2

Примечание. Количественные показатели представлены в виде $M \pm SD$. [a] — различия статистически значимы (p<0,001) по сравнению с контрольной группой.

Таблица 3. **Характеристика когнитивных функций у пациентов с эссенциальной АГ и у здоровых**

Показатель	Пациенты с АГ и ГИБВ (n=22)	Пациенты с АГ без ГИБВ (n=19)	Здоровые (n=41)
ТМТ А, с	37,6±11,8	35,1±14,0	41,6±12,8
ТМТ В, с	110,2±54,4	115,7±45,8	103,4±28,3
ТМТ В — ТМТ А	72,6±49,6	80,7±47,0	61,8±26,1
МоСА, баллы	28,7±1,3	28,5±1,7[b]	29,2±0,99
Литеральные ассоциации, *n*	11,8±3,97	11,4±3,2[b]	13,4±3,1
Категориальные ассоциации *n*	7,5±1,9	5,9±2,1[a, b]	7,3±2,1
Тест струпа 1, с	52,0±9,4	52,7±8,6	49,1±6,8
Тест струпа 2, с	62,6±8,96	69,0±14,1	63,5±10,2
Тест струпа 3, с	113,5±28,7	123,7±49,9	112,1±26,6
Коэффициент интерференции	50,9±30,1	54,6±39,2	48,5±20,4
Тест 10 слов — непосредственное воспроизведение	5,9±1,3	5,5±1,2	5,8±1,1
Тест 10 слов — отсроченное воспроизведение	6,4±1,8	6,0±1,8	6,2±1,99

Примечание. Количественные показатели представлены в виде $M \pm SD$. [a] — различия статистически значимы (p<0,05) между группами, [b] — различия статистически значимы (p<0,05) по сравнению с контрольной группой.

уровню образования, индексу массы тела (ИМТ), окружности талии, средней длительности и степени АГ, средним уровням оцениваемых лабораторных показателей, числу пациентов с наличием атеросклеротических бляшек в сонных артериях.

При оценке значений мозгового кровотока между подгруппами пациентов с наличием и отсутствием ГИБВ достоверных различий получено не было **(табл. 2)**. При этом у обеих подгрупп пациентов отмечалось статистически значимое (p<0,001) снижение мозгового кровотока по сравнению со здоровыми.

Сравнительная характеристика когнитивных функций у пациентов с эссенциальной АГ с наличием и отсутствием ГИБВ и у лиц контрольной группы представлена в **табл. 3**. Пациенты с АГ без ГИБВ называли меньше слов в тесте на категориальные ассоциации по сравнению с подгруппой пациентов с ГИБВ (различие статистически значимо, p<0,05). Кроме того, в подгруппе пациентов без ГИБВ по сравнению со здоровыми выявлен статистически значимо (p<0,05) более низкий средний балл по МоСА, а также эти пациенты называли меньше слов в тестах на литеральные и категориальные ассоциации (в обоих случаях различия статистически значимы p<0,05).

В подгруппах пациентов с АГ и ГИБВ были выявлены статистически значимо (p<0,05) более высокие средние баллы по HAM-A по сравнению со здоровыми (1,7±3,6 и 0,3±1,0 балла соответственно). В подгруппе пациентов без ГИБВ средние баллы по HAM-A (1,8±2,3 балла) и HAM-D (1,5±2,3) были статистически значимо (p<0,001) выше, чем у здоровых (0,3±1,0 и 0,2±0,5 балла соответственно).

При анализе данных СМАД между подгруппами пациентов с АГ с наличием и с отсутствием ГИБВ среднесуточные, среднедневные, средненочные уровни САД, ДАД и пульсового АД (ПАД) статистически значимо не различались. Однако у пациентов с ГИБВ были статистически значимо (p<0,05) выше показатели вариабельности САД в целом за сутки и в период бодрствования по сравнению с подгруппой пациентов без ГИБВ **(табл. 4)**. Все анализируемые в настоящем исследовании показатели вариабельности АД по СМАД были статистически значимо выше у пациентов с АГ с/без ГИБВ по сравнению со здоровыми **(см. рисунок)**.

В подгруппе пациентов с ГИБВ преобладал диппер-тип суточного профиля АД, а в подгруппе пациентов без ГИБВ — нон-диппер-тип и найт-пикер-тип (различия статистически не значимы). Параметры, характеризующие утреннюю динамику АД, статистически значимо не различались между подгруппами пациентов с наличием ГИБВ и без ГИБВ.

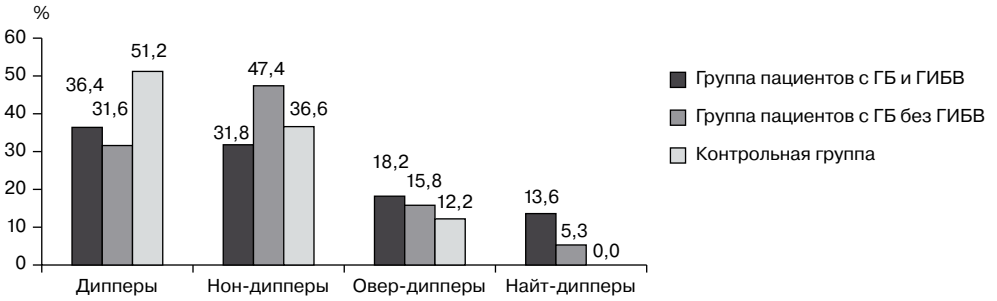
В подгруппе пациентов с АГ без ГИБВ выявлена статистически значимая прямая корреляционная связь между мозговым кровотоком в корковой пластинке лобной доли слева и количеством слов в тесте литеральных ассоциаций (r=0,535, p=0,02). В подгруппе пациентов с ГИБВ была обнаружена статистически достоверная связь мозгового кровотока как справа (r=0,528, p=0,01), так и слева (r=0,472, p=0,03) с разницей во времени в выполнении части 3 и 2 теста Струпа.

В подгруппе пациентов без ГИБВ отмечена статистически значимая обратная корреляция между результатами оценки уровня тревоги по HAM-A и количеством слов в

Таблица 4. **Вариабельность САД и ДАД, по данным СМАД, в подгруппах пациентов с эссенциальной АГ с/без ГИБВ и группе здоровых**

M±*SD*, мм рт.ст.	Пациенты с АГ и ГИБВ (*n*=22)	Пациенты с АГ без ГИБВ (*n*=19)	Здоровые (*n*=41)
Вариабельность САД в период бодрствования	18,0±4,5[d]	15,7±3,1[a, b]	13,6±3,6
Вариабельность САД в период сна время	14,5±4,1[d]	14,1±3,4[d]	10,6±3,0
Суточная вариабельность САД	19,7±3,9[d]	17,2±3,3[a, c]	14,6±3,5
Вариабельность ДАД в период бодрствования	12,8±3,1[c]	13,4±2,3[d]	10,5±2,6
Вариабельность ДАД в период сна время	10,5±3,7[c]	11,0±2,6[d]	8,5±2,4
Суточная вариабельность ДАД	13,9±3,5[d]	13,9±3,1[d]	11,3±2,1

Примечание. Данные представлены в виде *M*±*SD*. [a] — различия статистически значимы $p<0,05$ между подгруппами пациентов с АГ, [b] — различия статистически значимы $p<0,05$ по сравнению с контрольной группой, [c] — различия статистически значимы ($p<0,01$) по сравнению с контрольной группой, [d] — различия статистически значимы ($p<0,001$) по сравнению с контрольной группой.



Характеристика суточного профиля АД в подгруппах пациентов с эссенциальной АГ с ГИБВ и без них и у здоровых.

тестах литеральных ($r=-0,490$, $p=0,03$) и категориальных ассоциаций ($r=-0,740$, $p=0,0003$). Статистически значимых корреляций с уровнем депрессии не зарегистрировано. В подгруппе пациентов с ГИБВ не выявлено статистически значимой связи между результатами когнитивного тестирования и уровнями тревоги и депрессии.

В подгруппе пациентов без ГИБВ обнаружена статистически значимая обратная связь между уровнем ПАД в течение суток ($r=-0,617$, $p=0,005$) и в период сна ($r=-0,5897$, $p=0,008$) и баллами по МоСА. В подгруппе пациентов с ГИБВ отмечена статистически значимая обратная корреляция уровня ДАД в период сна и количества слов в тесте категориальных ассоциаций ($r=-0,506$, $p=0,02$). Вариабельность САД в период бодрствования была статистически значимо связана со временем выполнения части В ТМТ ($r=0,426$, $p=0,05$) и разницей во времени в выполнении части В и А ТМТ ($r=0,438$, $p=0,04$). Не обнаружено статистически значимых связей между результатами когнитивного тестирования и офисными уровнями САД, ДАД и ПАД как в подгруппе пациентов с наличием ГИБВ, так и подгруппе пациентов без ГИБВ.

Обсуждение

ГИБВ на МРТ считают наиболее типичными проявлениями поражения головного мозга при АГ [1]. Их наличие рассматривают как прогностически неблагоприятный фактор развития инсульта и КН и в качестве раннего маркера поражения головного мозга при АГ [1, 7, 8]. ГИБВ обнаруживают почти у всех пожилых больных АГ [1]. В то же время их частота у пациентов с АГ более молодого возраста на самых ранних этапах заболевания изучена лишь в исследовании C. Sierra и соавт. [24], которые обследовали 60 нелеченых больных с эссенциальной АГ в возрасте 50—60 лет и обнаружили ГИБВ головного мозга у 38% пациентов. Контрольной группы (здоровые), сопоставимой по возрасту, в данном исследовании не было, поэтому остался неясным вопрос: насколько частота данных изменений белого вещества отличается от таковой у лиц той же возрастной группы с нормальным АД. В настоящем исследовании мы также обследовали не леченных ранее пациентов с АГ с неосложненной АГ, без сахарного диабета, сходной возрастной группы (от 40 до 59 лет, средний возраст 46,2±4,6 года) и обнаружили ГИБВ головного мозга в 54% случаев, что статистически значимо превышало частоту их выявления у здоровых того же возраста с нормальным АД (7,5%). Большая распространенность изменений белого вещества в нашем исследовании, несмотря на включение больных более молодого возраста (40—59 лет), возможно, обусловлена тем, что мы проводили МРТ на томографе 3,0 Тесла, тогда как C. Sierra и соавт. [24] — 1,5 Тесла.

Полагают, что определенную роль в развитии ГИБВ могут играть нарушения церебральной гемодинамики, снижение мозгового кровотока [25, 26]. В настоящем исследовании с помощью метода спиновой маркировки артериальной крови (Pulsed Arterial Spin Labeling, PASL) МРТ у нелеченых пациентов среднего возраста с неосложненной АГ нами выявлено статистически значимое снижение мозгового кровотока в корковой пластинке передних лобных

отделов головного мозга по сравнению с сопоставимыми по возрасту здоровыми лицами с нормальным АД. При этом у больных АГ статистически значимо более низкие значения мозгового кровотока по сравнению со здоровыми лицами обнаружены как при наличии, так и отсутствии ГИБВ головного мозга (по данным рутинных режимов МРТ). Обнаруженное снижение перфузии у больных АГ по сравнению со здоровыми той же возрастной группы может указывать на потенциальный механизм патогенеза очаговых изменений, связанный с гемодинамикой.

T. Wang и соавт. [27] также с помощью метода PASL изучали гемодинамические изменения в «нормальном» белом веществе у пациентов среднего возраста с АГ. Авторы обнаружили, что у пациентов с АГ 1-й степени имеют место статистически значимо более низкие значения мозгового кровотока в семиовальном центре, белом веществе возле передних и задних рогов боковых желудочков, валике мозолистого тела по сравнению с контролем. Пациенты с АГ 2-й степени имели достоверно более низкие показатели церебрального кровотока по сравнению со здоровыми во всех областях интереса. M. O'Sullivan и соавт. [26] обнаружили у пожилых пациентов с АГ при МРТ головного мозга с контрастированием (exogenous contrast-based perfusion MRI), что мозговой кровоток в «нормальном» белом веществе был, с одной стороны, статистически значимо меньше, чем у лиц контрольной группы, а с другой — статистически значимо больше, чем мозговой кровоток в зонах ГИБВ. Все изложенные выше факты позволяют предположить, что гипоперфузия может быть ранним этапом развития структурных изменений в белом веществе головного мозга.

При сравнении исходных характеристик пациентов с АГ с наличием и отсутствием ГИБВ в настоящем исследовании между ними не выявлено статистически значимых различий по полу, возрасту, статусу курения, паттерну употребления алкогольных напитков, уровню образования, индексу массы тела, окружности талии, средней длительности и степени АГ, средним уровням оцениваемых лабораторных показателей, числу пациентов с наличием атеросклеротических бляшек в сонных артериях. Значения АД (САД, ДАД и ПАД) при офисном измерении и по данным СМАД также статистически значимо не различались в данных подгруппах пациентов с АГ. Однако пациенты с АГ и наличием ГИБВ имели статистически значимо большие значения вариабельности САД в период бодрствования и в целом за 24 ч.

Под вариабельностью АД подразумевают отклонения АД от среднего уровня за определенный промежуток времени [28]. Существуют разные виды вариабельности АД: суточная вариабельность АД — это вариабельность АД в течение суток, определяемая методом СМАД, включая вариабельность АД отдельно в периоды бодрствования и сна [28]. Выявлено, что суточная вариабельность АД независимо от уровня АД и различных клинических факторов риска связана с наличием у больных АГ болезни мелких сосудов головного мозга [29, 30]. Так, J. Filomena и соавт. [29] проанализировали данные 487 больных АГ (средняя длительность заболевания 8,6 года, 95% получали антигипертензивную терапию) 59—67 лет без деменции и инсульта в анамнезе, которые наблюдались в когортном исследовании Investigating Silent Strokes in Hypertensives. Всем пациентам была выполнена МРТ головного мозга на томографе 1,5Т и СМАД. При МРТ у 92 (18,9%) больных было констатировано наличие болезни мелких сосудов головного мозга. Авторы выявили, что в этой подгруппе пациентов по сравнению с больными с отсутствием болезни мелких сосудов головного мозга вариабельность САД за 24 ч, в периоды бодрствования и сна статистически значимо больше (p<0,001, p=0,005, p=0,001 соответственно). Вариабельность ДАД не различалась между подгруппами.

Результаты, подобные нашим, были получены E. Gomez-Angelats и соавт. [31], которые также обследовали пациентов с АГ 1—2-й степени среднего возраста (50—60 лет), ранее не получавших антигипертензивную терапию, и обнаружили, что у них при наличии ГИБВ была статистически значимо выше вариабельность САД за сутки. Однако в этом исследовании в подгруппе пациентов с АГ и ГИБВ уровни среднесуточного САД и ДАД были статистически значимо выше, чем у пациентов без ГИБВ, что не позволило авторам сделать однозначный вывод о том, что повышенная вариабельность АД вносит вклад в развитие ГИБВ. В настоящем исследовании уровни АД были одинаковы в двух подгруппах пациентов с АГ (с/без ГИБВ), а корреляционный анализ не выявил связи между уровнем и вариабельностью АД. Поэтому мы можем сделать вывод, что повышенная вариабельность САД, по-видимому, является важным фактором, влияющим на образование ГИБВ при АГ.

Связь между повышенной вариабельностью САД за сутки и поражением белого вещества головного мозга выявили и F. Puisieux и соавт. [32].

Имеются данные, что наличие ГИБВ у пациентов с АГ связано со степенью снижения АД в период сна (тип суточного профиля АД) [33, 34]. В настоящей работе у пациентов с АГ в подгруппах с/без ГИБВ не отмечено статистически значимых различий в представленности разных типов суточного профиля АД.

Общеизвестно, что АГ является одним из факторов риска развития КН [1, 2]. Согласно имеющимся данным литературы, наиболее часто при АГ страдают управляющие функции, скорость обработки информации и память, хотя в абсолютном большинстве исследований были обследованы пациенты с АГ гетерогенной группы по возрасту (преимущественно пожилого и старческого возраста), у них имелись сопутствующие заболевания и осложнения, в том числе цереброваскулярные, значительная часть уже получали антигипертензивную терапию, что, безусловно, оказывало влияние на результаты [11, 35].

Во многих исследованиях у пожилых больных АГ, также как и пациентов с нормальным АД, обнаружена связь между наличием ГИБВ головного мозга и состоянием когнитивных функций [36—38]. У пациентов с АГ среднего возраста связь когнитивных функций с наличием ГИБВ изучали C. Sierra и соавт. [24]. Они обследовали пациентов с неосложненной эссенциальной АГ, которые никогда не получали антигипертензивную терапию. Авторы выявили, что пациенты с наличием ГИБВ хуже выполняли тест на прямую числовую последовательность, который является стандартным для оценки внимания, по сравнению с пациентами с АГ без ГИБВ. Хотя в настоящем исследовании был обследован сходный контингент пациентов с АГ, подобной закономерности выявлено не было. Это обусловлено тем, что в исследовании C. Sierra и соавт. у пациентов с наличием ГИБВ был достоверно выше уровень офисного САД и ДАД по сравнению с пациентами без ГИБВ, тогда как в нашем исследовании статистически достоверных различий между подгруппами пациентов с АГ с/без ГИБВ не

было. Именно повышенный уровень АД, как известно, связан с наличием ГИБВ головного мозга [1, 2, 36—38]. Нами также обнаружены статистически значимые связи между результатами нейропсихологического обследования и уровнем АД по данным СМАД (но не данным офисного измерения) в обеих подгруппах пациентов с АГ (с наличием и отсутствием ГИБВ).

Хотелось бы обратить особое внимание на выявленную нами связь вариабельности САД в период бодрствования со временем выполнения части В ТМТ и разницей во времени в выполнении частей В и А ТМТ в подгруппе пациентов с наличием ГИБВ. Связь параметров суточной вариабельности АД с когнитивными функциями ранее была обнаружена у больных АГ пожилого и старческого возраста с осложненной АГ, многие из которых получали антигипертензивную терапию [39—41]. Среди факторов, повышающих вариабельность АД в течение суток, имеют значение повышенная жесткость артерий и/или поведенческие и эмоциональные факторы [23,28].

В настоящем исследовании у пациентов с АГ как с наличием, так и отсутствием ГИБВ выявлена статистически значимая прямая корреляционная связь между мозговым кровотоком и результатами нейропсихологических тестов, оценивающими беглость речи, семантическую память и ригидность/гибкость познавательного контроля. Похожие результаты получены в работе M. Alosco и соавт. [42], в которую были включены 55 пожилых пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (средний возраст 65,6±9,1 года, 60% женщин), 38,2% из них имели АГ. У включенных в исследование пациентов отмечалась множественная сопутствующая патология: у 12,7% — стенокардия, у 9,1% — фибрилляция предсердий, у 18,2% — ишемическая болезнь сердца, у 9,1% — сердечная недостаточность, у 9,1% — сахарный диабет, 38,2% пациентов страдали АГ, 10,9% — перенесли инфаркт миокарда. Когнитивные функции оценивали с помощью краткой шкалы оценки психического статуса (КШОПС) и RBANS (Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status). Всем пациентам была проведена МРТ головного мозга на томографе Siemens Tim Trio 3 T в последовательностях 3D T1-MPRAGE и ASL. Авторы выявили, что сниженная средняя перфузия головного мозга коррелировала с худшим средним баллом по RBANS (r(47)=0,32, p=0,03), статистически значимых корреляций со шкалой КШОПС не отмечено. Также было обнаружено, что пониженные значения перфузии в лобных долях статистически значимо коррелировали со средним баллом по RBANS (r(47)=0,44, p<0,01), а также следующими когнитивными доменами: кратковременная память (r(47)=0,51, p<0,001), речь (r(47)=0,34, p=0,02), отсроченное воспроизведение (r(47)=0,48, p<0,001). Авторы отмечают, что их результаты согласуются с данными предыдущих публикаций, демонстрирующих негативное влияние церебральной гипоперфузии на когнитивные функции [43, 44]. Исходя из изложенного выше, можно сделать предположение, что выявленные нами связи когнитивных функций и наличия ГИБВ со сниженным CBF и/или повышенной вариабельностью АД свидетельствуют в пользу «сосудистого» механизма их возникновения.

По данным эпидемиологических исследований, у пациентов с АГ распространенность тревожных и депрессивных расстройств значительно выше, чем в популяции [45, 46]. Как при депрессии, так и тревожном расстройстве достаточно часто наблюдаются нарушения КН [47—49], они связаны с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, в том числе АГ, и в значительной степени сопряжены с нарушением церебральной гемодинамики [50, 51]. Тем не менее такие факторы, как сопутствующие психические и эмоциональные нарушения, также могут способствовать развитию КН. В последнее время увеличивается число публикаций о связи депрессии и церебральной гипоперфузии как у пациентов с соматическими заболеваниями (например, сердечно-сосудистыми), так и пациентов неврологического профиля (например, при болезни Альцгеймера), при этом в данных работах показано, что сочетание депрессии и гипоперфузии может усугубить имеющуюся когнитивную дисфункцию [52—54]. Есть также основания полагать, что тревожные расстройства могут негативно влиять на течение неврологических заболеваний, приводя к гипоперфузии и КН [55—57].

Имеются данные, что тревожные расстройства связаны с КН у пациентов с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями (например, при сердечной недостаточности) [58]. Нами в подгруппе пациентов без ГИБВ выявлена статистически значимая обратная связь между уровнем тревоги (шкала Гамильтона) и количеством слов в тестах литеральных и категориальных ассоциаций. Возможное объяснение данных результатов может включать синергические эффекты тревоги и церебральной гипоперфузии. В одной из работ была продемонстрирована связь между повышенной тревожностью и ишемическими изменениями головного мозга у пациентов с сердечной недостаточностью [59], предполагается возможная связь между тревожными нарушениями и мозговым кровотоком у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Изменения церебральной перфузии в ответ на повышенный уровень тревоги выявляются как у молодых лиц, так и людей пожилого возраста [60, 61].

Существуют лишь единичные публикации о связи тревоги с церебральной перфузией и КН. Так, в цитируемой выше работе M. Alosco и соавт. [42] было обнаружено, что повышенный уровень тревоги связан с ухудшением когнитивных функций. Кроме того, была выявлена связь высокого уровня тревоги и снижения перфузии в лобных долях головного мозга. Это могло быть обусловлено тем, что в лобных долях находятся определенные центры, регулирующие эмоции, соответственно тревожные нарушения могли возникнуть вследствие гипоперфузии данных структур (например, коры поясной извилины) [62]. Известно, что поражение лобных долей связано с импульсивностью и аффективными расстройствами, включая повышенный уровень тревоги [63, 64]. В то же время вполне возможно, что существует двусторонняя связь между перфузией в лобных долях головного мозга и тревожными расстройствами. Необходимо проведение дальнейших проспективных исследований, которые позволили бы выявить анатомические структуры, отвечающие за проявление тревожных расстройств вследствие гипоперфузии лобных долей у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Таким образом, у нелеченых пациентов среднего возраста с неосложненной АГ 1—2-й степени в 53,7% случаев выявляются ГИБВ головного мозга при МРТ, что отличает их от здоровых с нормальным АД той же возрастной группы. У этих пациентов имеется связь между наличием ГИБВ, снижением перфузии в корковой пластинке лобных долей, повышенной вариабельностью САД и когнитив-

ными функциями. Результаты настоящего исследования позволяют также предположить, что неблагоприятные эффекты гипоперфузии головного мозга на когнитивные функции усугубляются при наличии эмоциональных расстройств.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes P, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertension*. 2013;31:1281-1357. https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc
2. Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Бойцов С.А., Небиеридзе Д.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов). *Системные гипертензии*. 2010;3:5-26. [Chazova IE, Ratova LG, Boitsov SA, Nebieridze DV. Recommendations for the management of arterial hypertension Russian Medical Society of Arterial Hypertension and Society of Cardiology of the Russian Federation. *Systemic Hypertension*. 2010;3:5-26. (In Russ.)].
3. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, Rangarajan S, Islam S, Pais P, McQueen MJ, Mondo C, Damasceno A, Lopez-Jaramillo P, Hankey GJ, Dans AL, Yusoff K, Truelsen T, Diener HC, Sacco RL, Ryglewicz D, Czlonkowska A, Weimar C, Wang X, Yusuf S. INTERSTROKE investigators. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *The Lancet*. 2010;376(9735):112-123. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(10)60834-3
4. Muela HCS, Costa-Hong VA, Yassuda MS, Moraes N., Memória CM, Machado FM, Macedo TA, Shu EBS, Massaro RA, Nitrini R, Mansur AJ, Bortolotto LA. Hypertension severity is associated with impaired cognitive performance. *Journal of the American Heart Association*. 2017;6(1):004579. https://doi.org/10.1161/jaha.116.004579
5. Perrotta M, Lembo G, Carnevale D. Hypertension and dementia: epidemiological and experimental evidence revealing a detrimental relationship. Int *J Mol Sci*. 2016;17:347-358. https://doi.org/10.3390/ijms17030347
6. Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В., Гатагонова Т.М., Дупляков Д.В., Ефанов А.Ю., Жернакова Ю.В., Конради А.О., Либис Р.А., Минаков А.В., Недогода С.В., Ощепкова Е.В., Романчук С.В., Ротарь О.П., Трубачева И.А., Чазова И.Е. , Шляхто Е.В., Карпов Р.С., Кавешников В.С., Серебрякова В.Н., Муромцева Г.А., Евстифеева С.Е., Капустина А.В., Константинов В.В., Оганов Р.Г., Мамедов М.Н., Баранова Е.И., Назарова О.А., Шутемова Е.А., Бабенко Н.И., Фурменко Г.И., Азарин О.Г., Бондарцов Л.В., Хвостикова А.Е., Ледяева А.А., Чумачек Е.В., Исаева Е.Н., Басырова И.Р., Кондратенко В.Ю., Лопина Е.А., Сафонова Д.В., Скрипченко А.Е., Индукаева Е.В., Черкасс Н.В., Максимов С.А., Данильченко Я.В., Мулерова Т.А., Шалаев С.В., Медведева И.В., Шава В.П., Сторожок М.А., Толпаров Г.В., Астахова З.Т., Тогузова З.А. Артериальная гипертония среди лиц 25—64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(4):4-14. [Boytsov SA, Balanova YuA, Shalnova SA, Deev AD, Artamonova GV, Gatagonova TM, Duplyakov DV, Efanov AYu, Zhernakova YuV, Konradi AO, Libis RA, Minakov AV, Nedogoda SV, Oshchepkova EV, Romanchuk SA, Rotar OP, Trubacheva IA, Chazova IE, Shlyakhto EV, Karpov RS, Kaveshnikov VS, Serebryakova VN, Muromtseva GA, Evstifeeva SE, Kapustina AV, Konstantinov VV, Oganov RG, Mamedov MN, Baranova EI, Nazarova OA, Shutemova EA, Babenko NI, Furmenko GI, Azarin OG, Bondartsov LV, Khvostikova AE, Ledyaeva AA, Chumachek EV, Isaeva EN, Basyrova IR, Kondratenko VYu, Lopina EA, Safonova DV, Skripchenko AE, Indukaeva EV, Cherkass NV, Maksimov SA, Danil'chenko YaV, Mulerova TA, Shalaev SV, Medvedeva IV, Shava VP, Storozhok MA, Tolparov GV, Astakhova ZT, Toguzova ZA. Arterial hypertension among individuals of 25—64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(4):4-14. (In Russ.)]. https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-4-4-14
7. Buyck JF, Dufouil C, Mazoyer B, Maillard P, Ducimetie`re P, Alpe'rovitch A, Bousser M-G, Kurth T, Tzourio C. Cerebral white matter lesions are associated with the risk of stroke but not with other vascular events: the 3-City Dijon Study. *Stroke*. 2009;40:2327-2331. https://doi.org/10.1161/strokeaha.109.548222
8. Kearney-Schwartz A, Rossignol P, Bracard S, Felblinger J, Fay R, Boivin JM, Lecompte T, Lacolley P, Benetos A, Zannad F. Vascular structure and function is correlated to cognitive performance and white matter hyperintensities in older hypertensive patients with subjective memory complaints. *Stroke*. 2009;40:1229-1236. https://doi.org/10.1161/strokeaha.108.532853
9. Obisesan TO, Obisesan OA, Martins S, Alamgir L, Bond V, Maxwell C, Gillum RF. High blood pressure, hypertension, and high pulse pressure are associated with poorer cognitive function in persons aged 60 and older: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56:501-509. https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2007.01592.x
10. Yasar S, Ko JY, Nothelle S, Mielke MM, Carlson MC. Evaluation of the effect of systolic blood pressure and pulse pressure on cognitive function: the Women's Health and Aging Study II. *PLoS One*. 2011;6:27976. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0027976
11. Парфенов В.А., Старчина Ю.А. Когнитивные нарушения у пациентов с артериальной гипертензией и их лечение. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2011;3(1):27-33. [Parfenov VA, Starchina YuA. Cognitive impairment in patients with hypertension and their treatment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2011;3(1):27-33. (In Russ.)]. https://doi.org/10.14412/2074-2711-2011-130
12. Launer LJ, Masaki K, Petrovitch H, Foley D, Havlik RJ. The association between midlife blood pressure levels and late-life cognitive function: the Honolulu-Asia Aging Study. *JAMA*. 1995;274:1846-1851. https://doi.org/10.1001/jama.274.23.1846
13. Debette S, Seshadri S, Beiser A, Au R, Himali JJ, Palumbo C, Wolf PA, DeCarli C. Midlife vascular risk factor exposure accelerates structural brain aging and cognitive decline. *Neurology*. 2011;77:461-468. https://doi.org/10.1212/wnl.0b013e318227b227
14. Gottesman RF, Schneider AL, Albert M, Alonso A, Bandeen-Roche K, Coker L, Coresh J, Knopman D, Power MC, Rawlings A, Sharrett AR, Wruck LM, Mosley TH. Midlife hypertension and 20-year cognitive change: the Atherosclerosis Risk in Communities neurocognitive study. *JAMA Neurol*. 2014;71:1218-1227. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.1646
15. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, Cummings JL, Chertkow H. The Montreal cognitive assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53:695-699. https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
16. Nasreddine Z. MoCA Russian version, 2010. Accessed April 25, 2018. http://www.mocatest.org/wp-content/uploads/2015/tests-instructions/MoCA-Test-Russian_2010.pdf
17. Morris JC, Heyman A, Mohs RC, Hughes JP, Belle G van, Fillenbaum G. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology*. 1989;39:1159-1165. https://doi.org/10.1212/wnl.39.9.1159
18. Парфенов В.А., Захаров В.В., Преображенская И.С. *Когнитивные расстройства*. М.; 2014. [Parfenov VA, Zaharov VV, Preobrazenskaya IS. *Cognitive impairment*. M.; 2014. (In Russ.)].
19. Reitan R. Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. *Percept Mot Skills*. 1958;8:271-276. https://doi.org/10.2466/pms.1958.8.3.271
20. MacLeod CM. Half a century of research on the Stroop effect: An integrative review. *Psychol Bull*. 1991;109(2):163-203. https://doi.org/10.1037//0033-2909.109.2.163
21. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol*. 1959;32:50-55. https://doi.org/10.1111/j.2044-8341.1959.tb00467.x
22. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960;23:56-62. https://doi.org/10.1136/jnnp.23.1.56

23. O'Brien E, Parati G, Stergiou G, Asmar R, Beilin L, Bilo G, Clement D, de la Sierra A, de Leeuw P, Dolan E, Fagard R, Graves J, Head GA, Imai Y, Kario K, Lurbe E, Mallion J-M, Mancia G, Mengden Th, Myers M, Ogedegbe G, Ohkubo T, Omboni S, Palatini P, Redon J, Ruilope LM, Shennan A, Staessen JA, vanMontfrans G, Verdecchia P, Waeber B, Wang J, Zanchetti A, Zhang Y, on behalf of the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. Guidelines European Society of Hypertension Position Paper on Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *Journal of Hypertension*. 2013;31:1731-1768. https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000000017

24. Sierra C, de la Sierra A, Salamero M, Sobrino J, Gomez-Angelats E, and Coca A. Silent Cerebral White Matter Lesions and Cognitive Function in Middle-Aged Essential Hypertensive Patients. *Am J Hypertens*. 2004;17:529-534. https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2004.02.014

25. Alosco ML, Brickman AM, Spitznagel MB, Garcia SL, Narkhede A, Griffith EY, Raz N, Cohen R, Sweet LH, Colbert LH, Josephson R, Hughes J, Rosneck J, Gunstad J. Cerebral perfusion is associated with white matter hyperintensities in older adults with heart failure. *Congest Heart Fail*. 2013;19:29-34. https://doi.org/10.1111/chf.12025

26. O'Sullivan M, Lythgoe DJ, Pereira AC, Summers PE, Jarosz JM, Williams SCR, Markus HS. Patterns of cerebral blood flow reduction in patients with ischemic leukoaraiosis. *Neurology*. 2002;59:321-326. https://doi.org/10.1212/wnl.59.3.321

27. Wang T, Li Y, Guo X, Huang D, Ma L, Wang DJ, Lou X. Reduced perfusion in normal-appearing white matter in mild to moderate hypertension as revealed by 3D pseudocontinuous arterial spin labeling. *J Magn Reson Imaging*. 2016;43(3):635-643. https://doi.org/10.1002/jmri.25023

28. Горбунов В.М. Современные представления о вариабельности артериального давления. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2012;8(6):810-818. [Gorbunov VM. Modern views on the variability of blood pressure. *Rational Pharmacother Card*. 2012;8(6):810-818. (In Russ.)]. https://doi.org/10.20996/1819-6446-2012-8-6-810-818

29. Filomena J, Riba-Llena I, Vinyoles E, Tovar JL, Mundet X, Castane X, Vilar A, López-Rueda A, Jiménez-Baladó J, Cartanyà A, Montaner J, Delgado P. Short-term blood pressure variability relates to the presence of subclinical brain small vessel disease in primary hypertension. *Hypertension*. 2015;66(3):634-640. https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.115.05440

30. Yamaguchi Y, Wada M, Sato H, Nagasawa H, Koyama S, Takahashi Y, Kawanami T, Kato T. Impact of Ambulatory Blood Pressure Variability on Cerebral Small Vessel Disease Progression and Cognitive Decline in Community-Based Elderly Japanese. *American Journal of Hypertension*. 2014; 27(10):1257-1267. https://doi.org/10.1093/ajh/hpu045

31. Gomez-Angelats E, de la Sierra A, Sierra C, Parati G, Mancia G, Coca A. Blood pressure variability and silent cerebral damage in essential hypertension. *The American Journal of Hypertension*. 2004;17(8):696-700. https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2004.05.002

32. Puisieux F, Monaca P, Deplanque D, Delmaire C, di Pompeo C, Monaca C, Leys D, Pruvo JP, Dewailly P. Relationship between leuko-araiosis and blood pressure variability in the elderly. *Eur Neurol*. 2001;46:115-120. https://doi.org/10.1159/000050783

33. Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, Imiya M, Matsuo M, Shimada K. Nocturnal fall of blood pressure and silent cerebrovascular damage in elderly hypertensive patients. Advanced silent cerebrovascular damage in extreme dippers. *Hypertension*. 1996;27(1):130-135. https://doi.org/10.1161/01.hyp.27.1.130

34. Watanabe N, Imai Y, Nagai K, Tsuji I, Satoh H, Sakuma M, Sakuma H, Kato J, Onodera-Kikuchi N, Yamada M, Abe F, Hisamichi S, Abe K. Nocturnal blood pressure and silent cerebrovascular lesions in elderly Japanese. *Stroke*. 1996;27:1319-1327. https://doi.org/10.1161/01.str.27.8.1319

35. Van Boxtel MPJ, Henskens LHG, Kroon AA, Hofman PAM, Gronenschild EHBM, Jolles J, de Leeuw PW. Ambulatory blood pressure, asymptomatic cerebrovascular damage and cognitive function in essential hypertension. *Journal of Human Hypertension*. 2006;20(1):5-13. https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1001934

36. De Groot JC, de Leeuw FE, Oudkerk M, van Gijn J, Hofman A, Jolles J, Breteler MMB. Periventricular cerebral white matter lesions predict rate of cognitive decline. *Ann Neurol*. 2002;52:335-341. https://doi.org/10.1002/ana.10294

37. Longstreth WT, Manolio TA, Arnold A, Burke GL, Bryan N, Jungreis ChA, Enright PL, O'Leary D, Fried L. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people: The Cardiovascular Health Study. *Stroke*. 1996;27:1274-1282. https://doi.org/10.1161/01.str.27.8.1274

38. De Groot JC, de Leeuw FE, Oudkerk M, van Gijn J, Hofman A, Jolles J, Breteler MMB. Cerebral white matter lesions and cognitive function: The Rotterdam Scan Study. *Ann Neurol*. 2000;47:145-151. https://doi.org/10.1212/wnl.56.11.1539

39. Kanemary A, Kanemary K, Kuwajima I. The effects of Short-Term blood pressure variability and nighttime blood pressure levels on cognitive function. *Hypertens Res*. 2001;24:19-24. https://doi.org/10.1291/hypres.24.19

40. Sakakura K, Ishikawa J, Okuno M, Shimada K, Kario K. Exaggerated Ambulatory Blood Pressure Variability Is Associated with Cognitive Dysfunction in the Very Elderly and Quality of Life in the Younger Elderly. *AJH*. 2007;20:720-727. https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2007.02.001

41. Bellelli G, Pezzini A, Bianchetti A, Trabucchi M: Increased blood pressure variability may be associated with cognitive decline in hypertensive elderly subjects with no dementia. *Arch Intern Med*. 2002;162:483-484. https://doi.org/10.1001/archinte.162.4.483

42. Alosco ML, Gunstad J, Beard C, Xu X, Clark US, Labbe DR, Jerskey BA, Ladino M, Cote DM, Walsh EG, Poppas A, Cohen RA, Sweet LH. The synergistic effects of anxiety and cerebral hypoperfusion on cognitive dysfunction in older adults with cardiovascular disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2015;28(1):57-66. https://doi.org/10.1177/0891988714541871

43. Moser DJ, Ponton LLB, Miller IN, Schultz SK, Menda Y, Arndt S, Nopoulos PC. Cerebral blood flow and neuropsychology functioning in elderly vascular disease patients. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2012;34:220-225. https://doi.org/10.1080/13803395.2011.630653

44. Moren MG, Davis AS, Binkman JJ, Dean RS. Neuropsychological measures and single photon emission tomography in the differentiation and classification of cerebral perfusion deficits in Alzheimer's dementia. *Int J Neurosci*. 2005;115:1131-1149. https://doi.org/10.1080/00207450590914428

45. Чазов Е.И., Оганов Р.Г., Погосова Г.В., Шальнова С.А., Ромасенко Л.В., Леев А.А. Клинико-эпидемиолОгическа прОгРамма изучения Депрессии в кардиологической практИке: у больНых Артериальной гиперТонией и ишемической болезнью сердцА (КООРДИНАТА): результаты многоцентрового исследования. *Кардиология*. 2007;3:28-37. [Chazov EI, Oganov RG, Pogosova GV, Shalnova SA, Romasenko LV, Leev AA. Clinico-EpidemiolOgical PrOgramme of the Study of DepRession in CarDiological PractIce iN Patients With Arterial Hypertension and Ischemic HearT DiseAse (COORDINATA). *Kardiologia*. 2007;3:28-37. (In Russ.)].

46. Maatouk I, Herzog W., Böhlen F., Quinzler R., Löwe B., Saum K.-U., Brenner H., Wild B. Association of hypertension with depression and generalized anxiety symptoms in a large population-based sample of older adults. *J of Hypertension*. 2016;34(9) 1711-1720. https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000001006

47. Castaneda A., Tuulio-Henriksson A, Marttunen M, Suvisaari J, Lönnqvist J. A review on cognitive impairments in depressive and anxiety disorders with a focus on young adults. *Journal of Affective Disorders*. 2008;106(1):1-27. https://doi.org/10.1016/j.jad.2007.06.006

48. Гусев Е.И., Боголепова А.Н. *Депрессивные расстройства у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями*. М.: МЕДпресс-информ; 2014. [Gusev EI, Bogolepova AN. *Depressivnye rasstroistva u patsientov s tserebrovaskulyarnymi zabolevaniyami*. M.: MEDprecs-inform; 2014. (In Russ.)].

49. Rock P, Roiser J, Riedel W, Blackwell A. Cognitive impairment in depression: A systematic review and meta-analysis. *Psychological Medicine*. 2014; 44(10):2029-2040. https://doi.org/10.1017/s0033291713002535

50. De la Torre JC. Cardiovascular risk factors promote brain hypoperfusion leading to cognitive decline and dementia. *Cardiovasc Psychiatry Neurol*. 2012;367516. https://doi.org/10.1155/2012/367516

51. Боголепова А.Н., Семушкина Е.Г. Роль сердечно-сосудистой патологии в формировании и прогрессировании когнитивных нарушений. *Неврологический журнал*. 2011;16(4):27-31. [Bogolepova AN, Semushkina EG. Rol' serdechno-sosudistoj patologii v formirovanii i progressirovanii kognitivnyh narushenij. *Nevrologicheskij zhurnal*. 2011;16(4):27-31. (In Russ.)].

52. Levy-Cooperman N, Burhan AM, Rafi-Tari S, et al. Frontal lobe hypoperfusion and depressive symptoms in Alzheimer disease. *J Psychiatry Neurosci*. 2008;33:218-226.

53. Direk N, Koudstaal PJ, Hofman, Ikram MA, Hoogendijk WJ, Tiemeier H. Cerebral hemodynamics and incident depression: the Rotterdam Study. *Biol Psychiatry*. 2012;72:318-323. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.01.019

54. Alosco ML, Spitznagel MB, Raz N, Cohen R, Sweet LH, Garcia S, Josephson R, van Dulmen M, Hughes J, Rosneck J, Gunstad J. The interactive effects of cerebral perfusion and depression on cognitive function in older adults with heart failure. *Psychosom Med.* 2013;75:632-639. https://doi.org/10.1097/psy.0b013e31829f91da

55. Wolitzky-Taylor KB, Castriotta N, Lenze EJ, Stanley MA, Craske MG. Anxiety disorders in older adults: A comprehensive review. *Depress Anxiety.* 2010;27:190-211. https://doi.org/10.1002/da.20653

56. Player MS, Peterson LE. Anxiety disorders, hypertension, and cardiovascular risk: a review. *Int J Psychiatry Med.* 2011;41:365-377. https://doi.org/10.2190/pm.41.4.f

57. Stillman AN, Rowe KC, Arndt S, Moser DJ. Anxious symptoms and cognitive function in nondemented older adults: an inverse relationship. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2012;27:792-798. https://doi.org/10.1002/gps.2785

58. Vogels RLC, Scheltens P, Schroeder-Tanka JM. Cognitive impairment in heart failure: A systematic review of the literature. *Eur J Heart Fail.* 2007;9:440-449. https://doi.org/10.1016/s1567-4215(06)80096-2

59. Vogels RL, Oosterman JM, van Harten B, Gouw AA, Schroeder-Tanka JM, Scheltens P, van der Flier WM, Weinstein HC. Neuroimaging and correlates of cognitive function among patients with heart failure. *Dementa Geriatr Cogn Disord.* 2007;24:418-423. https://doi.org/10.1159/000109811

60. Andreescu C, Gross JJ, Lenze E, Edelman KD, Snyder S, Tanase C, Aizenstein H. Altered cerebral blood flow patterns associated with pathologic worry in the elderly. *Depress Anxiety.* 2011;28:202-209. https://doi.org/10.1002/da.20799

61. Zhang H, Guo Z, Yang G, Yang L, Han K, Wu J, Xing Y, Yang Y. Compromised cerebrovascular modulation in chronic anxiety: evidence from cerebral blood flow velocity measured by transcranial Doppler sonographpy. *Neurosci Bull.* 2012;28:723-728. https://doi.org/10.1007/s12264-012-1282-y

62. Cisler JM, Olatunji BO, Feldner MT, Fosyth JP. Emotion regulation and the anxiety disorders: An integrative review. *J Psychopathol Behav Assess.* 2010;32:68-82.

63. Bijanki KR, Stillman AN, Arndt S, Magnotta VA, Fiedorowicz JG, Haynes WG, Matsui JT, Johnson HJ, Moser DJ. White matter fractional anisotropy is inversely related to anxious symptoms in older adults with atherosclerosis. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2013;28(10):1069-1076. https://doi.org/10.1002/gps.3930

64. Forster S, Nunez Elizalde AO, Castle E, Bishop SJ. Unraveling the Anxious Mind: Anxiety, Worry, and Frontal Engagement in Sustained Attention Versus Off-Task Processing. *Cereb Cortex.* 2015;25(3):609-618. https://doi.org/10.1093/cercor/bht248