

Особенности состояния гемодинамики у больных с прогрессирующими когнитивными нарушениями

А.В. Горева, Т.Н. Слободин, Ю.И. Головченко

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, Киев

В статье рассмотрена проблема взаимоотношений отклонений показателей артериального давления от нормы с когнитивными нарушениями у пациентов разных возрастных групп. Особое внимание уделено влиянию артериальной гипотензии на когнитивную сферу.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, артериальная гипотензия, ортостатическая гипотензия, когнитивные расстройства, деменция.

Актуальность темы

Артериальное давление (АД) — один из основных показателей здоровья человека. Его колебания как в сторону повышения, так и понижения могут обуславливать развитие ряда острых и перманентных состояний, далеко не всегда находящихся в рамках адаптационных возможностей организма.

Особое внимание на протяжении последнего десятилетия уделяется артериальной гипертензии (АГ) как независимому фактору риска развития острых сердечно-сосудистых заболеваний (инсульта, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности), в конечном итоге оказывающему влияние на смертность. Известно, что частота смерти от инсульта и ишемической болезни сердца (ИБС) прогрессивно и линейно повышается начиная с уровня АД 115/75 мм рт. ст. в возрастной группе 40–80 лет. На каждые 20 мм рт. ст. прироста систолического АД от указанных цифр смертность от ИБС и инсульта повышается в 2 раза (Mansia G. et al., 2007).

Несмотря на огромное внимание, уделяемое профилактике фатальных сердечно-сосудистых событий, не остаются в тени и медленно прогрессирующие цереброваскулярные поражения, главенствующей причиной которых признается АГ. Развивающаяся на фоне АГ дисциркуляторная энцефалопатия, морфологической основой формирования которой являются множественные очаги в подкорковых образованиях, липогиалиноз мелких пенетрирующих артерий и атрофия мозга, служит причиной развития сосудистой деменции — второй по частоте после деменции при болезни Альцгеймера (Chui H.C., 2006).

Вместе с тем, хронические цереброваскулярные заболевания, приводя к гипоксии и активации оксидантного стресса, являются факторами риска развития хронических нейродегенеративных патологий с формированием смешанных деменций (Silvestrini M. et al., 2006). Когнитивные нарушения (КН) отмечаются не только в пожилом и старческом возрасте, но и у значительной части людей средней возрастной группы, наиболее социально активной. Спектр КН варьирует от незначительных изменений, сопровождающих физиологическое старение, до выражен-

ной деменции. КН, даже не достигающие степени деменции, ограничивают профессиональную, коммуникативную, социальную деятельность, в итоге ухудшая качество жизни. Деменция же обуславливает инвалидизацию и полную зависимость больного от окружающих, что вовлекает в круг медико-социальных и психологических проблем не только самого пациента, но и его родственников и ухаживающих лиц. Результатом этих процессов неминуемо становится ухудшение качества жизни, но уже у большей группы людей.

Все вышесказанное определяет необходимость поиска причин и факторов риска развития КН, а также методов их профилактики. Результаты многих исследований указывают на наличие связи между отклонениями от нормы показателей системной и церебральной гемодинамики с изменениями в когнитивной сфере. Значительная часть исследований позиционирует АГ как фактор риска развития сосудистой деменции и умеренных КН. При этом одни исследователи указывают на прямую корреляцию степени КН с показателями повышенного систолического АД (Pavlik V.N. et al., 2005; Singh-Manoux A., Marmot M., 2005; Peters R. et al., 2006; 2008; 2009; Reitz C. et al., 2007; Wolf P.A. et al., 2007; Vinyoles E. et al., 2008; Knopman D.S. et al., 2009), другие — диастолического (Wadley V.G. et al., 2007; Tsigoulis G. et al., 2009; Beauchet O. et al., 2010; Novak V., Hajjar L., 2010). Часть исследований посвящена анализу влияния артериальной гипотензии на развитие церебральной гипоперфузии с исходом в КН. В частности, в их результатах показана корреляция между снижением уровня АД; в большинстве случаев — систолического (Zuccala G. et al., 2001; Nilsson S.E. et al., 2007; Fujikami G. et al., 2008; Richmond R. et al., 2011; Yeung S.E., Thornton W.L., 2011), реже — пульсового (Richmond R. et al., 2011; Yeung S.E., Thornton W.L., 2011) и развитием КН (снижением баллов по шкале MMSE — Mini-mental state examination). Кроме того, выявлено негативное влияние на мыслительную деятельность не только перманентного снижения АД, но и эпизодов ортостатической гипотензии (Román G.C., 2005; Rose K. M. et al., 2006; Czajkowska J. et al., 2010; Perlmutter L.C. et al., 2011).

Характер и клиническое значение рассмотренных взаимоотношений гемодина-

мики и когнитивной функции требуют дальнейшего изучения. В одном случае АГ, приводящая к формированию лакунарных очагов, в другом — артериальная гипотензия, вероятно, снижающая мозговую перфузию и вызывающая дистрофические изменения коры головного мозга, являются причиной развития КН с разными патогенетическими механизмами.

Применение гипотензивной терапии с целью профилактики КН также требует дальнейшего изучения, в частности для уточнения оптимального целевого уровня АД.

Влияние АГ на когнитивную функцию

Влияние АГ на когнитивную функцию оценено в ряде исследований (Singh-Manoux A., Marmot M., 2005; Peters R. et al., 2006; 2008; 2009; Cherbuin N. et al., 2009; Knopman D.S. et al., 2009; Novak V., Hajjar L., 2010 и др.), выявивших возрастзависимую прямую корреляцию между АД и риском развития КН вплоть до деменции. У пациентов старшей возрастной группы (>80 лет) в 32-летнем исследовании HVET (Hypertension in the Very Elderly Trial) и HVET-COG (Cognitive function assessment) (n=3736) показана прямая зависимость показателей по шкале MMSE от наличия АГ на фоне прочих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (сахарный диабет, гиперхолестеринемия) (Peters R. et al., 2006; 2008; 2009). Аналогичные результаты получены и в исследовании COGNIPRES (Cognitive function and blood pressure control) (n=1579; возраст участников >60 лет), в котором оценивали влияние уровня АД на КН при АГ на фоне проведения гипотензивной терапии (Vinyoles E. et al., 2008). В исследовании NOMAS (Northern Manhattan Study) (n=918; возраст участников >75 лет), в котором принимали участие лица с АГ, продемонстрировано, что АГ на фоне факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и проводимой гипотензивной терапии ассоциируется с повышением риска развития лишь умеренных КН без нарушений памяти (Reitz C. et al., 2007).

Развитие КН с нарушением исполнительных функций у лиц среднего и старшего возраста на фоне АГ показано в исследованиях Framingham Heart Study, ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities Study),

Whitehall II. При этом 14-летнее исследование ARIC (n=1130), участники которого были старше 60 лет, продемонстрировало прямое влияние АГ и сахарного диабета на исполнительные функции, в то время как метаболический синдром, перенесенный инсульт, АPOEε4-генотип ассоциировались с нарушением памяти (Kportman D.S. et al., 2009). В ходе исследования Whitehall II (n=5838; возраст участников — 46–68 лет) продолжительность 12 лет подтверждено влияние АГ на снижение памяти на фоне наличия факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (Singh-Manoux A., Marmot M., 2005). В рамках Framingham Heart Study (n=1814; возраст участников — 40–69 лет) показано ухудшение исполнительных функций и зрительно-двигательных навыков как при АГ, так и при ожирении, независимо друг от друга, однако нарушение памяти не было достоверно доказано (Wolf P.A. et al., 2007).

В исследовании PATH (Prevention and Treatment of Hypertension Study) (n=2082; возраст участников — 60–64 года) отмечено прогрессирование когнитивного дефицита с уровня умеренных когнитивных нарушений (mild cognitive impairment — MCI) до умеренных когнитивных расстройств (mild cognitive disorders — MCD) при диагностированной АГ без лечения, а также при злоупотреблении алкоголем, наличии депрессии и травм, табакокурении. В то же время при коррекции АД и прочих факторов риска отмечался регресс симптоматики от MCI до нормы у 71% больных, а от MCD до MCI — лишь у 11% (Cherbuin N. et al., 2009).

В исследовании NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey) (n=3270; возраст участников — 30–59 лет) показано влияние уровня АД на уменьшение времени реакции, процессов ингибирования и вовлеченность сложных интегративных нейропсихологических процессов, таких как память и исполнительная функция (Pavlik V.N. et al., 2005).

Несколько отличающиеся выводы получены в исследовании REGARDS (REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke) (n=19836; возраст участников — 55 лет–74 года): повышение систолического АД не сопровождалось развитием когнитивного дефицита, тогда как повышение на 10 мм рт. ст. диастолического АД ассоциировалось с увеличением риска КН (по шкале MMSE) на 7% (Wadley V.G. et al., 2007; Tsivgoulis G. et al., 2009).

O. Beauchet и соавторы (2010) также продемонстрировали связь нарушения памяти лишь с повышением диастолического АД ≥90 мм рт. ст. (n=1011; возраст участников — 66,2±0,8 года).

Изменения АД как фактор риска развития деменции в пожилом возрасте

Более сложные взаимоотношения выявлены между показателями АД и риском развития деменции в пожилом возрасте. В исследовании Baltimore Longitudinal Study of Aging (n=847; возраст участников — 53–84 года) распространенность болезни

Альцгеймера ассоциировалась с систолическим АД >130 мм рт. ст. и диастолическим АД <70 мм рт. ст. (Waldstein S.R. et al., 2005a; b). Также в результате 32-летнего исследования Honolulu Heart Program/Honolulu Asia Aging (n=1890; возраст участников — 45–65 лет) установлена связь КН (при болезни Альцгеймера и сосудистой деменции) с повышением систолического АД в среднем возрасте и его выраженным снижением (≥10 мм рт. ст.) в пожилом и старческом возрасте (Stewart R. et al., 2009). В исследовании OPTIMA (Oxford Project to Investigate Memory and Ageing) (n=477; возраст участников >60 лет) прогрессирование болезни Альцгеймера ассоциировалось с U-образным изменением диастолического АД (при показателях >110 мм рт. ст. и <60 мм рт. ст.), но не зависело от показателей систолического АД (Kennelly S.P. et al., 2009; Razay G., 2009).

В то же время M.C. Morris и соавторы (2001) в широкомасштабном 15-летнем исследовании (n=634; возраст участников >65 лет) не получили убедительных доказательств корреляции между показателями АД и болезнью Альцгеймера.

В качестве возможного механизма, объединяющего АГ в среднем возрасте и артериальную гипотензию в старшем с развитием деменции, предложен следующий: длительно существующая АГ потенцирует развитие атеросклероза, в том числе в сосудах головного мозга, что вызывает церебральную гипоперфузию и развитие нейродегенеративных процессов. Это приводит к возникновению КН вплоть до деменции и снижению АД за счет нарушения процессов ауторегуляции кровотока (Qiu C. et al., 2005; Kennelly S.P. et al., 2009). Согласно R. Moretti и соавторам (2008), к патогенетическим механизмам влияния АГ на развитие деменции относят:

- поражение артериол, ведущее к возникновению микроинфарктов и формированию так называемого лакунарного состояния;
- изменение церебральной гемодинамики;
- повреждение гематоэнцефалического барьера.

Возможности применения гипотензивной терапии для профилактики когнитивных расстройств

Ввиду наличия значительного количества данных о риске развития КН на фоне повышенного АД закономерно возникает вопрос о влиянии гипотензивной терапии на высшие интегративные функции нервной системы.

Из 15 крупномасштабных исследований, проведенных для определения влияния гипотензивной терапии на когнитивную функцию, в 5 таковых не выявлено: HYVET-COG (индапамид или периндоприл по сравнению с плацебо) (Peters R. et al., 2006), SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) (хлорталидон, атенолол, резерпин) (Applegate W.B. et al., 1994),

Medical Research Council's trial (диуретики по сравнению с блокаторами β-адренорецепторов и плацебо) (Prince M.J. et al., 1996), SCOPE (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly) и PROGRESS (Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes) (блокаторы рецепторов ангиотензина по сравнению с плацебо) (Lithell H. et al., 2003; Diener H.C. et al., 2008).

В одном рандомизированном слепом плацебо-контролируемом исследовании PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) с участием 6105 пациентов с инсультом в анамнезе показано положительное влияние периндоприла на когнитивную функцию (Tzourio C. et al., 2003; Arima H. et al., 2010).

Протекторное влияние гипотензивной терапии в отношении когнитивной функции отмечено также в следующих крупных исследованиях. В исследовании US Veteran Affairs database (n=819; возраст участников >65 лет) продолжительностью 4 года продемонстрировано снижение распространенности болезни Альцгеймера и других видов деменции при применении блокаторов рецепторов ангиотензина по сравнению с лизиноприлом (Li N.C. et al., 2010). Результаты исследований Syst-Eur (Systolic Hypertension in Europe) (n=2418; средний возраст участников — 70 лет) и Syst-Eur follow-up (n=2902; средний возраст участников — 68 лет) выявляют положительный эффект нифедипина с возможностью добавления эналаприла и гидрохлортиазида для профилактики деменции (Forette F. et al., 1998; 2002). В исследовании HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) продолжительностью 4,5 года (n=9297; средний возраст участников — 66±7 лет) продемонстрирована эффективность рамиприла в отношении профилактики КН (Bosch J. et al., 2002).

Протекторное действие лозартана и гидрохлортиазида в отношении КН доказано M. Tedesco и соавторами (1999) по результатам 2-летнего исследования (n=69; средний возраст участников — 52 года). R. Fogari и соавторы в 2003 г. продемонстрировали эффективность лозартана и атенолола в 24-недельном исследовании (n=120; средний возраст участников — 81 год), а в 2004 г. — вальзартана и эналаприла в 16-недельном исследовании (n=144; средний возраст участников — 70 лет). Результаты 6-летнего исследования E. Papou и соавторов (2010) (n=318) подтверждают позитивное влияние блокаторов кальциевых каналов как гипотензивного средства при АГ для профилактики КН.

Таким образом, выдвинуто предположение, что в определенной степени положительное влияние на когнитивную функцию у лиц с АГ оказывают все основные подклассы гипотензивных препаратов: блокаторы β-адренорецепторов, блокаторы рецепторов ангиотензина, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (Novak V., Hajjar I., 2010), а также блокаторы кальциевых каналов (Papou E. et al., 2010).

Позитивное влияние гипотензивной терапии на когнитивную функцию может осуществляться в результате непосредственного снижения АД, уменьшения частоты возникновения ишемических и лакунарных инфарктов в веществе головного мозга и/или специфических нейротропных свойств препаратов (Moretti R. et al., 2008; Duron E., Hanon O., 2010; Novak V., Hajjar L., 2010). Так, в Cardiovascular Health Study выявлено положительное влияние на когнитивную функцию ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, проникающих через гематоэнцефалический барьер, и не выявлена — для лекарственных средств этой группы, не обладающих указанным свойством (Sink K.M. et al., 2009).

Тем не менее оценка полученных данных о влиянии гипотензивной терапии на когнитивную функцию неоднозначна. В то время как небольшое количество исследователей признают профилактический эффект гипотензивной терапии в отношении КН разной выраженности вплоть до деменции (Muldoon M.F., 1991; Forette F. et al., 1998; 2002; Tedesco M.A. et al., 1999; Bosch J. et al., 2002; Fogari R. et al., 2003; 2004; Duron E., Hanon O., 2010; Li N.C. et al., 2010; Paran E. et al., 2010), неоднократно высказывалось мнение о недостаточной доказательной базе и необходимости продолжения исследований в данном направлении (Feigin V. et al., 2005; Paran E., Anson O., 2007). Кроме того, данные мета-анализов достаточно непоследовательны (Duron E., Hanon O., 2010).

Влияние перманентной артериальной гипотензии на выживаемость и когнитивную функцию

Гипотонические состояния, как и АГ, неблагоприятно влияют на прогноз выживаемости. Так, низкое АД было признано предиктором повышения смертности в ходе 5-летнего проспективного исследования, проведенного в Финляндии (Mattila K. et al., 1988). В некоторых исследованиях отмечали парадоксальную выживаемость на фоне сердечно-сосудистых заболеваний при повышении диастолического АД в начале исследования среди мужчин в возрасте старше 75 лет (Langer R.D. et al., 1989), а в другом исследовании — также и среди женщин (Moretti R. et al., 2008). Кроме того, артериальная гипотензия оказывает негативное действие на качество жизни и когнитивную функцию (Costa M. et al., 1998; Morris M.C. et al., 2002; Weisz N. et al., 2002; Duschek S. et al., 2003; 2005; 2007; Duschek S., Schandry R., 2006a; b; 2007; Wharton W. et al., 2006; Kähönen-Väre M. et al., 2007; Yeung S.E., Thornton W.L., 2011). Не только перманентно существующее снижение АД, но и ортостатическая гипотензия рассматриваются как факторы риска развития сосудистой деменции и болезни Альцгеймера (Román G.C., 2005).

Проведены крупномасштабные исследования, изучающие влияние артериальной гипотензии на когнитивные функ-

ции. Так, исследование Helsinki Ageing Study (n=650; возраст участников — 75–85 лет) продолжительностью 10 лет продемонстрировало ассоциацию снижения АД с уменьшением баллов по MMSE <24, при этом для АГ не выявлена связь с КН (Kähönen-Väre M. et al., 2007). В исследовании M.C. Morris и соавторов (2002) (n=5816; возраст участников >64 лет) установлена более сложная U-образная закономерность в соотношении АД и данных когнитивных тестов.

Также показана связь артериальной гипотензии с ухудшением внимания (Costa M. et al., 1998; Duschek S. et al., 2003; 2005; Wharton W. et al., 2006; Duschek S., Schandry R., 2007), реакции (Duschek S. et al., 2003; Duschek S., Schandry R., 2007), памяти (Costa M. et al., 1998; Duschek S. et al., 2005; Duschek S., Schandry R., 2007), выполнения арифметических заданий (Duschek S., Schandry R., 2007), когнитивной гибкости (Weisz N. et al., 2002). W. Wharton и соавторы (2006) у людей молодого возраста с артериальной гипотензией выявили снижение показателей при выполнении заданий, исследующих зрительно-пространственное восприятие, но не выявили нарушений памяти.

В большинстве исследований, оценивавших влияние на высшие интегративные функции мозга разных показателей АД — систолического, диастолического, пульсового, продемонстрирована связь с систолическим АД, в некоторых — с пульсовым. R. Richmond и соавторы (2001) в исследовании (n=142; средний возраст участников — 101,1 года) выявили, что более низкие показатели систолического и пульсового АД ассоциируются с меньшими показателями по шкале MMSE, в то время как высокий уровень АД — с лучшим функциональным статусом по Katz ADL (Katz Index of Independence in Activities of Daily Living). Показано негативное влияние более низкого систолического и пульсового АД на выполнение ежедневных когнитивных задач у женщин в возрасте 51–91 год (Yeung S.E., Thornton W.L., 2011). В исследовании G. Zuccalà и соавторов (2001) (n=13 635, в том числе 1583 с сердечной недостаточностью) также продемонстрирована корреляция между сниженным систолическим АД и КН, однако лишь на фоне сердечной недостаточности. Кроме того, у людей пожилого и старческого возраста (≥80 лет) наблюдается взаимосвязь между снижением систолического АД и болезнью Альцгеймера, но не сосудистой деменцией (Fujikami G. et al., 2008), а также повышением риска развития других когнитивных расстройств (Nilsson S.E. et al., 2007). По результатам исследования J. Axelsson и соавторов (2008), у здоровых мужчин той же возрастной категории снижение когнитивных функций ассоциируется со снижением не только систолического, но и диастолического АД в ночное время. В исследовании S.P. Kennelly и соавторов (2009) также показана связь между снижением диастолического АД в поздние годы жизни и риском возникновения болезни Альцгеймера.

Изменения в когнитивной сфере при ортостатической гипотензии

Негативное влияние на когнитивную сферу оказывает не только длительное снижение АД, но и кратковременное, в частности вследствие ортостатической гипотензии. Ортостатическая гипотензия является фактором риска развития деменции (Román G.C., 2005; Perlmutter L.C. et al., 2012) или менее выраженных КН: нарушений исполнительной функции (Rose K.M. et al., 2006), снижения вербальной памяти и концентрации внимания (Czajkowska J. et al., 2010), мотивации (Perlmutter L.C. et al., 2012). При этом выраженность симптомов ортостатической гипотензии может и не достигать клинически значимого уровня (Czajkowska J. et al., 2010; Perlmutter L.C. et al., 2012).

Распространенность ортостатической гипотензии при различных вариантах деменции неодинакова и, по данным S. Mehraбián и соавторов (2010), составляет 22% при сосудистой деменции, 15% — при болезни Альцгеймера, 12% — при умеренных когнитивных расстройствах и 4% — у людей с нормальной когнитивной функцией; характер этих взаимоотношений остается не до конца выясненным.

Ухудшение исполнительной и интегративной функций (согласно результатам тестов Digit Symbol Substitution и Word Fluency) при ортостатической гипотензии показано в исследовании ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) (n=12 702; возраст участников — 50–60 лет) (Rose K.M. et al., 2006). Снижение вербальной памяти и концентрации внимания при асимптоматической гипотензии выявлено при обследовании 74 человек в возрасте от 30 до 75 лет (Czajkowska J. et al., 2010).

В исследовании P.L. Yар и соавторов (2008), посвященном определению взаимосвязи между ортостатической гипотензией и когнитивными функциями у людей старшего возраста без сердечно-сосудистых заболеваний и инсульта (n=2321; средний возраст участников 65,5 года), повышение частоты возникновения КН отмечали лишь среди пациентов с эпизодами ортостатической гипотензии на фоне артериальной гипотензии. В то же время при сочетании ортостатической гипотензии с АГ частота появления КН уменьшалась.

Возможные патогенетические механизмы взаимосвязи артериальной гипотензии и когнитивных расстройств

В качестве основного патогенетического механизма возникновения когнитивного дефицита при артериальной гипотензии, в том числе ортостатической, выделяют гипоперфузию вещества головного мозга (Duschek S. et al., 2007; 2009; Maule S. et al., 2008; Kennelly S.P. et al., 2009; Czajkowska J. et al., 2010; Thorvaldsson V. et al., 2011). Под-

тверждения этому получены как при проведении транскраниальной доплерографии (ТКДГ) сосудов головного мозга, так и по данным электроэнцефалографии (ЭЭГ) (Duschek S., Schandry R., 2006a; Schatz I.J., 2007).

Чтобы подтвердить связь между снижением системного АД, изменениями церебральной гемодинамики и когнитивной функцией S. Duschek и R. Schandry (2006a) проводили ТКДГ обследуемым с нормальным АД и артериальной гипотензией в покое и при выполнении когнитивных тестов. В исследовании продемонстрировано увеличение скорости кровотока в обеих средних мозговых артериях по данным ТКДГ во время выполнения заданий на вычитание у пациентов с артериальной гипотензией, чего не наблюдалось в группе контроля с нормальными показателями АД. Степень увеличения скорости кровотока коррелировала с результатами когнитивного тестирования. В другом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у 50 пациентов S. Duschek и соавторы (2007) отмечали повышение скорости кровотока в обеих средних мозговых артериях (по данным ТКДГ) после введения симпатомиметика мидодрина, что коррелировало с улучшением выполнения заданий на внимание и реакцию.

Рассматривается также предположение о наличии обратной связи, согласно которому прогрессирование нейродегенеративного процесса вызывает дисрегуляцию церебральной и системной гемодинамики и снижение АД, что может быть опосредовано снижением уровня норадреналина и/или ацетилхолина (Maule S. et al., 2008; Moretti R. et al., 2008). Снижение уровня ацетилхолина в ткани головного мозга при сосудистой деменции показано в экспериментах на животных (Moretti R. et al., 2008). Известно также, что у больных с сосудистой деменцией снижается активность ацетилхолинтрансферазы (по данным посмертных исследований) и концентрация ацетилхолина в ликворе, строго коррелирующая с когнитивным дефицитом (Wallin A. et al., 1989).

Сочетание болезни Альцгеймера с артериальной гипотензией находит дополнительное объяснение: снижение АД вызывает церебральную гипоперфузию, обуславливающую ишемию головного мозга, что увеличивает накопление β-амилоида (Kennelly S.P. et al., 2009). Но остается неясным, что в патогенезе болезни Альцгеймера является первичным — снижение АД или прогрессирование нейродегенерации со снижением выработки нейротрансмиттеров.

Выводы

Несмотря на значительный объем проделанной работы, пока не получены достаточно обоснованные и веские ответы на ряд вопросов.

1. Назрела ли необходимость пересмотреть (в связи с указанными выше фактами касательно влияния на мозговой кровоток и когнитивные способности сни-

женного АД) данные фундаментальной нейрофизиологии о сохранении адекватной ауторегуляции церебральной гемодинамики при системном систолическом АД не ниже 50–70 мм рт. ст. (Lassen N.A., 1964) (а не < 110 мм рт. ст., как в вышеприведенных работах, авторы которых определяли артериальную гипотензию согласно критериям ВОЗ)?

2. Являются ли адекватными для подтверждения ишемии головного мозга при системной артериальной гипотензии использованные методы (ТКДГ, ЭЭГ)?

3. Каким образом изменение суточных биоритмов колебаний АД у больных с АГ и гипотензией влияет на когнитивные функции?

4. Достигает ли клинически значимого уровня снижение церебрального кровотока и когнитивной функции при артериальной гипотензии и при каких показателях?

5. Какова причинно-следственная связь когнитивного дефицита и гемодинамических колебаний и существует ли она?

Таким образом, необходимо проведение дальнейших исследований для уточнения роли колебаний АД вне пределов нормы в этиологии, патогенезе и клинических проявлениях КН и деменции.

Список использованной литературы

Applegate W.B., Pressel S., Wittes J. et al. (1994) Impact of the treatment of isolated systolic hypertension on behavioral variables. Results from the systolic hypertension in the elderly program. *Arch. Intern. Med.*, 154(19): 2154–2160.

Arima H., Anderson C., Omai T. et al. (2010) Perindopril-based blood pressure lowering reduces major vascular events in Asian and Western participants with cerebrovascular disease: the PROGRESS trial. *J. Hypertens.*, 28(2): 395–400.

Axelsson J., Reinprecht F., Siennicki-Lantz A., Elmstahl S. (2008) Low ambulatory blood pressure is associated with lower cognitive function in healthy elderly men. *Blood Press. Monit.*, 13(5): 269–275.

Beauchet O., Herrmann F.R., Anweiler C. et al. (2010) Association between ambulatory 24-hour blood pressure levels and cognitive performance: a cross-sectional elderly population-based study. *Rejuvenation Res.*, 13(1): 39–46.

Bosch J., Yusuf S., Pogue J. et al. (2002) Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomised trial. *BMJ*, 324(7339): 699–702.

Cherbuin N., Reglade-Meslin C., Kumar R. et al. (2009) Risk factors of transition from normal cognition to mild cognitive disorder: the PATH through Life Study. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.*, 28(1): 47–55.

Chui H.C. (2006) Vascular cognitive impairment: today and tomorrow. *Alzheimers Dement.*, 2(3): 185–194.

Costa M., Stegagno L., Schandry R., Bitti P.E. (1998) Contingent negative variation and cognitive performance in hypotension. *Psychophysiology*, 35(6): 737–744.

Czajkowska J., Ozhog S., Smith E., Perimut-er L.C. (2010) Cognition and hopelessness in association with subsyndromal orthostatic hypotension. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.*, 65(8): 873–879.

Diener H.C., Sacco R.L., Yusuf S. et al. (2008) Effects of aspirin plus extended-release dipyridamole versus clopidogrel and telmisartan on disability and cognitive function after recurrent stroke in patients with ischaemic stroke in the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PROFESS) trial: a double-blind, active and placebo-controlled study. *Lancet Neurol.*, 7(10): 875–884.

Duron E., Hanon O. (2010) Antihypertensive treatments, cognitive decline, and dementia. *J. Alzheimers Dis.*, 20(3): 903–914.

Duschek S., Hadjamu M., Schandry R. (2007) Enhancement of cerebral blood flow and cognitive performance following pharmacological blood pressure elevation in chronic hypotension. *Psychophysiology*, 44(1): 145–153.

Duschek S., Heiss H., Buechner B. et al. (2009) Hemodynamic determinants of chronic hypotension and their modification through vasopressor application. *J. Physiol. Sci.*, 59(2): 105–112.

Duschek S., Matthias E., Schandry R. (2005) Essential hypotension is accompanied by deficits in attention and working memory. *Behav. Med.*, 30(4): 149–158.

Duschek S., Schandry R. (2006a) Deficient adjustment of cerebral blood flow to cognitive activity due to chronically low blood pressure. *Biol. Psychol.*, 72(3): 311–317.

Duschek S., Schandry R. (2006b) Reduced drive and impaired cerebral performance: a new perspective on chronically low blood pressure. *Dtsch. Med. Wochenschr.*, 131(6): 272–277.

Duschek S., Schandry R. (2007) Reduced brain perfusion and cognitive performance due to constitutional hypotension. *Clin. Auton. Res.*, 17(2): 69–76.

Duschek S., Weisz N., Schandry R. (2003) Reduced cognitive performance and prolonged reaction time accompany moderate hypotension. *Clin. Auton. Res.*, 13(6): 427–432.

Fedorowski A., Stavenow L., Hedblad B. et al. (2010) Consequences of orthostatic blood pressure variability in middle-aged men (The Malmö Preventive Project). *Hypertens.*, 28(3): 551–559.

Feigin V., Ratnasabapathy Y., Anderson C. (2005) Does blood pressure lowering treatment prevent dementia or cognitive decline in patients with cardiovascular and cerebrovascular disease? *J. Neurol. Sci.*, 229–230: 151–155.

Fogari R., Mugellini A., Zoppi A. (2004) Effects of valsartan compared with enalapril on blood pressure and cognitive function in elderly patients with essential hypertension. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 59(12): 863–868.

Fogari R., Mugellini A., Zoppi A. et al. (2003) Influence of losartan and atenolol on memory function in very elderly hypertensive patients. *J. Hum. Hypertens.*, 17(11): 781–785.

Forette F., Seux M.L., Staessen J.A. et al. (1998) Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet*, 352(9137): 1347–1351.

Forette F., Seux M.L., Staessen J.A. et al. (2002) The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Arch. Intern. Med.*, 162(18): 2046–2052.

Fujikami G., Masaki K., Chen R. et al. (2008) Association between low blood pressure and cognitive function in late life: The Honolulu-Asia Aging Study. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 56(Suppl. 1): 211.

Kähönen-Väre M., Brunni-Hakala S., Lindroos M. et al. (2007) Left ventricular hypertrophy and blood pressure as predictors of cognitive decline in old age. *Aging Clin. Exp. Res.*, 16(2): 147–152.

Kennelly S.P., Lawlor B.A., Kenny R.A. (2009) Blood pressure and the risk for dementia: a double edged sword. *Ageing Res. Rev.*, 8(2): 61–70.

Knopman D.S., Mosley T.H., Catellier D.J. et al. (2009) Fourteen-year longitudinal study of vascular risk factors, APOE genotype, and cognition: the ARIC MRI Study. *Alzheimers Dement.*, 5(3): 207–214.

Langer R.D., Ganiats T.G., Barrett-Connor E. (1989) Paradoxical survival of elderly men with high blood pressure. *BMJ*, 298(6684): 1356–1357.

Lassen N.A. (1964) Autoregulation of cerebral blood flow. *Circ. Res.*, 15(Suppl.): 201–204.

Li N.C., Lee A., Whitmer R.A. et al. (2010) Use of angiotensin receptor blockers and risk of dementia in a predominantly male population: prospective cohort analysis. *BMJ*, 340: b5465.

- Lithell H., Hansson L., Skoog I. et al.** (2003) The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J. Hypertens.*, 21(5): 875–886.
- Mansia G., De Backer G., Dominiczak A. et al.** (2007) 2007 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). *Blood Press.*, 16(3): 135–232.
- Mattila K., Haavisto M., Rajala S., Heikkinen R.** (1988) Blood pressure and five year survival in the very old. *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)*, 296(6626): 887–889.
- Maule S., Caserta M., Bertello C. et al.** (2008) Cognitive decline and low blood pressure: the other side of the coin. *Clin. Exp. Hypertens.*, 30(8): 711–719.
- Mehrabian S., Duron E., Labouree F. et al.** (2010) Relationship between orthostatic hypotension and cognitive impairment in the elderly. *J. Neurol. Sci.*, 299(1–2): 45–48.
- Moretti R., Torre P., Antonello R.M. et al.** (2008) Risk factors for vascular dementia: hypotension as a key point. *Vasc. Health Risk Manag.*, 4(2): 395–402.
- Morris M.C., Scherr P.A., Hebert L.E. et al.** (2001) Association of incident Alzheimer disease and blood pressure measured from 13 years before to 2 years after diagnosis in a large community study. *Arch. Neurol.*, 58(10): 1640–1646.
- Morris M.C., Scherr P.A., Hebert L.E. et al.** (2002) Association between blood pressure and cognitive function in a biracial community population of older persons. *Neuroepidemiology*, 21(3): 123–130.
- Muldoon M.F., Manuck S.B., Shapiro A.P., Waldstein S.R.** (1991) Neurobehavioral effects of antihypertensive medications. *J. Hypertens.*, 9(6): 549–559.
- Nilsson S.E., Read S., Berg S. et al.** (2007) Low systolic blood pressure is associated with impaired cognitive function in the oldest old: longitudinal observations in a population-based sample 80 years and older. *Aging Clin. Exp. Res.*, 19(1): 41–47.
- Novak V., Hajjar I.** (2010) The relationship between blood pressure and cognitive function. *Nat. Rev. Cardiol.*, 7(12): 686–698.
- Paran E., Anson O.** (2007) Blood pressure treatment and cognition in the elderly. *Am. J. Geriatr. Cardiol.*, 16(3): 150–157.
- Paran E., Anson O., Lowenthal D.T.** (2010) Cognitive function and antihypertensive treatment in the elderly: a 6-year follow-up study. *Am. J. Ther.*, 17(4): 358–364.
- Pavlik V.N., Hyman D.J., Doody R.** (2005) Cardiovascular risk factors and cognitive function in adults 30–59 years of age (NHANES III). *Neuroepidemiology*, 24(1–2): 42–50.
- Perlmutter L.C., Sarda G., Casavant V. et al.** (2012) A review of orthostatic blood pressure regulation and its association with mood and cognition. *Clin. Auton. Res.*, 22(2): 99–107.
- Peters R., Beckett N., Forette F. et al.** (2008) Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Neurol.*, 7(8): 683–689.
- Peters R., Beckett N., Forette F. et al.** (2009) Vascular risk factors and cognitive function among 3763 participants in the Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET): a cross-sectional analysis. *Int. Psychogeriatr.*, 21(2): 359–368.
- Prince M.J., Bird A.S., Blizard R.A., Mann A.H.** (1996) Is the cognitive function of older patients affected by antihypertensive treatment? Results from 54 months of the Medical Research Council's trial of hypertension in older adults. *BMJ*, 312(7034): 801–805.
- Qiu C., Winblad B., Fratiglioni L.** (2005) The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *Lancet Neurol.*, 4(8): 487–499.
- Razay G., Williams J., King E. et al.** (2009) Blood pressure, dementia and Alzheimer's disease: the OPTIMA longitudinal study. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.*, 28(1): 70–74.
- Reitz C., Tang M.X., Manly J. et al.** (2007) Hypertension and the risk of mild cognitive impairment. *Arch. Neurol.*, 64(12): 1734–1740.
- Richmond R., Law J., Kay-Lambkin F.** (2011) Higher blood pressure associated with higher cognition and functionality among centenarians in Australia. *Am. J. Hypertens.*, 24(3): 299–303.
- Román G.C.** (2005) Vascular dementia prevention: a risk factor analysis. *Cerebrovasc Dis.*, 20 Suppl. 2: 91–100.
- Rose K.M., Eigenbrodt M.L., Biga R.L. et al.** (2006) Orthostatic hypotension predicts mortality in middle-aged adults: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) Study. *Circulation*, 114(7): 630–636.
- Schatz I.J.** (2007) Hypotension and cognitive defects. *Clin. Auton. Res.*, 17(2): 64.
- Silvestrini M., Pasqualetti P., Baruffaldi R. et al.** (2006) Cerebrovascular reactivity and cognitive decline in patients with Alzheimer disease. *Stroke*, 37(4): 1010–1015.
- Singh-Manoux A., Marmot M.** (2005) High blood pressure was associated with cognitive function in middle-age in the Whitehall II study. *J. Clin. Epidemiol.*, 58(12): 1308–1315.
- Sink K.M., Leng X., Williamson J. et al.** (2009) Angiotensin-converting enzyme inhibitors and cognitive decline in older adults with hypertension: results from the Cardiovascular Health Study. *Arch. Intern. Med.*, 169(13): 1195–1202.
- Stewart R., Xue Q.L., Masaki K. et al.** (2009) Change in blood pressure and incident dementia: a 32-year prospective study. *Hypertension*, 54(2): 233–240.
- Tedesco M.A., Ratti G., Mennella S. et al.** (1999) Comparison of losartan and hydrochlorothiazide on cognitive function and quality of life in hypertensive patients. *Am. J. Hypertens.*, 12 (11 Pt. 1): 1130–1134.
- Thorvaldsson V., Skoog I., Hofer S.M. et al.** (2011) Nonlinear blood pressure effects on cognition in old age: Separating between-person and within-person associations. *Psychol. Aging*, Oct. 10 [Epub ahead of print].
- Tshougoulis G., Alexandrov A.V., Wadley V.G.** (2009) Association of higher diastolic blood pressure levels with cognitive impairment. *Neurology*, 73(8): 589–595.
- Tzourio C., Anderson C., Chapman N. et al.** (2003) Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch. Intern. Med.*, 163(9): 1069–1075.
- Vinyoles E., De la Figuera M., Gonzalez-Segura D.** (2008) Cognitive function and blood pressure control in hypertensive patients over 60 years of age: COGNIPRES study. *Curr. Med. Res. Opin.*, 24(12): 3331–3339.
- Wadley V.G., McClure L.A., Howard V.J.** (2007) Cognitive status, stroke symptom reports, and modifiable risk factors among individuals with no diagnosis of stroke or transient ischemic attack in the REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. *Stroke*, 38(4): 1143–1147.
- Waldstein S.R., Brown J.R., Maier K.J., Katzel L.I.** (2005a) Diagnosis of hypertension and high blood pressure levels negatively affect cognitive function in older adults. *Ann. Behav. Med.*, 29(3): 174–180.
- Waldstein S.R., Giggey P.P., Thayer J.F., Zonderman A.B.** (2005b) Nonlinear relations of blood pressure to cognitive function: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Hypertension*, 45(3): 374–379.
- Wallin A., Blennow K., Gottfries C.G.** (1989) Neurochemical abnormalities in vascular dementia. *Dementia*, 1: 120–130.
- Weisz N., Schandry R., Jacobs A.M.** (2002) Early contingent negative variation of the EEG and attentional flexibility are reduced in hypotension. *Int. J. Psychophysiol.*, 45(3): 253–260.
- Wharton W., Hirshman E., Merritt P. et al.** (2006) Lower blood pressure correlates with poorer performance on visuospatial attention tasks in younger individuals. *Biol. Psychol.*, 73(3): 227–234.
- Wolf P.A., Beiser A., Elias M.F. et al.** (2007) Relation of obesity to cognitive function: importance of central obesity and synergistic influence of comorbid hypertension. *The Framingham Heart Study. Curr. Alzheimer Res.*, 4(2): 111–116.
- Yap P.L., Niti M., Yap K.B., Ng T.P.** (2008) Orthostatic hypotension, hypotension and cognitive status: early comorbid markers of primary dementia? *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.*, 26(3): 239–246.
- Yeung S.E., Thornton W.L.** (2011) Age-related effects of blood pressure on everyday cognitive function in community-dwelling women. *Neuropsychol. Dev. Cogn. B. Aging Neuropsychol. Cogn.*, 18(6): 733–755.
- Zuccalà G., Onder G., Pedone C. et al.** (2001) Hypotension and cognitive impairment: Selective association in patients with heart failure. *Neurology*, 57(11): 1986–1992.

Особливості стану гемодинаміки у хворих із прогресуючими когнітивними порушеннями

Г.В. Горева, Т.М. Слободін, Ю.І. Головченко

Резюме. У статті розглянуто проблему взаємодій між відхиленнями показників артеріального тиску від норми з когнітивними порушеннями у пацієнтів різних вікових груп. Особливу увагу приділено впливу артеріальної гіпотензії на когнітивну сферу.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія, ортостатична гіпотензія, когнітивні розлади, деменція.

Peculiarities of the hemodynamic in patients with progressive cognitive impairment

A.V. Goreva, T.N. Slobodin, Y.I. Golovchenko

Summary. The problem of relation between blood pressure abnormalities and cognitive impairment in patients of different age is reviewed. Special attention is given to influence of arterial hypotension on cognitive function.

Key words: arterial hypertension, arterial hypotension, orthostatic hypotension, cognitive impairment, dementia.

Адрес для переписки:

Горева Анна Валентиновна
04112, Киев, ул. Дорогожицька, 9
Національна медична академія
последипломного образования
ім. П.Л. Шупика,
кафедра неврології № 1