

Взаимосвязь факторов сердечно-сосудистого риска с когнитивными функциями у пациентов среднего возраста

И.Б. Зуева¹, К.И. Ванаева¹, Е.Л. Санец¹, В.Р. Пиотровская², Е.Л. Генихович³,
В.И. Кириллова³, Е.В. Шляхто¹

¹ ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития России, Санкт-Петербург, Россия

² ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию, кафедра психиатрии и наркологии с курсами медицинской психологии и психосоматической медицины, Санкт-Петербург, Россия

³ ГУ «Главная геофизическая обсерватория им. А.И. Воейкова» Росгидромета, Санкт-Петербург, Россия

Зуева И.Б. — кандидат медицинских наук, заведующая кардиологическим отделением № 1 для больных инфарктом миокарда ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития России (ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова»); Ванаева К.И. — врач кардиологического отделения № 1 для больных инфарктом миокарда ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова»; Санец Е.Л. — научный сотрудник лаборатории «Метаболический синдром» ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова»; Пиотровская В.Р. — кандидат медицинских наук, доцент кафедры психиатрии и наркологии с курсами общей и медицинской психологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; Генихович Е.Л. — доктор физико-математических наук, заведующий лабораторией моделирования и прогноза ГУ «Главная геофизическая обсерватория им. А.И. Воейкова»; Кириллова В.И. — кандидат географических наук, старший научный сотрудник лаборатории моделирования и прогноза ГУ «Главная геофизическая обсерватория им. А.И. Воейкова»; Шляхто Е.В. — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАМН, директор ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова», заведующий кафедрой факультетской терапии с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики им. акад. Г.Ф. Ланга Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова.

Контактная информация: ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития России, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341. Тел.: 8 (812) 496-86-00. E-mail: iravit@yandex.ru (Зуева Ирина Борисовна).

Резюме

Целью настоящего исследования было изучение взаимосвязи показателей когнитивных функций с различными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и разработка статистической модели для описания процесса изменения во времени показателей когнитивных нарушений. **Результаты.** Проведенное исследование показало, что у пациентов среднего возраста с метаболическим синдромом (МС) отмечается развитие когнитивной недостаточности большей степени выраженности в сравнении с пациентами с отдельными факторами сердечно-сосудистого риска. Множественный регрессионный анализ продемонстрировал, что результат теста MMSE определяется уровнем глюкозы (бета = 0,0114) и систолическим артериальным давлением (САД) (бета = -0,212). При исключении уровня глюкозы в уравнение регрессии для MMSE в качестве значимых предикторов оказались включенными: САД (бета = -0,202), возраст (бета = -0,093), оперативная память (бета = -0,169), общий холестерин (бета = -0,065), терапия антагонистами кальция (бета = 0,082), ожирение (бета = 0,060), при этом $R^2 = 92\%$.

Ключевые слова: метаболический синдром, когнитивные нарушения, абдоминальное ожирение.

Association of cognitive function with cardiovascular risk factors in middle age individuals

I.B. Zueva¹, K.I. Vanaeva¹, E.L. Sanecz¹, V.R. Piotrovskaya², E.L. Genikhovich³,
V.I. Kirillova³, E.V. Shlyakhto¹

¹ Almazov Federal Heart, Blood, and Endocrinology Centre, St Petersburg, Russia

² Pavlov St Petersburg State Medical University, the Department of Psychiatry and Narcology with the Course of Medical Psychology and Psychosomatic Medicine, St Petersburg, Russia

³ Main Geophysical Observatory named after A.I. Voyekov, St Petersburg, Russia

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 2 Akkuratov st., St Petersburg, Russia, 197341. Phone: 8 (812) 496-86-00. E-mail: iravit@yandex.ru (Irina B. Zueva, MD, PhD, the Chief of the Clinical Department of Myocardial Infarction № 1 at Almazov Federal Heart, Blood, and Endocrinology Centre).

Abstract

Objective. To find the association between cognitive function and cardiovascular risk factors and to develop statistic model. **Results.** Our study demonstrated that cognitive dysfunction is more profound in middle-aged patients with metabolic syndrome (MS) compared to the individuals with single risk factors without MS. Multiple regression analysis defined

glucose ($\beta = 0,0114$) and systolic blood pressure (SBP) ($\beta = -0,212$) to be factors related with MMSE-test results. When glucose level was excluded from the model, the following factors were shown to be significant: SBP ($\beta = -0,202$), age ($\beta = -0,093$), operative memory ($\beta = -0,169$), total cholesterol level ($\beta = -0,065$), therapy by calcium antagonist ($\beta = 0,082$), obesity ($\beta = 0,06$), $R = 92\%$.

Key words: metabolic syndrome, cognitive dysfunction, abdominal obesity.

Статья поступила в редакцию: 29.08.11. и принята к печати: 15.09.11.

Введение

Деменция — это наиболее тяжелые когнитивные расстройства, которые приводят к дезадаптации пациента в профессиональной и социально-бытовой сфере [1]. В связи с увеличением продолжительности жизни, отчетливо прослеживается тенденция к увеличению числа пациентов с деменцией по всему миру. Так, в 2001 году их численность составляла 24,3 млн человек. К 2040 году ожидается увеличение до 81,1 млн человек [2]. Однако спектр когнитивных нарушений более широк и включает не только деменцию, но и менее тяжелые нарушения. В последнее время проблеме додементных (легких и умеренных) когнитивных нарушений уделяется все больше внимания [3]. Риск развития деменции среди пациентов с умеренными когнитивными нарушениями составляет 10–15 % в год [4]. Поэтому чрезвычайно важной является диагностика когнитивных нарушений на додементных стадиях для предотвращения или задержки наступления деменции.

Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний все чаще признаются важными в развитии когнитивных нарушений и деменции [5, 6]. Метаболический синдром (МС) включает в себя пять сердечно-сосудистых факторов риска. К ним относятся: абдоминальное ожирение (ОЖ), гипертриглицеридемия, низкий уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), артериальная гипертензия (АГ), гипергликемия [7].

Многочисленные исследования показали, что несколько индивидуальных компонентов МС связаны с когнитивными нарушениями и деменцией [8]. Однако генез взаимосвязи между МС и когнитивными функциями остается неясным. Проведено всего несколько подобных исследований, и большинство из них ограничивалось популяцией старшего возраста [9–17]. Более того, в то время как ряд авторов предполагает, что МС предшествует развитию когнитивного дефицита, в других исследованиях было показано, что наличие МС не вызывает когнитивной дисфункции [10, 16].

Так как считается, что субклинические проявления деменции существуют на протяжении многих лет до постановки диагноза, оценка роли факторов риска и МС в целом в среднем возрасте дадут понимание их повреждающего действия на когнитивные функции. В настоящее время нет исследований, изучающих влияние персистирующего МС на когнитивную функцию многократно, а не однократно. Представляется целесообразным прогнозировать развитие когнитивных расстройств с целью оптимизации последующей терапии. Для этого необходимо располагать математическими моделями, которые позволяют описывать процесс изменения во времени показателей когнитивных нарушений.

В настоящее время при построении математических моделей деменции, как правило, используется метод регрессионного анализа. По полученным в исследованиях пожилых пациентов данным строились уравнения множественной линейной регрессии [19]. При таком подходе, однако, заранее предполагаются линейные связи между всеми рассматриваемыми показателями. В ряде случаев такое предположение не соответствует действительности, в частности, при описании факторов, принимающих дискретные значения (например, бинарных переменных со значениями «да» или «нет»). Кроме того, факторы риска чаще всего не являются независимыми друг от друга, что при формальном подходе к построению линейной регрессии может приводить к значительному ухудшению качества предсказаний по модели.

Дискретные переменные более эффективно включаются в расчетные схемы, в основном полученные с применением аппарата пошаговой регрессии, который позволяет выделять основные влияющие факторы и исключать из рассмотрения такие переменные, которые «тесно связаны» с этими основными факторами. Такой аппарат был использован, в частности, в некоторых исследованиях для обычных уравнений линейной регрессии [21, 22], а в других применялся при построении моделей логистической регрессии [23, 24]. Представляется, что даже такой подход к построению математических моделей деменции не является вполне соответствующим рассматриваемой задаче и нуждается в совершенствовании.

Все вышеперечисленное и послужило основанием для проведения данной работы.

Целью настоящего исследования было изучение взаимосвязи показателей когнитивных функций с различными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и разработка статистической модели для описания процесса изменения во времени показателей когнитивных нарушений.

Материалы и методы

В исследование были включены 883 пациента: 409 (46,1 %) женщин и 474 (53,9 %) мужчин в возрасте от 35 до 55 лет. Средний возраст составил $47,1 \pm 6,3$ года. Наличие МС устанавливали в соответствии с критериями Международной Диабетической Федерации (IDF от 2005 г.). Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле Кетле: масса тела/рост² (кг/м²) [18]. Масса тела была расценена как нормальная при ИМТ от 18,5 до 24,9 кг/м², как избыточная (ИЗМТ) — при ИМТ от 25,0 до 29,9 кг/м², а при ИМТ 30 кг/м² и более было диагностировано ОЖ. ИМТ равный или более 25 кг/м² имел место у 584 (66,3 %) пациентов. У 436 (49,3 %) пациентов отмеча-

лась АГ. Курили 336 (38,18 %) обследованных больных. Высшее образование было у 410 (46,5 %) пациентов. Клиническая характеристика обследованных лиц представлена в таблице 1.

**КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ**

Таблица 1

Показатель		
Возраст, лет (M ± SD / min-max)	47,1 ± 6,3	35–55
АГ, n (%)	436	49,3
ИМТ ≥ 25 кг/м ² , n (%)	584	66,3
Курение, n (%)	336	38,18
Высшее образование, n (%)	410	46,5
Гипотензивная терапия, n (%)	304	69,7

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; ИМТ — индекс массы тела.

Принимали антигипертензивные препараты 304 (69,7 %) больных. Пациенты получали терапию антагонистами кальция, мочегонными, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, а также блокаторами рецепторов к ангиотензину II.

Наличие метаболического синдрома отмечалось у 388 (43,9 %) пациентов: у 187 (21,2 %) женщин и 201 (22,8 %) мужчины.

Всем больным проводилось анкетирование, включающее вопросы об образе жизни, социально-экономических факторах (образование, занимаемая должность, уровень дохода), клиническое обследование с исследованием антропометрических показателей — окружности талии (ОТ), окружности бедер (ОБ), окружности шеи (ОШ), ИМТ. Проводилось три измерения артериального давления (АД) с интервалом в 2 минуты, в положении сидя, после 5 минут покоя по стандартной методике. Оценивалась проводимая терапия. Осуществлялся забор крови для определения уровня глюкозы плазмы и показателей липидного спектра на аппарате Хитачи 902 (Рош-Диагностика).

Для исключения значимой тревоги и депрессии использовалась госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS). Когнитивные функции оценивались с помощью применения скрининговых нейропсихологических шкал: краткая шкала оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE), батарея тестов на лобную дисфункцию, тест рисования часов, тест «10 слов по Лурии». Субъективные жалобы на нарушение памяти и внимания оценивались с помощью опросника CFQ (Cognitive Failures Questionnaire). Результат теста < 1 балла оценивался нами как показатель незначительного числа жалоб, результат > 1 балла оценивался как показатель негативной оценки собственных когнитивных функций. Проспективное наблюдение осуществлялось в течение трех лет. Один раз в год проводилось повторное обследование пациентов, включавшее анкетирование и клиничко-лабораторные методы исследования.

Построенная в данной работе математическая модель, описывающая процесс изменения во времени

показателей когнитивных нарушений, основана на применении аппарата нелинейного регрессионного анализа. При разработке этой модели первый шаг заключался в преобразовании всех рассматриваемых параметров таким образом, чтобы связи между преобразованными параметрами были близки к линейным (для краткости такое преобразование будет далее упоминаться, как «линеаризация связей»). При этом функции распределения преобразованных переменных соответствовали нормальному закону. Далее в преобразованных переменных проводился линейный регрессионный анализ, причем отбор значимых факторов и исключение из окончательной модели зависящих от них переменных проводился методом пошаговой регрессии. Построение модели осуществлялось с применением методологии теории распознавания образов. В частности, коэффициенты регрессии в модели определялись с использованием информации только о половине пациентов, отобранных случайным образом и составивших так называемую «обучающую выборку». Эффективность же модели оценивалась как на этой обучающей выборке, так и на «независимой выборке», в которую была включена оставшаяся половина пациентов.

Построенные уравнения регрессии позволяют отобрать основные влияющие параметры и с их помощью предсказывать значения показателей когнитивных нарушений через один, два и три года от момента начального обследования пациентов. Детальное описание развитой методологии и полученных при разработке модели результатов будет дано в отдельной публикации. В настоящей статье приводится только предварительное краткое описание этих результатов.

При систематизации и статистической обработке данных различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Все обследованные пациенты были разделены на 4 группы (табл. 2).

В обследованных группах значимо различался уровень АД (как систолического, так и диастолического). ИМТ был достоверно выше в группах с ИЗМТ и ОЖ, а также в группе с сочетанием АГ и ОЖ. У больных 4-й группы уровень общего холестерина (ОХС) был значимо повышен. При анализе когнитивных функций было выявлено, что у пациентов второй и третьей групп по сравнению с группой здоровых лиц отмечалось снижение индекса по тесту MMSE, появлялись жалобы на снижение памяти и внимания, страдали процессы запоминания и воспроизведения, отражающие состояние краткосрочной памяти. Однако достоверных значений эти показатели достигали в 4-й группе больных. Нами были проанализированы показатели когнитивных функций в зависимости от наличия различных факторов риска (табл. 3).

У курящих лиц не было получено достоверных различий по сравнению с группой некурящих пациентов. У пациентов с ожирением отмечалось достоверное снижение MMSE, уменьшение объема краткосрочной

Таблица 2

СРАВНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В ИССЛЕДУЕМЫХ ПОДГРУППАХ

Показатель	Здоровые лица n = 142 (1-я группа)	АГ n = 154 (2-я группа)	ИЗМТ или ОЖ n = 130 (3-я группа)	Сочетание АГ с ИЗМТ или ОЖ n = 457 (4-я группа)
Возраст, лет	47,7 ± 6,4	48,1 ± 5,7	46,5 ± 6,5	48,4 ± 5,2
Пол, муж./жен., абс. (%)	78 (54,9 %)/ 64 (45,1 %)	80 (52 %)/ 74 (48,1 %)	66 (50,8 %)/ 64 (49,2 %)	250 (54,7 %)/ 207 (45,3 %)
ИМТ, кг/м ²	22,9 ± 1,9	23,4 ± 2,1	29,0 ± 3,3 *	32,4 ± 4,7 *
ОТ, см	83,7 ± 8,1	85,4 ± 10,0	96,4 ± 9,9	101,3 ± 11,3 *
ОБ, см	98,5 ± 4,6	100,2 ± 8,7	108,9 ± 7,7	113,5 ± 12,5
САД, мм рт. ст.	117,9 ± 7,4	144,1 ± 13,1 *	118,2 ± 6,2	146,2 ± 14,3 *
ДАД, мм рт. ст.	77,3 ± 7,2	89,1 ± 7,6	79,6 ± 6,5	90,9 ± 10,2 *
ОХС, ммоль/л	5,3 ± 1,0	5,6 ± 1,0	5,4 ± 0,8	6,0 ± 1,2 *
ЛПВП, ммоль/л	1,5 ± 0,4	1,5 ± 0,3	1,4 ± 0,3	1,3 ± 0,3
ТГ, ммоль/л	1,1 ± 0,5	1,4 ± 0,9	1,3 ± 0,7	1,7 ± 0,8
Глюкоза плазмы, ммоль/л	5,1 ± 0,5	5,5 ± 0,6	5,3 ± 0,5	5,8 ± 0,7
MMSE, баллы	27,92 ± 1,19	27,00 ± 1,21	27,40 ± 1,08	26,47 ± 1,8 *
Часы, баллы	9,46 ± 0,73	9,1 ± 0,85	9,06 ± 0,88	8,74 ± 0,95
CFQ, баллы	0,92 ± 0,29	1,11 ± 0,32	1,06 ± 0,32	1,25 ± 0,45 *
10 слов, баллы	8,08 ± 1,40	7,18 ± 1,54	7,35 ± 1,48	6,19 ± 1,65 *

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; ОБ — окружность бедер; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ОХС — общий холестерин; ЛПВП — липопротеиды высокой плотности; ТГ — триглицериды; MMSE (Mini-Mental State Examination) — шкала оценки когнитивной функции; Часы — тест рисования часов; CFQ (Cognitive Failures Questionnaire) — самооценка когнитивных ошибок; 10 слов — тест «10 слов по Лурии»; * — $p < 0,05$ в сравнении с группой здоровых пациентов.

Таблица 3

РЕЗУЛЬТАТЫ КОГНИТИВНОГО ТЕСТИРОВАНИЯ В ЗАВИСИМОСТИ
ОТ ФАКТОРОВ РИСКА В ИССЛЕДУЕМЫХ ПОДГРУППАХ

	MMSE, баллы	Часы, баллы	CFQ, баллы	10 слов, баллы
Курящие (n = 336)	26,98 ± 1,48	8,99 ± 0,93	1,15 ± 0,41	6,95 ± 1,65
Некурящие (n = 547)	26,83 ± 1,65	8,92 ± 0,93	1,15 ± 0,45	6,77 ± 1,69
Нормальная масса тела (n = 292)	27,43 ± 1,29	9,27 ± 0,93	1,02 ± 0,32	6,95 ± 1,65
Избыточная масса тела (n = 296)	26,91 ± 1,49	8,95 ± 0,92	1,13 ± 0,39	6,85 ± 1,61
Ожирение (n = 295)	26,34 ± 1,76*	8,62 ± 0,93	1,3 ± 0,51*	6,06 ± 1,51*
ОТ менее 94/80 см (для мужчин/ женщин) (n = 244)	27,45 ± 1,35	9,25 ± 0,84	1,01 ± 0,31	7,53 ± 1,61
ОТ более 94/80 см (для мужчин/ женщин) (n = 639)	26,68 ± 1,62*	8,83 ± 0,94	1,21 ± 0,45*	6,58 ± 1,64*
ОХС менее 5 ммоль/л (n = 318)	27,36 ± 1,45	9,11 ± 0,91	1,03 ± 0,39	7,21 ± 1,64
ОХС более 5 ммоль/л (n = 565)	26,63 ± 1,6	8,85 ± 0,93	1,22 ± 0,43	6,63 ± 1,67
Глюкоза менее 5,6 ммоль/л (n = 575)	27,16 ± 1,42*	9,08 ± 0,89	1,08 ± 0,38	7,12 ± 1,64
Глюкоза более 5,6 ммоль/л (n = 308)	26,4 ± 1,76	8,7 ± 0,96	1,29 ± 0,47	6,31 ± 1,62
ТГ менее 1,7 ммоль/л (n = 640)	27,07 ± 1,49	9,02 ± 0,91	1,11 ± 0,42	7,08 ± 1,66
ТГ более 1,7 ммоль/л (n = 243)	26,42 ± 1,74	8,76 ± 0,95	1,26 ± 0,42	6,21 ± 1,56
АД менее 130/85 мм рт. ст. (n = 447)	27,51 ± 1,27	9,19 ± 0,89	1,02 ± 0,31	7,5 ± 1,53
АД более 130/85 мм рт. ст. (n = 436)	26,26 ± 1,63*	8,69 ± 0,9*	1,28 ± 0,49*	6,17 ± 1,55*
Есть МС (n = 406)	26,08 ± 1,73*	8,71 ± 0,95*	1,31 ± 0,32*	6,05 ± 1,51*
Нет МС (n = 477)	27,33 ± 1,31	9,14 ± 0,86	1,06 ± 0,37	7,34 ± 1,66

Примечание: ОТ — окружность талии; ОХС — общий холестерин; ТГ — триглицериды; МС — метаболический синдром; MMSE (Mini-Mental State Examination) — шкала оценки когнитивной функции; Часы — тест рисования часов; CFQ (Cognitive Failures Questionnaire) — самооценка когнитивных ошибок; 10 слов — тест «10 слов по Лурии»; * — $p < 0,05$ в сравнении с группой с отсутствием факторов риска.

памяти по сравнению с лицами с нормальной и избыточной массой тела. Пациенты с ОЖ достоверно чаще предъявляли жалобы на нарушение памяти и внимания. У лиц с абдоминальным ОЖ (ОТ более 94/80 см для мужчин и женщин соответственно) отмечалось развитие когнитивного дефицита в сравнении с лицами с нормальной ОТ.

В группе пациентов с уровнем ОХС более 5,0 ммоль/л не было отмечено значимых изменений когнитивных функций по сравнению с пациентами с нормальным уровнем ОХС. У лиц с уровнем глюкозы выше 5,6 ммоль/л отмечалось достоверное снижение MMSE в сравнении с пациентами с нормальным уровнем глюкозы.

Повышение уровня ТГ более 1,7 ммоль/л не приводило к когнитивному дефициту.

У пациентов с АД выше 130/85 мм рт. ст. по сравнению с лицами с нормальным АД отмечалось достоверное снижение MMSE, количества воспроизводимых слов при выполнении теста «10 слов по Лурии», уменьшение баллов при выполнении теста рисования часов, а также повышение результатов теста CFQ более 1 балла.

В группе обследованных с МС отмечалось развитие когнитивных расстройств: имело место уменьшение показателя MMSE-теста. У пациентов с МС по сравнению с группой лиц без него значимо страдала краткосрочная память. Как видно из таблицы, у больных с МС показатели MMSE, теста «10 слов по Лурии» были ниже, чем у пациентов с отдельными факторами риска.

При проведении корреляционного анализа была выявлена тесная взаимосвязь между MMSE и уровнем глюкозы ($r = -0,48$), АД ($r = -0,51$), ОХС ($r = -0,43$), ($p < 0,05$ для всех коэффициентов).

Была отмечена корреляция длительности ОЖ с MMSE ($r = -0,57$), CFQ ($r = 0,34$) и тестом «10 слов по Лурии» ($r = -0,35$), ($p < 0,05$ для всех коэффициентов).

Общее число пациентов, включенных в данный этап, составило 440: женщин 203 (46,1 %), мужчин 237 (53,9 %). Многофакторная модель включала в себя: ИМТ, вес при рождении, САД, ДАД, гипотензивную терапию, курение, наследственность, средний уровень дохода, занимаемую должность, семейное положение, уровень глюкозы плазмы, ОХС, уровень триглицеридов (ТГ), ХС ЛПВП, холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП). Как было указано выше, все эти переменные, а также значения когнитивных функций были преобразованы с целью линеаризации связей. В настоящем разделе преобразованные переменные далее обозначаются теми же символами, что и исходные («непреобразованные») факторы.

Множественный регрессионный анализ в общей группе показал, что MMSE определяется уровнем глюкозы (бета = 0,0114) и САД (бета = -0,212). Здесь значения параметра «бета» представляют собой коэффициенты регрессии в соответствующем уравнении для «нормированных переменных» и потому могут использоваться для сравнительной оценки значимости и «направленности влияния» различных факторов. При этом общий коэффициент детерминации для модели $R^2 = 91$ %, что соответствует множественному коэффициенту корреля-

ции $R = 0,95$. ИМТ, уровень ХС ЛПВП, ОТ, ОХС, ТГ не вошли в модель. Для самооценки когнитивных функций (CFQ) наиболее значимыми предикторами были уровень глюкозы (бета = 0,171), объем оперативной памяти (бета = 0,113), наличие гипотензивной терапии (бета = 0,097), количество выкуренных сигарет (бета = -0,067), ДАД (бета = -1,64), при этом $R^2 = 94$ %.

Поскольку по литературным данным уже было известно, что уровень глюкозы является «сильно влияющим фактором», при учете которого ряд других факторов может оказаться малозначимым для выявления других предикторов развития когнитивной дисфункции была также построена модель, при разработке которой из рассмотрения уровень глюкозы был исключен. При этом в уравнение регрессии для MMSE в качестве значимых предикторов оказались включенными: САД (бета = -0,202), возраст (бета = -0,093), оперативная память (бета = -0,169), ОХС (бета = -0,065), терапия антагонистами кальция (бета = 0,082), ОЖ (бета = 0,060), причем $R^2 = 92$ %. Интересно отметить, что коэффициенты детерминации, полученные в этом случае и в случае учета уровня глюкозы, практически совпадают.

Для CFQ наиболее значимыми предикторами были САД (бета = 0,096), вес при рождении (бета = -0,075), оперативная память (бета = 0,154), ОЖ (бета = 0,052), гипотензивная терапия (бета = 0,061), $R^2 = 92$ %. Кроме того, на сохранность когнитивных функций оказывало влияние наличие гипотензивной терапии у пациентов с АГ.

Оперативная память определялась возрастом (бета = -0,088) и уровнем ОХС (бета = -0,076), $R^2 = 89$ %.

Обсуждение

Распространенность МС в общей популяции довольно высока и колеблется от 14 до 24 % [25]. При этом частота МС, как и степень когнитивной дисфункции, увеличивается с возрастом.

В нашем исследовании в общую группу включались пациенты без сахарного диабета, а возраст обследованных варьировал в пределах от 35 до 55 лет. Как видно из результатов, у пациентов с АГ и ИЗМТ или ОЖ по сравнению со здоровыми пациентами отмечалась тенденция к снижению результатов теста MMSE, что было более значимым в группе с сочетанием АГ и ИЗМТ или ОЖ.

Эпидемиологические данные показывают, что АГ — один из самых сильных факторов риска развития деменции и когнитивных нарушений [26–28]. В настоящее время обсуждается роль ОЖ как самостоятельного фактора, способствующего развитию когнитивной дисфункции. В ряде исследований показано, что увеличение ИМТ ассоциировано с развитием когнитивного дефицита [29–31]. Аналогичные данные получены и в результате проведенного нами исследования. Субъективные жалобы на нарушение памяти и внимания отмечались в группе с АГ и ИЗМТ или ОЖ по сравнению с контрольной группой. В группах пациентов с АГ, ИЗМТ или ОЖ и в группе с сочетанием этих факторов было выявлено снижение объема оперативной памяти. Влияние ОЖ на когнитивные функции в среднем возрасте может

осуществляться посредством нескольких механизмов. Увеличение жировой массы, особенно висцерального жира, приводит к увеличению в крови воспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли α (ФНО α) и интерлейкин 6 (IL6). Увеличение уровня этих факторов приводит к развитию эндотелиальной дисфункции и инсулинорезистентности [32]. Лептин — это гормон, высвобождаемый жировой тканью, регулирующий массу тела. При ОЖ возникает хроническое увеличение уровня лептина, развитие лептинрезистентности, что приводит к нарушению регуляции веса [33]. Было показано, что при ОЖ и увеличении уровня лептина ухудшаются процессы обучения и память [34].

Полученные нами результаты о влиянии такого фактора, как уровень глюкозы, на результаты теста MMSE соответствуют описанным в литературе ассоциациям между нарушением метаболизма глюкозы и развитием деменции [10]. В нашем исследовании данный фактор риска оказывал влияние и на самооценку когнитивных функций, что не встречалось ранее.

Хотя гиперхолестеринемия является потенциальным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, ее влияние на цереброваскулярные заболевания противоречиво. В исследованиях Northern Manhattan Study, ARIC и CHS не было найдено взаимосвязи ХС ЛПНП и ХС ЛПВП с развитием инсультов [35–37]. В нескольких исследованиях была выявлена взаимосвязь между уровнем липидов в старческом возрасте и деменцией [38]. Однако практически нет исследований, посвященных изучению взаимосвязи уровня липидов, ОХС и когнитивными функциями у лиц среднего возраста. В нашем исследовании уровень ОХС был связан с развитием легкого когнитивного снижения.

В работе Yaffe K. (2007) была определена взаимосвязь между гипертриглицеридемией и значительными отклонениями показателей теста MMSE. Возможно, половые и возрастные различия определили отсутствие связи уровня ТГ и когнитивных функций в нашей группе.

Связь показателей когнитивных функций с МС также оценивалась в ряде исследований [8, 39, 40]. Из возможных механизмов развития когнитивной дисфункции при МС, кроме абдоминального ОЖ, воспаления, инсулинорезистентности, микро- и макрососудистого поражения, обсуждается и генетическая предрасположенность [8]. В нашем исследовании у пациентов с МС отмечалось

развитие легких когнитивных нарушений. Так, в группе пациентов с МС как у мужчин, так и у женщин отмечалось достоверное снижение таких показателей, как MMSE, результатов теста «10 слов по Лурии», теста рисования часов по сравнению с контрольной группой. Средние результаты самооценки по тесту «Самооценка когнитивных ошибок» указывают на присутствие субъективных жалоб на снижение активности памяти и внимания у пациентов с МС по сравнению со здоровыми лицами. Как видно из полученных данных, у пациентов с МС когнитивный дефицит был больше, чем при наличии отдельных его компонентов, что совпадает с результатами ряда исследований [41, 42]. В проводившееся в трех французских городах (French Three-City (3C) Study) проспективное когортное исследование по изучению связи сосудистых факторов риска и развития когнитивных нарушений и деменции было включено 7087 взрослых людей без признаков деменции в возрасте 65 лет и старше с последующим четырехлетним периодом наблюдения. В начале исследования и как минимум во время каждого контрольного визита участникам предлагалось заполнить краткую шкалу оценки психического статуса (Mini-Mental State Exam, MMSE) для оценки общих когнитивных функций. У 1121 обследованного (15,8 %) из 7087 был выявлен МС в соответствии с критериями National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATPIII). Исследователи отмечают, что после того, как были проведены поправки с учетом возраста, пола, образования, курения, наличия сердечно-сосудистых заболеваний, генотипа ApoE, депрессии и других факторов, лица с МС имели значительно повышенный риск развития когнитивных нарушений, на что указывали отклонения показателей MMSE (22 %) [42]. В сопоставлении с проведенным во Франции исследованием полученные нами результаты представляются также важными, так как характеризуют пациентов более молодого возраста.

В патогенезе легких когнитивных нарушений в пожилом возрасте, вероятно, немаловажную роль играют связанные со старением естественное ослабление внимания, кратковременной памяти, дизрегуляторные нарушения. Как клинический опыт, так и данные проведенных экспериментально-психологических исследований убедительно свидетельствуют, что с возрастом очень часто ухудшаются показатели памяти, внимания,

Таблица 4

ВЛИЯНИЕ ГИПОТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ НА КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ

Название исследования	Возраст	Препарат	Число больных	Длительность	Эффект
SHEP	≥ 60 лет	хлорталидон	4736	5 лет	нет
MRC	65–74 года	атенолол + гидрохлортиазид	4396	4,5 года	нет
Syst-EUR	≥ 60 лет	нитрендипин	2418	2 года	↓ заболеваемости деменцией
SCOPE	70–89 лет	кандесартан	4937	3,7 лет	нет
PROGRESS	26–91	периндоприл + индапамид	6105	3,9 лет	↓ когнитивных нарушений
OSCAR	≥ 50 лет	теветен	100.000	6 мес	↓ когнитивных нарушений
MOSES	< 85 лет	эпросартан нитрендипин	1405	2,5 лет	↓ деменции

вербально-логических, психомоторных и других когнитивных функций, даже в отсутствие клинически очерченного заболевания головного мозга. Возрастное ухудшение когнитивных способностей начинается приблизительно с 30–35-летнего возраста, однако наиболее значительные изменения происходят в возрастном промежутке между 45–60 годами. В дальнейшем прогрессирование возрастных когнитивных нарушений происходит крайне медленно [3]. С возрастом уменьшается объем оперативной (кратковременной) памяти. Это приводит к тому, что пожилым лицам несколько труднее приобретать новые знания и навыки, чем лицам молодого и среднего возраста [3]. В нашем исследовании возраст оказывал влияние на показатели оперативной памяти.

В результате проведенного обследования было показано, что на значимость когнитивных дисфункций повлияло наличие гипотензивной терапии у пациентов с АГ. При этом когнитивный дефицит был меньше при терапии препаратами из группы антагонистов кальция. В настоящее время известны 7 крупных рандомизированных исследований, в которых оценивалось влияние гипотензивной терапии на когнитивные функции (табл. 4) [43–49].

Как известно, наличие АГ является одним из патогенетических факторов развития сосудистой деменции, которая сопровождается нарушением высших психических функций, резким ухудшением качества жизни больных, их социальной адаптации и существенно повышает затраты на лечение. Так, исследование SCOPE продемонстрировало, что повышенное АД у пожилых людей приводит к ухудшению познавательной функции и развитию деменции [46]. Особый интерес представляют результаты многоцентрового исследования SYST-EUR, в котором приняли участие около 3 тыс. недементных пациентов старше 60 лет с изолированной систолической АГ. Полученные данные свидетельствуют о том, что гипотензивная терапия нитрендипином у пожилых пациентов с АГ снижает частоту развития деменции на 50 % по сравнению с плацебо (7,7 против 3,8 случаев на 1000 пациентов в год) [45]. В исследовании MRC не было различий между группами бета-блокатора, диуретика и плацебо [44]. В исследовании SHEP лечение диуретиками также не оказало влияния на частоту деменции в сравнении с группой плацебо [43]. Исследование PROGRESS продемонстрировало возможности терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и их комбинации с диуретиками в профилактике повторного инсульта. При этом в группе активной терапии отмечено лишь незначительное снижение общего количества случаев деменции на 12 %, но значимое снижение частоты случаев деменции, связанных с инсультом, на 34 % ($p = 0,03$). В исследовании MOSES принимали участие больные, перенесшие мозговой инсульт. Группа активной терапии получала эпросартан в дозе 600 мг в сутки. При этом в отличие от исследования PROGRESS контрольная группа получала не плацебо, а антагонист кальция нитрендипин 10 мг в сутки, уже зарекомендовавший себя как препарат, эффективно снижающий риск мозговых осложнений. Общая смертность, общее число сердечно-сосудистых

событий и общее число мозговых осложнений явились первичными конечными точками, тогда как оценка когнитивных нарушений выносилась в качестве основной вторичной конечной точки исследования. Основными результатами исследования стали снижение на 20 % риска общей смертности и всех сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний, снижение на 25 % риска повторных инсультов и ассоциированных расстройств (транзиторные ишемические атаки — ТИА) и снижение на 30 % риска первичных сердечно-сосудистых осложнений, а также сопоставимая частота деменции в обеих группах [48].

Терапия эпросартаном (Теветеном) в исследовании OSCAR у пациентов с АГ старше 50 лет в течение 6 месяцев приводила к улучшению когнитивной функции на фоне значимого снижения САД [49]. Из возможных механизмов действия антагонистов кальция на когнитивные функции в литературе обсуждается антиоксидантное, антипролиферативное действие, уменьшение гибели нейронов [50].

Кальций выполняет важную роль в регуляции функций мозга. Ионы кальция связывают возбуждение мембраны с последующими внутриклеточными молекулярными реакциями. На экспериментальных моделях показано, что нимодипин обратимо связывается с дигидропиридиновыми рецепторами на нейронах и сосудистых клетках мозга и регулирует метаболизм глюкозы, синтез и высвобождение нейромедиаторов, аксональный транспорт, мозговое кровообращение. В эксперименте показано, что нимодипин в большей степени действует на церебральные артерии, чем на сосуды иной локализации [51]. Ингибируя вход кальция в клетку, антагонисты кальция могут тормозить сокращение гладкомышечных клеток стенки сосудов, причем этот эффект более выражен в поврежденных зонах мозга [52, 53]. С другой стороны, антагонисты кальция, ограничивая приток кальция в нейроны, могут оказывать нейропротективный эффект. Высокая плотность зон связывания обнаружена в гиппокампе, хвостатом ядре, церебральной коре, играющих важную роль в регуляции когнитивных функций [54].

Заключение

1. У пациентов среднего возраста с МС отмечается развитие когнитивной недостаточности большей степени выраженности в сравнении с индивидуальными факторами сердечно-сосудистого риска.

2. В результате проведенного исследования продемонстрирована возможность диагностики когнитивного дефицита с помощью скрининг-тестирования в среднем возрасте с факторами сердечно-сосудистого риска.

3. Разработана статистическая модель для описания процесса изменения во времени показателей когнитивных нарушений.

4. Влияние гипотензивной терапии, особенно антагонистами кальция, способствует сохранению когнитивных функций у пациентов с АГ.

5. Имеет смысл более тщательно исследовать взаимосвязь каждого компонента МС и определенной

когнитивной функции, а также провести «интервенционные», а не только «наблюдательные» исследования для того, чтобы посмотреть, может ли интенсивное лечение МС замедлить прогрессирование когнитивных нарушений.

Литература

1. Poon I.O. Effects of antihypertensive drug treatment on the risk of dementia and cognitive impairment // *Pharmacotherapy*. — 2008. — Vol. 28, № 3. — P. 366–375.
2. Ferri C.P., Prince M., Brayne C. et al.; Alzheimer's Disease International. Global prevalence of dementia: a Delphic consensus study // *Lancet*. — 2005. — Vol. 366, № 9503. — P. 2112–2117.
3. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте / Метод. пособ. для врачей. — М., 2005. — 71 с.
4. Farias S.T., Mungas D., Reed B.R., Harvey D., DeCarli C. Neuropsychological assessment in the diagnosis of Alzheimer's disease // *Arch. Neurol.* — 2009. — Vol. 66, № 9. — P. 1151–1157.
5. Kivipelto M., Helkala E.L., Laakso M.P. et al. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study // *Br. Med. J.* — 2001. — Vol. 322, № 7300. — P. 1447–1451.
6. Шляхто Е.В., Зуева И.Б. Влияние терапии блокаторами рецепторов к ангиотензину II на развитие когнитивных расстройств у больных артериальной гипертензией: результаты исследования OSCAR // *Артериал. гипертензия*. — 2010. — Т. 16, № 2. — С. 219–222.
7. Expert panel on detection E, and treatment of high blood cholesterol in adults: executive summary of the third report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III) // *J. Am. Med. Assoc.* — 2001. — Vol. 285, № 19. — P. 2486–2497.
8. Yaffe K. Metabolic syndrome and cognitive disorders: is the sum greater than its parts? // *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* — 2007. — Vol. 21, № 2. — P. 167–171.
9. Dik M.G., Jonker C., Comijs H.C. et al. Contribution of metabolic syndrome components to cognition in older individuals // *Diabetes Care*. — 2007. — Vol. 30, № 10. — P. 2655–2660.
10. Komulainen P., Lakka T.A., Kivipelto M. et al. Metabolic syndrome and cognitive function: a population-based follow-up study in elderly women // *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* — 2007. — Vol. 23, № 1. — P. 29–34.
11. Laudisio A., Marzetti E., Pagano F. et al. Association of metabolic syndrome with cognitive function: the role of sex and age // *Clin. Nutr.* — 2008. — Vol. 27, № 5. — P. 747–754.
12. Muller M., Tang M.X., Schupf N., Manly J.J., Mayeux R., Luchsinger J.A. Metabolic syndrome and dementia risk in a multiethnic elderly cohort // *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* — 2007. — Vol. 24, № 3. — P. 185–192.
13. Raffaitin C., Gin H., Empana J.P. et al. Metabolic syndrome and risk for incident Alzheimer's disease or vascular dementia: the Three-City Study // *Diabetes Care*. — 2009. — Vol. 32, № 1. — P. 169–174.
14. van den Berg E., Biessels G.J., de Craen A.J., Gussekloo J., Westendorp R.G. The metabolic syndrome is associated with decelerated cognitive decline in the oldest old // *Neurology*. — 2007. — Vol. 69, № 10. — P. 979–985.
15. Vanhanen M., Koivisto K., Moilanen L. et al. Association of metabolic syndrome with Alzheimer disease: a population-based study // *Neurology*. — 2006. — Vol. 67, № 5. — P. 843–847.
16. Yaffe K., Haan M., Blackwell T., Cherkasova E., Whitmer R.A., West N. Metabolic syndrome and cognitive decline in elderly Latinos: findings from the Sacramento Area Latino Study of Aging study // *J. Am. Geriatr. Soc.* — 2007. — Vol. 55, № 5. — P. 758–762.
17. Yaffe K., Kanaya A., Lindquist K. et al. The metabolic syndrome, inflammation, and risk of cognitive decline // *J. Am. Med. Assoc.* — 2004. — Vol. 292, № 18. — P. 2237–2242.
18. Благосклонная Я.В., Шляхто Е.В., Бабенко А.Ю. Эндокринология: Уч. для мед. вузов. — СПб.: СпецЛит, 2004. — 398 с.
19. Ballard C., Patel A., Oyebode F., Wilcock G. Cognitive decline in patients with Alzheimer's Disease, vascular dementia and senile dementia of Lewy body type // *Age Ageing*. — 1996. — Vol. 25, № 3. — P. 209–213.
20. Ashby D., West C.R., Ames D. The ordered logistic regression model in psychiatry: rising prevalence of dementia in old people's homes // *Statistics in Medicine*. — 1989. — Vol. 8, № 11. — P. 1317–1326.
21. Radanovic M., Carthery-Goulard M.T., Charchat-Fichman Y. et al. Analysis of brief language tests in the detection of cognitive decline and dementia // *Dement. Neuropsychol.* — 2007. — Vol. 1, № 1. — P. 37–45.
22. Zawacki T.M., Grace J., Paul R., Moser D.J., Ott B.R., Gordon N. Behavioral problems as predictors of functional abilities of vascular dementia patients // *J. Neuropsych. Clin. Neurosci.* — 2002. — Vol. 14, № 3. — P. 296–302.
23. Shankle W.R., Mani S., Pazzani M.J., Smyth P. Detecting very early stages of dementia from normal aging with machine learning methods / In: E.T. Keravnou, C. Garbay, R.H. Band, J.C. Wyatt (Eds.) // *Artificial Intelligence Medicine, Proc. 6th Conference on Artificial Intelligence in Medicine in Europe, Grenoble, France. Lecture Notes in Computer Science*. — Springer, 1997. — P. 73–85.
24. Fabrigoule C., Rouch I., Tabery A. et al. Cognitive process in preclinical phase of dementia // *Brain*. — 1998. — Vol. 121, Pt. 1. — P. 135–141.
25. Ford E., Giles W., Dietz W. Prevalence of the metabolic syndrome among US Adults // *J. Am. Med. Assoc.* — 2002. — Vol. 287, № 3. — P. 356–359.
26. Kuo H.K., Sorond F., Iloputaife I., Gagnon M., Milberg W., Lipsitz L.A. Effect of blood pressure on cognitive functions in elderly persons // *J. Gerontol. Biol. Sci. Med. Sci.* — 2004. — Vol. 59, № 11. — P. 1191–1194.
27. Singh-Manoux A., Marmot M. High blood pressure was associated with cognitive function in middle-age in the Whitehall II study // *J. Clin. Epidemiol.* — 2005. — Vol. 58, № 12. — P. 1308–1315.
28. Knecht S., Wersching H., Lohmann H. et al. High-normal blood pressure is associated with poor cognitive performance // *Hypertension*. — 2008. — Vol. 51, № 3. — P. 663–668.
29. Yaffe K., Fiocco A.J., Lindquist K. et al.; Health ABC Study. Predictors of maintaining cognitive function in older adults: the Health ABC study // *Neurology*. — 2009. — Vol. 72, № 23. — P. 2029–2035.
30. Elias M.F., Elias P.K., Sullivan L.M., Wolf P.A., D'Agostino R.B. Obesity, diabetes and cognitive deficit: The Framingham Heart Study // *Neurobiol. Aging*. — 2005. — Vol. 26, Suppl. 1. — P. 11–16.
31. Bagger Y.Z., Tankó L.B., Alexandersen P., Qin G., Christiansen C. The implications of body fat mass and fat distribution for cognitive function in elderly women // *Obes. Res.* — 2004. — Vol. 12, № 9. — P. 1519–1526.
32. Meigs J.B., Hu F.B., Rifai N., Manson J.E. Biomarkers of endothelial dysfunction and risk of type 2 diabetes mellitus // *J. Am. Med. Assoc.* — 2004. — Vol. 291, № 16. — P. 1978–1986.
33. Tezapsidis N., Johnston J.M., Smith M.A. et al. Leptin: a novel therapeutic strategy for Alzheimer's disease // *J. Alzheimers Dis.* — 2009. — Vol. 16. — P. 731–740.
34. Harvey J. Leptin regulation of neuronal excitability and cognitive function // *Curr. Opin. Pharmacol.* — 2007. — Vol. 7, № 6. — P. 643–647.
35. Willey J.Z., Xu Q., Boden-Albala B. et al. Lipid profile components and risk of ischemic stroke: the Northern Manhattan Study (NOMAS) // *Arch. Neurol.* — 2009. — Vol. 66, № 11. — P. 1400–1406.
36. Chambless L.E., Shahar E., Sharrett A.R. et al. Association of transient ischemic attack/stroke symptoms assessed by standardized questionnaire and algorithm with cerebrovascular risk factors and carotid artery wall thickness. The ARIC Study, 1987–1989 // *Am. J. Epidemiol.* — 1996. — Vol. 144, № 9. — P. 857–866.
37. Longstreth W.T. Jr, Bernick C., Manolio T.A., Bryan N., Jungreis C.A., Price T.R. Lacunar infarcts defined by magnetic resonance imaging of 3660 elderly people: the Cardiovascular Health Study // *Arch. Neurol.* — 1998. — Vol. 55, № 9. — P. 1217–1225.
38. Launer L.J., White L.R., Petrovitch H., Ross G.W., Curb J.D. Cholesterol and neuropathologic markers of AD: a population-based autopsy study // *Neurology*. — 2001. — Vol. 57, № 8. — P. 1447–1452.
39. Panza F., Frisardi V., Capurso C. et al. Metabolic syndrome and cognitive impairment: current epidemiology and possible underlying mechanisms // *J. Alzheimer's disease*. — 2010. — Vol. 21, № 3. — P. 691–724.
40. Muller M., van Raamt F., Visseren F.L. et al. Metabolic syndrome and cognition in patients with manifest atherosclerotic disease: the SMART study // *Neuroepidemiology*. — 2009. — Vol. 34, № 2. — P. 83–89.

41. Liu C.Y., Zhou H.D., Xu Z.Q., Zhang W.W., Li X.Y., Zhao J. Metabolic syndrome and cognitive impairment amongst elderly people in Chinese population: a cross-sectional study // *Eur. J. Neurol.* — 2009. — Vol. 16, № 9. — P. 1022–1027.
42. Raffaitin C., Feart C., Le Goff M. et al. Metabolic syndrome and cognitive decline in French elders. The Three-City Study // *Neurology.* — 2011. — Vol. 76, № 6. — P. 518–525.
43. Patel A.B., Kostis J.B., Wilson A.C., Shea M.L., Pressel S.L., Davis B.R. Long-term fatal outcomes in subjects with stroke or transient ischemic attack: fourteen-year follow-up of the systolic hypertension in the elderly program // *Stroke.* — 2008. — Vol. 39, № 4. — P. 1084–1089.
44. Rothwell P.M., Howard S.C., Dolan E. et al.; ASCOT-BPLA and MRC Trial Investigators. Effects of beta blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke // *Lancet Neurol.* — 2010. — Vol. 9, № 5. — P. 469–480.
45. Hanon O., Forette F. Prevention of dementia: lessons from SYST-EUR and PROGRESS // *J. Neurol. Sci.* — 2004. — Vol. 226, № 1–2. — P. 71–74.
46. Saxby B.K., Harrington F., Wesnes K.A., McKeith I.G., Ford G.A. Candesartan and cognitive decline in older patients with hypertension: a substudy of the SCOPE trial // *Neurology.* — 2008. — Vol. 70, № 19, Pt. 2. — P. 1858–1866.
47. Ratnasabapathy Y., Lawes C.M., Anderson C.S. The perindopril protection against recurrent stroke study (PROGRESS): clinical implications for older patients with cerebrovascular disease // *Drugs Aging.* — 2003. — Vol. 20, № 4. — P. 241–251.
48. Schrandt J., Luders S., Kulschewski A. et al. Morbidity and mortality after stroke, eprosaran compared with netrendipine for secondary prevention (MOSES study) // *Stroke.* — 2005. — Vol. 36, № 6. — P. 1218–1226.
49. Pathak A., Hanon O., Negre-Pages L., Sevenier F.; OSCAR investigators. Rationale, design and methods of the OSCAR study: observational study on cognitive function and systolic blood pressure reduction in hypertensive patients // *Fundam. Clin. Pharmacol.* — 2007. — Vol. 21, № 2. — P. 199–205.
50. Levine D.A., Langa K.M. Vascular cognitive impairment: disease mechanisms and therapeutic implications // *Neurotherapeutics.* — 2011. — Vol. 8, № 3. — P. 361–373.
51. Lopez-Arrieta A., Birks J. Nimodipine for primary degenerative, mixed and vascular dementia. Cochrane database of systematic reviews 2002, issue 3. Art. No.: CD000147. DOI: 10.1002/14651858.CD000147.
52. Filosa J., Blanco V. Neurovascular coupling in the mammalian brain // *Exp. Physiol.* — 2007. — Vol. 92, № 4. — P. 641–646.
53. Girouard H., Iadecola C. Neurovascular coupling in the normal brain and in hypertension. Stroke and Alzheimer disease // *J. Appl. Physiol.* — 2006. — Vol. 100, № 1. — P. 328–335.
54. Kazda S., Towart R. Nimodipine: a new calcium antagonist with preferential cerebrovascular action // *Acta Neurochirurgica.* — 1982. — Vol. 63. — P. 8–15.