

РОЛЬ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ И СУПРАВЕНТРИКУЛЯРНЫХ АРИТМИЙ В НАРУШЕНИИ КОГНИТИВНОЙ ФУНКЦИИ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Н.Н. Крюков¹, Е.В. Портнова^{1,2*}

¹ Самарский Государственный Медицинский университет
443099, Самара, ул. Чапаевская, 89

² Самарский Областной Клинический Кардиологический Диспансер
443041, Самара, ул. Никитинская, 2Б

Подробно проанализированы причины возникновения когнитивных нарушений и их распространенность на фоне артериальной гипертензии и фибрилляции предсердий.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, когнитивные нарушения, фибрилляция предсердий, суправентрикулярные нарушения ритма сердца.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2013;9(5):519-524

Role of hypertension and supraventricular arrhythmias in cognitive impairments: the current problem state

Н.Н. Крюков¹, Е.В. Портнова^{1,2*}

¹Samara State Medical University. Chapaevskaya ul. 89, Samara, 443099 Russia

²Samara Regional Clinical Cardiology Center. Nikitinskaya ul. 2B, Samara, 443041 Russia

The causes of cognitive impairments (CI) in patients with arterial hypertension and supraventricular arrhythmias and CI prevalence rate in these patients are presented in details.

Key words: arterial hypertension, cognitive impairments, atrial fibrillation, supraventricular arrhythmias.

Ration Pharmacother Cardiol 2013;9(5):519-524

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): lika155@mail.ru

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) – это состояние, при котором у лиц, не получающих антигипертензивную терапию, систолическое артериальное давление (САД) >140 мм рт. ст. и/или диастолическое артериальное давление (ДАД) >90 мм рт. ст. Считается, что в общей популяции 95% всех случаев АГ можно отнести к эссенциальной гипертензии [1].

По данным Framingham Heart Study у 90% людей с нормальным уровнем АД в возрасте 55-65 лет в течение следующих 20 лет развивается АГ. В исследовании ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) средний рост уровня систолического АД за каждые 5 лет с поправкой на возраст составил 4-7 мм рт. ст. [2, 3].

По материалам обследования, проведенного в рамках целевой Федеральной программы «Профилактика и лечение АГ в Российской Федерации», распространенность АГ в возрасте 60 лет и старше составила 50-70%, а среди всего населения в 2009 г. составила 40,8%. Целевого уровня АД достигают только 23,2% пациентов. Распространенность АГ в РФ и во всем

мире продолжает увеличиваться, что сопровождается высоким риском сердечно-сосудистых и церебральных осложнений, и по-прежнему остается низким процент пациентов, которые лечатся эффективно [4].

Результаты многих отечественных и зарубежных исследований свидетельствуют о высокой частоте суправентрикулярных нарушений ритма у больных АГ, вероятно, из-за сопутствующего ремоделирования сердца. По данным разных авторов она составляет от 20% до 50%. Повышение симпатических влияний и снижение парасимпатического контроля ритма сердца, а также недостаточное снижение АД в ночное время сопряжены с увеличением частоты выявления суправентрикулярной экстрасистолии [5].

Во Фремингемском исследовании установлено, что АГ является значимым независимым предиктором развития фибрилляции предсердий (ФП) и увеличивает риск возникновения последней в 1,5 раза. В Европе количество пациентов с ФП неклапанной этиологии, возникающей преимущественно на фоне АГ, в настоящее время составляет более 6 млн человек (для сравнения в 2006 г. – 4,5 млн), и при современной тенденции к постарению населения ее распространенность в ближайшие 50 лет может удвоиться [2, 6, 7]. Риск развития ФП составляет 25% для мужчин и женщин в возрасте от 40 лет [2, 6, 7].

Таким образом, АГ является одним из важнейших социально значимых заболеваний из-за ее широкой

Сведения об авторах:

Крюков Николай Николаевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней СамГМУ, заслуженный деятель науки РФ

Портнова Екатерина Валерьяновна – аспирант той же кафедры, врач-кардиолог Самарского областного клинического кардиологического диспансера

распространённости, высокой летальности и мощного риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Проспективные исследования последних лет показали, что прогноз при АГ во многом определяется сопутствующей патологией, мерой вовлечения в патологический процесс органов-«мишеней» и степенью их поражения [8,9].

Патогенетические аспекты аритмий при артериальной гипертонии

Любые механические изменения в работе сердца, например, изменение внутрисердечного давления, вызывают модуляцию его электрической активности. Этот эффект заключается в том, что растяжение сердечной мышцы вызывает быструю начальную реполяризацию потенциала действия. Сдвиг последнего в более негативную область и появление пиков постдеполяризации перерастают в экстра-потенциал действия, вызывающий экстрасистолы и в ряде случаев провоцирующий ФП. Этот эффект проявляется в интактном миокарде только при растяжении до уровня верхней физиологической границы, однако при гипертрофии, например, вследствие АГ, он проявляется при малейших изменениях внутрисердечной гемодинамики [10].

Потешкина Н.Г. и соавт. установили, что среди больных АГ с ремоделированием сердца преобладали пациенты с наджелудочковыми аритмиями (ФП у 22% и экстрасистолы у 17%). В структуре аритмий у больных АГ с нормальной геометрией сердца преобладала наджелудочковая экстрасистолия (21%), а ФП регистрировалась у 18% [11].

По данным Наумова Д.В. и соавт. ведущими патогенетическими механизмами развития пароксизмов ФП у больных являются концентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка (ЛЖ), его диастолическая дисфункция, а также увеличение размеров левого предсердия (ЛП). Увеличение толщины стенки левого желудочка на 4 мм приводит к росту риска развития ФП на 28% [12,13].

Предиктором прогрессирования пароксизмальной ФП у больных с сохранной систолической функцией ЛЖ являются увеличение отношения размера ЛП к конечному диастолическому размеру ЛЖ (КДР) $\geq 0,75$ [12,13]. Вероятно, этот показатель можно расценить как наиболее ранний маркер развития ремоделирования сердца.

Отмечено, что у лиц, страдающих АГ, дилатация ЛП встречается в 3 раза чаще, чем при нормальном АД. Увеличение постнагрузки со стороны большого круга кровообращения приводит к росту систолического напряжения миокардиальной стенки ЛЖ. Гипертрофический процесс является реакцией, направленной на снижение миокардиального напряжения, одновременно вызывая нарушение процессов раннего

расслабления миокарда желудочков в диастолу. Это приводит, с одной стороны, к увеличению ЛП в сочетании с нарастанием его жесткости, с другой – к диастолической дисфункции ЛЖ. Развивается объемная перегрузка ЛП, нарастает вклад систолы предсердий в наполнение ЛЖ как фактор преодоления диастолического напряжения стенки последнего. Доказано, что при этом ЛП принимает на себя гемодинамический удар и происходит его увеличение под воздействием неперекраченного объема крови. Развивается фиброз миокарда предсердий, который является главной причиной возникновения и прогрессирования ФП, и поддерживается гиперактивацией ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатoadреналовой системами, так как вырабатываемый ангиотензин II приводит к синтезу коллагена фибробластами [11,14]. В результате, образуется порочный круг, который способствует поддержанию ремоделирования камер сердца и дальнейшему ухудшению состояния самого сердца как органа-мишени, а также прогрессированию аритмий [14].

Артериальная гипертония – мощный фактор риска ремоделирования сосудов головного мозга и развития цереброваскулярных осложнений

При АГ происходит поражение вещества головного мозга, связанное с плохо контролируемым АД, и обусловливающим дефицит кровообращения в мозговых сосудах, наиболее выраженный в интрацеребральных артериях мелкого и среднего калибра [15-17].

На фоне хронической гипоперфузии мозга одним из механизмов повреждения вещества головного мозга, по данным многих крупных исследований, являются процессы микротромбоза. Установлено, что повреждение эндотелиальной выстилки сосуда, либо повышение уровня эндотелиального стресса являются стимулами для гиперпродукции факторов, которые активизируют агрегацию и адгезию тромбоцитов к поврежденной сосудистой стенке и могут служить причиной формирования лакунарных инфарктов головного мозга [18-21].

Другим механизмом поражения головного мозга являются плазморрагии и геморрагии в стенку сосудов различной давности, что обуславливает увеличение толщины мышечного слоя артериол и уменьшает просвет сосуда, иногда с полной его облитерацией. Также происходит первичный некроз миоцитов сосудов средней оболочки, который приводит к пассивному их расширению и образованию перегибов интрацеребральных артерий. Эти процессы обеспечивают структурные изменения сосудов микроциркуляторного русла, в которых происходят процессы ремоделирования, и возникает локальная гипоксия и ишемия мозга [22,23]. Наи-

более частой формой повреждения мозга при АГ является поражение преимущественно белого вещества, представляющее собой деструкцию миелина центральных проводников, мелкие полости, расширенные из-за наличия отека периваскулярные пространства. Этот феномен получил название «лейкоареоза».

Выполненное в НИИ неврологии РАМН исследование показало, что у лиц в возрасте 40-60 лет при неосложненной АГ с цифрами АД, незначительно превышающими целевые значения, в отличие от здоровых лиц того же возраста, достоверно чаще обнаруживались клинически асимптомные лакунарные инфаркты [24].

Данные Фремингемского и ряда других исследований свидетельствуют о том, что у лиц всех возрастных групп риск развития церебральных осложнений АГ больше зависит от уровня САД. Даже при значениях АД, незначительно превышающих целевые цифры, происходит быстрое, часто бессимптомное до определенного этапа, хроническое поражение головного мозга в виде поражения белого вещества [3,25-27].

Установлено, что кроме цифр АД, ведущим повреждающим моментом является характер повышения АД в течение суток. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) у пациентов с умеренным повышением АД обнаружена достоверная связь высокой вариабельности АД с развитием лакунарных инфарктов мозга [28,29]. Частота лакунарных инфарктов была также выше у больных АГ с недостаточным снижением АД в ночное время. Так, в исследовании С.А. Смакотиной суточный тип кривой «нон-диппер» по данным СМАД выявлен у 63,4% больных по САД и у 73,2% – по ДАД [30]. Кроме того, у больных с неосложненной АГ в возрасте 60-74 года по данным компьютерной томографии (КТ) клинически асимптомные лакунарные инфаркты выявлены у 26%, а лейкоареоз – у 19% больных [31,32]. По данным Болотовой Т.А. и соавт. «немые» малые глубинные инфаркты обнаруживаются в 1,5 раза чаще, чем лакунарные инфаркты с клиническими проявлениями (21% против 14%) [32].

Также показано, что у 10% лиц в возрасте 32-62 лет, которым проводилась КТ по поводу развившихся симптомов острого инсульта, обнаруживались признаки ранее перенесенных лакунарных инфарктов без клинических проявлений в анамнезе. Распространенность клинически латентного лакунарного инфаркта у пожилых людей достигает 50%, половину из которых составляют пациенты с мягкой и умеренной АГ. Это согласуется с данными многих исследований, которые при нейровизуализации головного мозга выявили более высокую частоту бессимптомных лакунарных инфарктов по сравнению с симптомными [3,4,27,33].

Подтверждением достоверности влияния АГ на возникновение лакунарных инфарктов служит отсутствие появления новых очагов на фоне приема антигипер-

тензивных препаратов. Японские авторы показали, что в японской популяции за последние 40 лет распространенность лакунарных инфарктов значительно снизилась, что связывается с улучшением лечения АГ [33,34].

Частота встречаемости АГ у пациентов с проявлениями лейкоареоза, по данным МРТ, составляет от 44 до 92% [35]. Причина в том, что длительное малосимптомное течение АГ повреждает вещество головного мозга и происходит образование многочисленных ишемических очагов подкорковой локализации, выявленных методами нейровизуализации. По некоторым данным распространенность повреждений белого вещества при АГ варьирует от 11% до 59%. У пациентов с эссенциальной АГ, со средним возрастом 47,9±6,1 года, без сопутствующей патологии и явных признаков неврологического дефицита частота выявления структурных изменений мозга при МРТ достигала 89,5% [35].

В недавнем исследовании систематического применения МРТ у 142 пациентов с АГ 60-85 лет без явных сердечно-сосудистых заболеваний показано, что бессимптомные цереброваскулярные поражения более распространены (44%), чем сердечные (21%) и почечные (26%) субклинические поражения, и они часто встречаются в отсутствие других признаков поражения органов-мишеней [36,37].

В ходе Фремингемского исследования в когорте лиц 30-62 лет у 10% больных выявлены инфаркты мозга, не проявлявшиеся клинически. Аналогичные данные получены отечественными учеными [3,25-27].

При обследовании около 4 тыс жителей США в возрасте более 65 лет методом МРТ обнаружено, что клинически асимптомные инфаркты мозга были у 28% из них [37].

В исследовании LADIS (Leukoaraiosis and Disability) выявили, что при наличии ФП происходило повышение числа лакун, расположенных в подкорковых ядрах (субтенториально). В других случаях бессимптомные лакуны располагались в базальных ядрах (субтенториально). Это позволяет предположить разный патогенез бессимптомных лакун в белом веществе полушарий головного мозга при ФП и АГ. Возможно, различия объясняются тем, что ФП приводит к состоянию большей гиперкоагуляции в организме, и риск возникновения субклинических церебральных эмболий возрастает [38]. Действительно, по некоторым данным, при проведении транскраниальной доплерографии церебральных артерий обнаруживаются микроэмболы у 30% пациентов с ФП [39,40].

Распространенность лакунарных инфарктов мозга при ФП в японской популяции изучалась более 20 лет. Клинически асимптомные инфаркты мозга выявлены в 12,9% случаев, чаще у лиц с АГ при наличии ФП [41].

Исследование SPINAF подтвердило эти данные и установило, что 15% асимптомных пациентов с ФП имели, по данным нейровизуализации, повреждение мозга в виде мозговых инфарктов [42,43].

В середине 1980-х годов НИИ неврологии АМН СССР было впервые проведено исследование распространенности сосудистых заболеваний мозга в популяции трудоспособного возраста (20-54 лет) в нашей стране. Было выявлено, что каждое десятилетие распространенность сосудистых заболеваний мозга увеличивалась в 2 раза, а распространенность хронического поражения головного мозга у случайно отобранных лиц достоверно увеличивалась в группе пациентов 50-54 лет (1,1%) [44].

Согласно эпидемиологическим данным в большинстве стран мира распространенность сосудистых поражений головного мозга составляет около 20-25% [45].

В РФ неуклонно растет число пациентов с явлениями хронической ишемии головного мозга, составляя более 700 человек на 100000 населения. Вероятно, это связано с тем, что происходит сокращение численности населения на фоне общего постарения популяции и роста количества пожилых людей. Так, в настоящее время в РФ из 143474000 человек 46772524 – люди пожилого возраста [46,47].

Поражение белого вещества головного мозга и базальных ганглиев приводит к нарушению связи лобных отделов и подкорковых структур (феномен корково-подкоркового разобщения). Клиническими проявлениями поражения головного мозга как органа-мишени АГ считают когнитивные расстройства [48,49].

Мнение о том, что повышение АД является predisposing фактором развития когнитивных расстройств различной степени выраженности, впервые высказано Skoog et al. по итогам 15-летнего наблюдения пациентов старше 70 лет. В этом исследовании выявлено, что у больных с исходно высоким уровнем АД (178/101 мм рт. ст.) после 79 лет деменция возникала чаще, чем у лиц с более низким АД (164/92 мм рт. ст.) [50]. Взаимосвязь между высоким АД и расстройствами когнитивных функций у пожилых пациентов установлена в крупных эпидемиологических исследованиях. Также показано, что терапия по снижению АД может уменьшить риск прогрессирования когнитивных расстройств [51-54].

Потешкина Н.Г. и соавт. считают, что при длительности АГ с 5 до 10 лет у больных среднего возраста процессы ауторегуляции мозгового кровотока наиболее адаптированы к повышению АД, что препятствует значительному снижению когнитивных функций. Однако в дебюте АГ и с увеличением ее длительности более 10 лет эффективность адаптивных процессов снижается, и когнитивные расстройства неуклонно прогрессируют [11].

В исследовании Honolulu-Asia Aging Study была установлена связь между уровнем САД и снижением когнитивной функции в течение последующих трех десятилетий у людей в возрасте от 45 до 50 лет. Повышение САД на каждые 10 мм рт. ст. увеличивало риск когнитивных нарушений на 7-9% у больных, которые не лечились [51].

Аналогичные данные получены во Фремингемском исследовании при наблюдении за пациентами 55-88 лет без инсульта в анамнезе. Была установлена достоверная обратная связь между уровнем САД, ДАД, длительностью АГ и показателями когнитивной функции, а также выраженная корреляция «немых» инфарктов с когнитивным и неврологическим дефицитом [54].

Фибрилляция предсердий и когнитивные расстройства

Большое значение в развитии когнитивных расстройств имеют нарушения сердечного ритма. Особое внимание в литературе уделяется роли ФП, так как распространенность ФП увеличивается с возрастом в большей степени, чем любая другая аритмия, оказывая негативное влияние на прогноз пациента. У лиц 69-75 лет с ФП распространенность когнитивных расстройств была достоверно выше ($p < 0,01$), чем без ФП. Когнитивные расстройства были выявлены у 43% больных с ФП и только у 14% лиц с синусовым ритмом [55-58].

Важно, что у больных с ФП отмечались нарушения всех параметров когнитивных функций [59]. У больных с хронической формой ФП наибольшие изменения обнаруживались со стороны внимания и вербальной памяти, в то время как при пароксизмальной форме – со стороны нарушения долговременной памяти. Эти нарушения, вероятно, были следствием микроэмболизации или диффузного гипоксического повреждения в результате гипоперфузии. Возможно, развитие когнитивных расстройств связано с образованием лакунарных инфарктов, число которых достоверно больше у больных с хронической ФП. Примерно у 25% больных с ФП при отсутствии неврологического дефицита при КТ обнаруживаются признаки одного или более одиночных церебральных инфарктов. По данным Роттердамского исследования, включавшего 6584 участника в возрасте 55-106 лет, кумулятивный риск развития деменции у больных с ФП составил 2,7% через 1 год и 10,5% – через 5 лет. Схожие данные были получены и в других исследованиях [17,20].

По мнению иностранных авторов, асимптомные «немые» инсульты часто приводят к развитию когнитивного дефицита у данной категории пациентов, а это в дальнейшем – 20-25% случаев возникновения сосудистой деменции, которая еще более утяжеляет течение основного заболевания и приводит к инвалидности [49,57,59].

Известно, что постоянная форма ФП является главным предиктором нарушений когнитивной сферы. Однако патогенетическая зависимость когнитивных нарушений от состояния церебральной перфузии при других формах ФП на фоне АГ остается недостаточно изученной [54,56,60].

При ФП, прежде всего, страдают способность к обучению, память, внимание и исполнительные функции, тогда как оптико-пространственные и познавательные навыки, нарушающиеся в первую очередь на фоне артериальной гипертонии, остаются более сохранными. Это различие отражает особенности патологических механизмов церебрального повреждения при ФП, где доминирует субклиническая микроэмболизация, в отличие от пациентов с АГ (перестройка артерий микроциркуляторного русла) [46].

Всероссийская программа "ПРОМЕТЕЙ", организованная кафедрой нервных болезней ММА им. И.М.Сеченова, стала первой в РФ в исследовании когнитивной функции. Было установлено, что у пациентов старше 60 лет субъективные расстройства памяти и умственная утомляемость имеют место у 83% лиц, объективно подтверждаемые с помощью тестов когнитивные нарушения разной степени выраженности – у 68% пациентов, умеренные и легкие додементные расстройства – у 44% [61,62].

Полученные данные сопоставимы с результатами ряда зарубежных исследователей, доказавших, что додементные когнитивные расстройства имеют место быть у 11-25% лиц пожилого возраста [49-51].

Заключение

Можно сделать вывод, что хроническое повышение АД приводит к ремоделированию мозговых сосудов и снижению перфузии с последующим развитием ишемии головного мозга. Во многих исследованиях продемонстрирована прямая корреляция между АГ, ФП и риском нарушения когнитивной функции. Учитывая высокую распространенность АГ и специфический характер поражения сосудов, АГ и ФП как наиболее частая суправентрикулярная аритмия, осложняющая течение АГ, рассматриваются ведущими факторами риска развития хронического прогрессирующего заболевания головного мозга, без инсульта в анамнезе.

Клиническое течение начальных проявлений недостаточности когнитивной функции на фоне сердечно-сосудистой патологии весьма стертое, и диагностика этих состояний в амбулаторных условиях остается на низком уровне. Для кардиологической клиники большое значение имеет выявление ранних, потенциально обратимых проявлений когнитивных расстройств, что позволило бы своевременно идентифицировать группу больных с повышенным риском церебральных осложнений, особенно, у трудоспособного контингента пациентов. Без агрессивного и своевременного комплексного лечения основного заболевания можно предположить плохой прогноз для дальнейшей жизнедеятельности организма пациента в самом ближайшем будущем, что также определяет актуальность данной темы.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

- National guidelines for the diagnosis and treatment of hypertension (fourth revision). Systemic hypertension 2010; (3): 5-26. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертонии (четвертый пересмотр). Системные гипертонии 2010;(3):5-26).
- Abbott R.D., Savage D.D., McNamara P.M. Coronary heart disease and atrial fibrillation: The Framingham Study, *AM Heart J* 1983;106:389-396.
- Alonso A., Mosley T. H., Gottesman R. F., et al. Risk of dementia hospitalisation associated with cardiovascular risk factors in midlife and older age: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:1194-1201.
- Oganov R.G., Timofeeva T.N., Koltunov I.E., et al. Epidemiology of hypertension in Russia. The results of the monitoring of the Federal 2003-2010. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2011;1:9-13. Russian (Оганов Р.Г., Тимофеева Т.Н., Колтунов И.Е. и соавт. Эпидемиология артериальной гипертонии в России. Результаты Федерального мониторинга 2003-2010г. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика 2011;1:9-13).
- Smakotina S.A., Barbarash O.L. On the timing of medication use in patients with hypertension. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2008; 7 (8): 344-345. Russian (Смакотина С.А., Барбараш О.Л. К вопросу о сроках назначения медикаментозной терапии у больных гипертонической болезнью. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика 2008;7 (8):344-345).
- Fuster V, Rydn LE, Cannon DS, et al. ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation – executive summary. *Circulation* 2006; 114:700-52.
- National guidelines for the diagnosis and treatment of atrial fibrillation. *Rational Pharmacother Card* 2011; (4) suppl: 1-80. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению фибрилляции предсердий. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2011; (4) приложение: 1-80).
- Chazova I.E., Ratova L.G. Combination therapy of hypertension Moscow: Media Medika; 2007. Russian (Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Комбинированная терапия артериальной гипертонии. М.: Медиа Медика, 2007).
- Oganov R.G., Maslennikova G.Ja. Strategies for the prevention of cardiovascular diseases in the Russian Federation. *Clinical Medicine* 2012; (3): 4-9. Russian (Оганов Р.Г., Масленикова Г.Я. Стратегии профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации. Клиническая Медицина 2012; (3): 4-9).
- Goette A., Honeycutt C., Langberg J. Electrical remodeling in atrial fibrillation. Time course and mechanisms. *Circulation* 1996;94(11): 2968-2974.
- Poteshkina N.G., Dzhanaishija P.H. Structural and functional remodeling of the myocardium and prediction of arrhythmias in patients with arterial hypertension. *Arterial Hypertension* 2005;11(4):10-18. Russian (Потешкина Н.Г., Джанаишия П.Х. Структурно-функциональное ремоделирование миокарда и прогнозирование аритмий у больных артериальной гипертонией. Артериальная Гипертония 2005;11(4):10-18).
- Naumov D.V., Ahmedov V.A., Dolgih V.T. et al. Current views on the tactics of the management of patients with atrial fibrillation. *Vrach* 2008;2:65-66. Russian (Наумов Д.В., Ахмедов В.А., Долгих В.Т. и др. Современные взгляды на тактику ведения пациентов с фибрилляцией предсердий. Вrach 2008;2:65-66).
- Milan A, Caserta MA, Dematteis A et al. Blood pressure levels, left ventricular mass and function are correlated with left atrial volume in mild to moderate hypertensive patients. *Hum Hypertens* 2009; 23(11):743-50.
- Celujko V.I., Dmitriev S.Ju. The role of interstitial fibrosis as a predictor of atrial fibrillation. *Medical Emergency Conditions* 2007;3(10):124-126. Russian (Целуйко В.И., Дмитриев С.Ю. Роль интерстициального фиброза как предиктора возникновения фибрилляции предсердий. Медицина Неотложных Состояний 2007;3(10):124-126).
- Schrander J, Luders S, Kulschewski A, et al. Morbidity and mortality after stroke, eprosaran compared with nifedipine for secondary prevention (MOSES study). *Stroke* 2005; 36: 1218-26
- Schaller B. Extracranial-intracranial bypass to reduce the risk of ischemic stroke in intracranial aneurysms of the anterior cerebral circulation: a systematic review. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2008;17:287-98.

17. Kotova O.V., Akarachkova E.S. Chronic cerebral ischemia: pathogenetic mechanisms and treatment guidelines. *Farmateka* 2010;(8):57-61. Russian (Котова О.В., Акарачкова Е.С. Хроническая ишемия головного мозга: патогенетические механизмы и принципы лечения. *Фарматека* 2010;(8):57-61).
18. Smith FB, Lee AJ, Fowkes FGR, et al. Hemostatic factors as predictors of ischemic heart disease and stroke in the Edinburgh Artery Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:3321-25
19. Spencer CGC, Gurney D, Blann AD, et al. Von Willebrand factor, soluble P-selectin, and target organ damage in hypertension. A substudy of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT). *Hypertension* 2002; 40: 61-66
20. Vermeer SE, Hollander M, Dijk EJ et al. Silent brain infarcts and white matter lesions increase stroke risk in the general population the Rotterdam Scan Study. *Stroke* 2003; 34: 1126-1129.
21. Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, et al. Primary prevention of ischemic stroke. *Circulation* 2006; 113: 873-923
22. Makolkina VI, Podzolkov VI, Pavlov VI, et al. Microcirculation in hypertension. *Kardiologiya* 2003; (5): 60-67. Russian (Маколкина В.И., Подзолков В.И., Павлов В.И. и соавт. Состояние микроциркуляции при гипертонической болезни. *Кардиология* 2003; (5):60-67).
23. Vereshagin NV, Morgunov VA, Gulevskaja TS. The pathology of the brain in atherosclerosis and hypertension. Moscow: Meditsina; 1997. Russian (Верещагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертонии. М.: Медицина; 1997).
24. Kugoev AI, Borisenko VV, Sharypova TN. Radionuclide neuroimaging. *Medical Aid* 2000; (3): 37-9. Russian (Кугоев А.И., Борисенко В.В., Шарыпова Т.Н. Радионуклидные методы нейровизуализации. *Медицинская Помощь* 2000; (3): 37-9).
25. Mitchell GF, Parise H, Benjamin EJ, et al. Changes in Arterial Stiffness and Wave Reflection With Advancing Age in Healthy Men and Women. The Framingham Heart Study. *Hypertension* 2004; 43: 1239-1243
26. Friberg J, Scharling H, Gadsboll N, et al. Sex-specific increase in the prevalence of atrial fibrillation (The Copenhagen City Heart Study). *American Journal of Cardiology* 2003; 92(12):1419-23.
27. Truelsen T, Nielsen N, Boysen G, et al. Self reported stress and risk of stroke: The Copenhagen City Heart Study Stroke. *Circulation* 2003; 34(4): 856-862.
28. Kadnikova JuV, Shutemova EA, Maslennikova OA, et al. Daily blood pressure in elderly patients with borderline hypertension. *Kardiologiya* 2005;(6):32-36. Russian (Кадникова Ю.В., Шутемова Е.А., Масленникова О.А. и др. Суточный профиль артериального давления у пожилых больных с пограничной артериальной гипертонией. *Кардиолог* 2005;(6):32-36).
29. Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, et al. Relation between nocturnal decline in blood pressure and mortality. The Ohasama study. *Am J Hypertens* 1997; 10: 1201-07.
30. Smakotina SA, Trubnikova OA, Barbarash OL. The effect of metoprolol tartrate on blood pressure and cognitive function in young to middle aged patients with essential hypertension. *Rational Pharmaco-ther Card* 2008;(1):56-61. Russian (Смакотина С.А., Трубникова О.А., Барбараш О.Л. Влияние метопролола тартрата на артериальное давление и когнитивные функции у пациентов молодого и среднего возраста с гипертонической болезнью. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2008;(1):56-61).
31. Kobalava ZhD, Tolkacheva VI, Kotovskaja JuV. Cerebrovascular complications of hypertension. Quality of life. *Medicine* 2005;(3):17-21. Russian (Кобалава Ж.Д., Толкачева В.И., Котовская Ю.В. Цереброваскулярные осложнения артериальной гипертонии. Качество жизни. *Медицина* 2005;(3):17-21).
32. Fagard RH, Cornelissen A. Incidence of cardiovascular events in white-coat, masked and sustained hypertension versus true normotension: a meta-analysis. *J Hypertens* 2007;25:2193-98.
33. Norrving B. Lacunar infarcts: no black holes in the brain are benign. *Practical Neurology* 2008; 8: 222-8.
34. Bolotova TA, Anufriev PL. Criteria for diagnosis of ischemic strokes of different pathogenic subtypes in patients with atherosclerosis and hypertension. *Annals of Clinical and Experimental Neurology* 2009;(4):4-10. Russian (Болотова Т.А., Ануфриев П.Л. Критерии диагностики ишемических инсультов разных патогенетических подтипов у больных с атеросклерозом и артериальной гипертонией. *Анналы Клинической и Экспериментальной Неврологии* 2009; (4): 4-10).
35. Shmyrev VI, Sokolova LP. Features of brain metabolism in mild and moderate (dodementyh) cognitive disorders of various origins. *Medical Science and Education of the Urals* 2011;(2):64-68 Russian (Шмырев В.И., Соколова Л.П. Особенности метаболизма мозга при легких и умеренных (додементных) когнитивных расстройствах различного генеза. *Медицинская Наука и Образование Урала* 2011;(2):64-68).
36. Kearney-Schwartz A, Rossignol P, Bracard S, et al. 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.
37. Henskens LH, van Oostenbrugge RJ, Kroon AA, et al. Detection of silent cerebrovascular disease refines risk stratification of hypertensive patients. *J Hypertens* 2009;27:846-853.
38. Bernick C, Katz R, Smith N.L et al. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Status and cognitive function in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Neurology* 2005; 65(9): 1388-94.
39. Lip Gy, Nieuwlaar R, Pisters R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010;137: 263-72.
40. Brott TG, Hobson RW. CREST Investigators. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 2010;362: 11-23.
41. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J* 2007;28:2803-17.
42. Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, et al. Nocturnal fall of blood pressure and silent cerebrovascular damage in elderly hypertensive patients. *Hypertension* 1996; 27: 130-135.
43. Ezekowitz MD, James KE, Nazarian SM, et al. Silent cerebral infarction in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. The Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators. *Circulation* 1995; 92: 2178-2182.
44. Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, et al. The Registry of the German Competence NETwork on atrial fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace* 2009; 11:423-434.
45. Vereshagin N.V., Varakin JuA. Registers stroke in Russia: results and methodological aspects of the problem. *Journal of Neurology and Psychiatry n.a. SS Korsakov* 2001; (1) suppl:34-40. Russian (Верещагин Н.В., Варакин Ю.А. Регистры инсульта в России: результаты и методологические аспекты проблемы. *Журнал Неврологии и Психиатрии им. С.С.Корсакова* 2001;(1) приложение :34-40).
46. Odinak MM, Emelin AJu, Pozdnjakov AV, et al. Functional neuroimaging in the diagnosis of dementia. *Bulletin of the Russian Military - Medical Academy* 2006;(115):101-110 Russian (Одинак М.М., Емелин А.Ю., Поздняков А.В. и соавт. Функциональная нейровизуализация в диагностике деменций. *Вестник Российской Военно-Медицинской Академии* 2006;(115):101-10).
47. Emelin AJu. Structural neuroimaging in the differential diagnosis of vascular cognitive impairment. *Bulletin of the Russian Military - Medical Academy* 2010;3(31):97-102. Russian (Емелин А.Ю. Структурная нейровизуализация в дифференциальной диагностике сосудистых когнитивных нарушений. *Вестник Российской Военно-Медицинской Академии* 2010; 3 (31): 97-102).
48. Markin S.P. Cognitive impairment in medical practice. Voronezh: VGMA; 2008. Russian (Маркин С.П. Нарушение когнитивных функций во врачебной практике. Методическое пособие. Воронеж: ВГМА; 2008).
49. Kearney-Schwartz A, Rossignol P, Bracard S, et al. 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.
50. Mancia G, Laurenti S, Agabiti-Roseic E, et al. Reappraisal of European guidelines of hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertension* 2009; 27: 2121-2158.
51. Skood, B. Lernefelt, S. Landahl et al. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet* 1996; 347: 1141-1145.
52. Launer LJ, Masaki K, Petrovitch H, et al. The association between midlife blood pressure level and late-life cognitive function. The Honolulu-Asia Aging Study. *JAMA* 1995; 274 (23): 1846-51.
53. Syst-Eur study. Systolic hypertension in Europe Investigators. The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Arch Intern Med* 2002; 162(18): 661-663.
54. Ruitenberg A, Skoog I, Ott A, et al. Blood pressure and risk of dementia: results from the Rotterdam study and the Gothenburg H-70 Study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2001; 12 (1) 33-9.
55. Elias PK, Elias MF, Robbins MA, et al. Blood Pressure-Related Cognitive Decline Does Age Make a Difference. *Hypertension* 2004; 44: 631.
56. Park H, Hildreth A, Thomson R, O'Connell J. Non-valvular atrial fibrillation and cognitive decline: a longitudinal cohort study. *Age Ageing* 2007; 36 (2): 157-163.
57. Puccio D, Novo G, Baiamonte V, et al. Atrial fibrillation and mild cognitive impairment: what correlation? *Minerva Cardioangiol* 2009;57(2):143-150.
58. Pulicino PM, Wadley VG, McClure LA, et al. Factors contributing to global cognitive impairment in heart failure: results from a population-based cohort. *J Card Fail* 2008;14(4):290-295.
59. Ravaglia G, Forti P, Maioli F, et al. Conversion of mild cognitive impairment to dementia: predictive role of mild cognitive impairment subtypes and vascular risk factors. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006; 21 (1): 51-58.
60. Knecht S, Oelschlager C, Duning T, et al. Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy. *Eur Heart J* 2008;29: 2125-2132.
61. Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, et al. The Registry of the German Competence NETwork on atrial fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace* 2009; 11:423-434.
62. Zaharov VV. National Research Programme of Epidemiology and treatment of cognitive disorders in the elderly ("Prometheus"). *Journal of Neurology* 2006;(11):27-32. Russian (Захаров В.В. Всероссийская программа исследований эпидемиологии и терапии когнитивных расстройств в пожилом возрасте («Прометей»). *Неврологический Журнал* 2006;(11):27-32).

Поступила: 01.10.2013

Принята в печать: 11.10.2013