

А.В. Бильченко, Л.Ф. Матюха

Бильченко Александр Викторович — доктор медицинских наук, профессор, проректор по научной работе Харьковской медицинской академии последипломного образования (ХМАПО), профессор кафедры терапии и нефрологии ХМАПО, руководитель научно-исследовательской лаборатории клинической фармакологии ХМАПО, профессор кафедры внутренней медицины Харьковского национального университета им. В.Н. Каразина
Матюха Лариса Федоровна — доктор медицинских наук, заведующая кафедрой семейной медицины и амбулаторно-поликлинической помощи Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика (Киев), главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Украины по специальности «Общая практика — семейная медицина»

Когнитивные нарушения и деменция у пациентов с артериальной гипертензией

По мере увеличения продолжительности жизни и количества людей пожилого возраста в популяции когнитивные нарушения и деменция становятся все более значительной социальной проблемой. По прогнозам количество лиц с деменцией увеличится в течение 10 лет в 2 раза и в 2040 г. превысит 80 млн человек (Ferri C.P. et al., 2005).

Когнитивные нарушения представляют собой широкий спектр патологии, который в целом охватывает нарушения ментальных функций различной тяжести — от мягких когнитивных нарушений до деменции, под которой понимают потерю функции мозга и глобальной когнитивной способности, приводящей к потере возможности выполнять обычные ежедневные задачи (Mathers C., Leonardi M., 2000). Мягкие когнитивные нарушения служат предиктором развития деменции.

В недавно предложенных в Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5) критериях когнитивных нарушений и деменции используют такие термины, как «большие нейрокогнитивные нарушения», что соответствует понятию «деменция», и «мягкие нейрокогнитивные нарушения» — состояние, определяемое как «преддеменция» (American Psychiatric Association, 2013).

Среди большого количества различных вариантов когнитивных нарушений и деменции основными формами являются болезнь Альцгеймера (БА) и сосудистая деменция, имеющие различный патогенез (Richard E. et al., 2010). Полагают, что в основе развития БА лежит аккумуляция нейритных бляшек (β-амилоид) в нейронах, а сосудистая деменция характеризуется цереброваскулярной патологией — поражением белого вещества мозга, лакунарными инфарктами и ишемической перивентрикулярной лейкоэнцефалопатией (Lemolo F. et al., 2009). Однако у больных часто присутствуют оба патологических процесса и параллельно развиваются оба вида деменции, ввиду наличия общих факторов риска, прежде всего у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) (Langa K.M. et al., 2004). В популяционных исследованиях с использова-

нием данных аутопсии подтверждено сочетание БА и болезни мелких сосудов как причины развития деменции (Schneider J.A. et al., 2004).

Ухудшение памяти продолжает оставаться основным проявлением в спектре синдромов, характерных для БА, однако для установления диагноза достаточно наличия нарушения в одном любом когнитивном домене. Критерии деменции, основанные на нарушении памяти, заимствованы из концепции, предложенной для БА, но не всегда приемлемы для деменции вследствие цереброваскулярных заболеваний, при которых структуры, ответственные за функцию памяти (лобные доли, таламус), могут быть интактными, в результате чего функция памяти сохраняется и ее нарушения не являются обязательными для установления диагноза (Gorelick P.V. et al., 2011).

До настоящего времени все диагностические критерии, характеризующие когнитивные синдромы, связанные с заболеваниями сосудов, основаны на наличии у пациента когнитивных нарушений, по данным нейрофизиологических тестов, и перенесенного инсульта или наличия признаков болезни мелких сосудов — по данным методов визуализации структур головного мозга. Наличие перенесенного инсульта или признаков болезни мелких сосудов подтверждает связь когнитивных нарушений с цереброваскулярными заболеваниями (Gorelick P.V. et al., 2011).

Наличие факторов кардиоваскулярного риска в среднем возрасте является мощным предиктором развития деменции в течение последующих 10 лет (Kaffashian S. et al., 2011). С точки зрения клинициста это означает, что у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском повышен риск не только кардиоваскулярных катастроф, но и развития в последующем деменции (Dieper H.C., 2011). В связи с этим возникает вопрос не только о возможности восстановления когнитивных функций, но и способах предотвращения их развития (Justin B.N. et al., 2013). Другими словами, возможно ли не только продлить жизнь за счет эффективного лечения ССЗ, но и сделать ее полноценной?

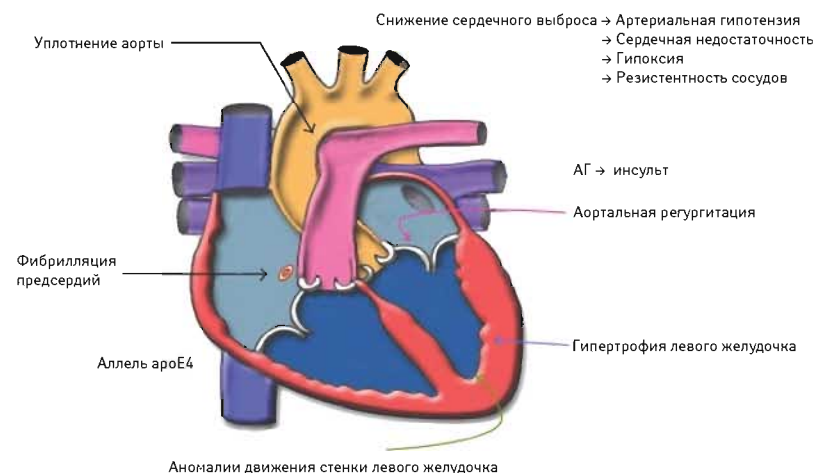
Прежде всего, речь о пациентах с ССЗ, поскольку заболевания сердца приводят к нарушению функции других органов, в том числе мозга. В большинстве случаев ССЗ, сопровождающиеся снижением сердечно-сосудистых факторов риска, таких как АГ, дислипидемия, сахарный диабет, курение (Justin B.N. et al., 2013).

Впервые нарушения когнитивных функций у лиц с АГ показаны в исследовании, опубликованном в 1964 г., посвященном скорости психомоторных функций у диспетчеров и пилотов гражданской авиации (Elias M.F. et al., 2012). Позднее в большом количестве крупных эпидемиологических исследований показана роль АГ в развитии когнитивных нарушений и БА у лиц пожилого возраста, причем более раннее развитие АГ в среднем возрасте повышает риск развития деменции по сравнению с пациентами, у которых АГ развилась в пожилом возрасте (Nagai M. et al., 2010; Shah N.S. et al., 2012).

Повышение пульсового давления является независимым фактором риска развития когнитивных нарушений. В то же время в ряде эпидемиологических исследований, прежде всего, исследовании Göteborg University, показано, что у лиц пожилого возраста с деменцией уровень АД в среднем ниже, чем у лиц аналогичного возраста без деменции. Эксперты пришли к выводу, что такое снижение АД является вторичным и носит компенсаторный характер (табл. 1).

Хроническая гипоперфузия головного мозга вследствие повышения сосудистого сопротивления у пациентов с АГ может быть ключевым фактором в развитии деменции при повышении АД. Мозг зависим от адекватной доставки кислорода и глюкозы, и любое снижение церебрального кровотока нарушает функцию нейронов, а если оно пролонгируется — происходит повреждение мозга (рис. 2) (de la Torre J.C., 2012b).

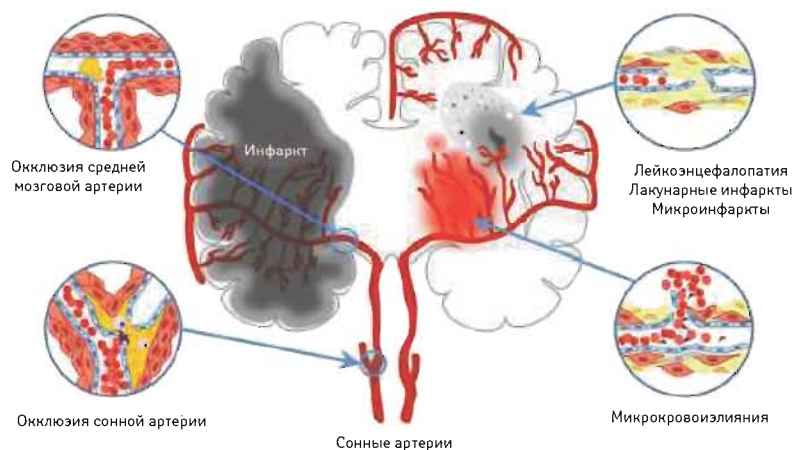
Рис. 1



Сердечно-сосудистые причины развития гипоперфузии и деменции (адаптировано по: de la Torre J.C., 2012a)

Здесь и далее: АГ — артериальная гипертензия.

Рис. 2



Поражения мозга, связанные с АГ (адаптировано по: Faraco G., Iadecola C., 2013)

Основные патогенетические варианты поражения структур головного мозга, приводящие к когнитивным нарушениям и деменции у больных АГ, включают ускоренное развитие атеросклероза, болезнь мелких сосудов и нарушения метаболизма β -амилоида (табл. 2).

АГ ускоряет развитие атеросклероза крупных экстра- и интракраниальных артерий, что приводит к развитию ишемического инсульта вследствие атеротромбоза. Также АГ является причиной микро- и микрокровоизлияний и патогенетическим фактором болезни мелких сосудов, приво-

дящей к развитию лакунарных инфарктов, поражения белого вещества мозга (лейкоареоза) и микроинфарктов. Наиболее часто поражается область мозга на границе различных сосудистых территорий (Faraco G., Iadecola C., 2013).

АГ является главным фактором риска развития атеросклероза аорты. Повышение АД на 10 мм рт. ст. приводит к дополнительному увеличению на 43% выраженности атеросклеротического поражения аорты, что, соответственно, значительно повышает риск возникновения ишемического инсульта (Agmon Y. et al., 2000).

Атеросклеротическое поражение также часто наблюдают в местах гемодинамического напряжения и турбулентного кровотока, таких как бифуркация сонной артерии и вертебробазиллярная система, реже — в интракраниальных артериях. Бляшки могут разрываться и приводить к артериально-артериальному эмболизму или острой окклюзии артерий головного мозга (см. рис. 2).

Инсульт — одна из основных причин развития когнитивных нарушений у пациентов с АГ. Среди лиц, перенесших первый инсульт, частота постинсультной деменции варьирует в зависимости от давности инсульта, локализации и размера инфаркта мозга и других факторов. Инсульт, поражающий важные для когнитивных функций области мозга, такие как таламус или лобные доли, может приводить к деменции. Однако концепция «стратегической» локализации инфаркта мозга требует дальнейшего изучения в исследованиях с использованием методов визуализации, таких как магнитно-резонансная томография, для подтверждения его роли в развитии деменции.

Сосудистая деменция также может быть результатом нескольких инсультов, разрушающих большое количество ткани мозга (мультиинсультная деменция).

В крупных популяционных исследованиях частота развития деменции немедленно после инсульта составила 30%, а частота выявления новых случаев деменции возрасла на 7% после 1-го года после перенесенного инсульта и на 48% — спустя 25 лет. В целом перенесенный инсульт повышает риск деменции в 2 раза (Gorelick P.B. et al., 2011). На частоту развития деменции у пациентов, перенесших инсульт, влияет возраст, наличие сахарного диабета, фибрилляции предсердий, повторных инсультов. При этом смертность пациентов, перенесших инсульт с деменцией, по данным различных исследований, в 2–6 раз выше, чем у больных без деменции (Leys D. et al., 2005).

Наиболее частая патогенетическая причина развития когнитивных нарушений и кардиогенной деменции — болезнь мелких сосудов головного мозга, определяющая до 45% всех случаев деменции, чаще у больных сахарным диабетом и АГ (Kuller L.H. et al., 2005).

АГ приводит к развитию нарушений в мелких артериях и артериолах мозга, известных как «болезнь мелких сосудов». Одним из субстратов развития последней является атеросклероз, приводящий к потере гладкомышечных клеток tunica media,

Таблица 1

Влияние артериального давления (АД) на развитие когнитивных нарушений

Исследование	Количество участников	Результаты
The Framingham Study	1702 человека	Патогенетические процессы, связанные с АГ, могут приводить к когнитивным нарушениям
The Kungsholmen project	1642 человека	При уровне диастолического АД <75 мм рт. ст. риск развития деменции повышался в 3 раза
Göteborg University	484 человека в возрасте старше 85 лет	Связанные с возрастом изменения в структурах мозга могут приводить к снижению АД в пожилом возрасте. Низкое АД у лиц с деменцией носит вторичный компенсаторный характер

Таблица 2

Механизмы поражения головного мозга при АГ

Патогенетический механизм	Клинические проявления
Атеросклероз	Каротидный или вертебральный стеноз или окклюзия артерий Интракраниальный стеноз или окклюзия артерий
Болезнь мелких сосудов	Лейкоареоз Лакунарный инфаркт мозга Микроинфаркты мозга
Накопление β -амилоида	БА

отложению фиброглииновых субстанций, сужению просвета и утолщению стенок сосудов (липоглииноз). При более выраженном процессе фибриноидный некроз сосудистой стенки приводит к разрыву сосудов и микро- или макрокровизиляциям, чаще в базальных ганглиях или таламусе (Faraco G., Iadecola C., 2013).

Постоянное повышение АД значительно влияет на структуру церебральных сосудов, включая адаптивные изменения, направленные на снижение механического стресса сосудистой стенки и защиту микрососудов. При гипертрофическом ремоделировании увеличивается размер гладкомышечных клеток и происходит аккумуляция протеинов во внеклеточном матриксе. В результате медиа сосуда утолщается, за счет чего уменьшается просвет церебральных сосудов. Гипертрофическое ремоделирование защищает мелкие сосуды от стрессового воздействия повышенного АД, при этом нарушая функционирование нейроваскулярных единиц (рис. 3).

Среди находок при визуализации структур мозга «немые» инфаркты — изменения в белом веществе и глобальная или ограниченная атрофия в лобных долях — ассоциированы с повышенным риском развития деменции.

Лакунарные инфаркты — небольшие (<20 мм в диаметре) округлые поражения ткани мозга, наиболее часто выявляемые в базальных ганглиях — ассоциированы с болезнью мелких сосудов и являются мощным предиктором развития сосудистой деменции. Лакунарные инфаркты — результат окклюзии мелких церебральных артерий (40–200 мкм в диаметре) вследствие болезни мелких сосудов, реже — эмболизма из более крупных артерий (Wardlaw J.M. et al., 2013). Однако в патогенез лакунарных инфарктов вовлечены множество других факторов.

Скрининговые исследования в популяции с использованием магнитно-резонансной томографии показали высокий уровень распространенности болезни мелких сосудов среди лиц пожилого возраста. «Немые» лакунарные поражения и участки гипертензивности, ассоци-

ированные с повышенным риском развития инсульта и деменции, выявляли у 23 и 95% лиц пожилого возраста соответственно (Longstreth W.T.Jr. et al., 1998).

Естественно, возникает вопрос, как проводимая в настоящее время терапия АД влияет на риск развития деменции в пожилом возрасте? Оценить влияние антигипертензивной терапии на развитие деменции достаточно сложно, поскольку это требует длительного периода наблюдения больных, за исключением постинсультной деменции.

В большинстве крупных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) не удалось показать влияние антигипертензивной терапии на развитие когнитивных нарушений у пациентов с АД. По-видимому, это связано с методологическими проблемами, поскольку требуется длительный период наблюдения пациентов, в большинстве же исследований он не превышает 4–5 лет.

Впервые способность антигипертензивной терапии снижать частоту развития деменции у больных в возрасте старше 60 лет с изолированной систолической АД установлена в классическом исследовании Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur). Оно остается единственным крупным РКИ, в котором четко показана способность антигипертензивной терапии антагонистами кальция предотвращать развитие когнитивных нарушений (Forette F. et al., 2002). В другом крупном исследовании у больных пожилого возраста с АД (Hypertension in the very Elderly Trial Cognitive Function Assessment — HYVET-COG) периндоприл не влиял на частоту развития деменции (Peters R. et al., 2008).

Несмотря на противоречивые данные, полученные в исследованиях по антигипертензивной терапии у пациентов, перенесших инсульт, Американская кардиологическая ассоциация (American Heart Association) в своих недавно опубликованных рекомендациях настоятельно рекомендует проводить антигипертензивную терапию у таких пациентов (Gorelick P.B. et al., 2011).

Гораздо сложнее оценить влияние антигипертензивной терапии в среднем возрасте на развитие деменции в отдаленный период, поскольку в таком исследовании

требуется очень длительный период наблюдения больных. Ответ на этот вопрос получен в крупном популяционном исследовании Honolulu Heart Program, в котором велось наблюдение за состоянием здоровья когорты 8009 человек, начиная с 1965 г. Деменция развилась у 27% больных, не принимавших антигипертензивные препараты при уровне АД ≥ 120 мм рт. ст., что соответствовало 17 дополнительным случаям развития на 1000 человек. Контроль АД в среднем возрасте эффективно снижал частоту развития деменции (рис. 4) (Launer L.J. et al., 2010). Кроме того, это исследование подняло вопрос о целесообразности начала терапии у пациентов с высоким нормальным АД, поскольку такое лечение позволило значительно снизить риск развития деменции в пожилом возрасте.

Еще одно возможное объяснение отсутствия влияния антигипертензивной терапии на развитие деменции в большинстве РКИ — это различия в механизмах действия основных классов антигипертензивных препаратов. В экспериментальных исследованиях показана способность антагонистов кальция и блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) увеличивать выведение β -амилоида из структур мозга, защищая от развития БА (Keheo P.G. et al., 2009; Paris D. et al., 2011).

Результаты метаанализа, включившего 19 РКИ с участием 18 515 больных и 11 крупных нерандомизированных исследований с общим количеством участников 831 674, показал, что применение антигипертензивных препаратов позволяло снизить риск развития когнитивных нарушений и деменции, при этом сартаны снижали риск развития деменции на 56; 33 и 63% лучше, чем диуретики, блокаторы β -адренорецепторов и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) соответственно при одинаковом снижении АД (рис. 5) (Levi Marpillat N. et al., 2013).

Аналогичные результаты получены при анализе 819 491 больного из Административной базы данных Управления по делам ветеранов США (US Veteran Affairs). В качестве референтного препарата применяли лизиноприл. Результаты показали,

Рис. 3

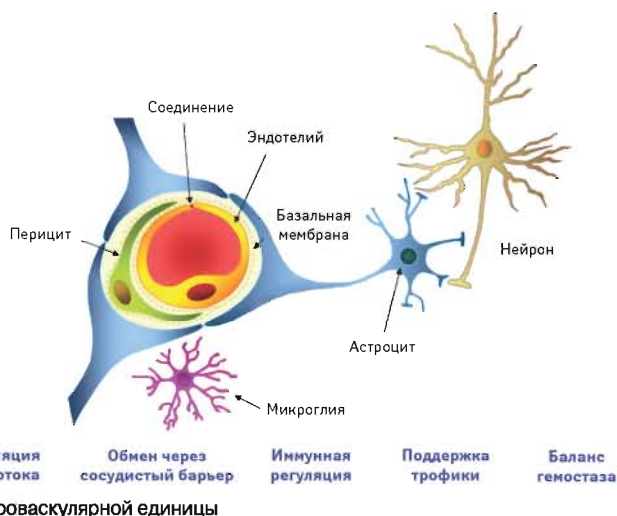
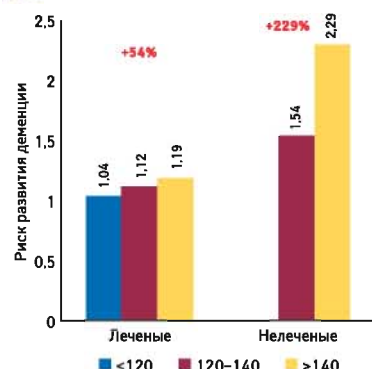
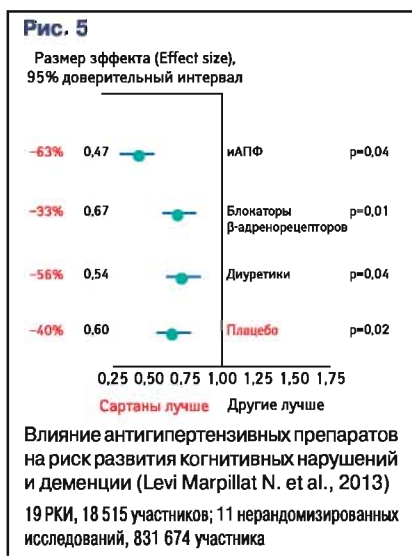


Рис. 4



Контроль АД в среднем возрасте предотвращает развитие деменции в пожилом (Launer L.J. et al., 2010)

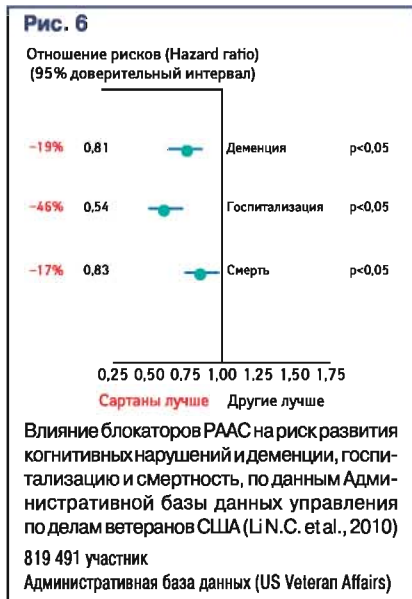
8006 человек, участвовавших в Honolulu Heart Program с 1965 г.



что применение сартанов у пациентов пожилого возраста с АГ приводит к снижению частоты развития деменции на 19%, переводу в дома престарелых в связи с тяжелой деменцией — на 46%, смертности — на 17% по сравнению с терапией лизиноприлом (рис. 6) (Li N.C. et al., 2010).

Большинство экспертов связывают способность сартанов предотвращать развитие деменции со стимуляцией рецепторов 2-го типа ангиотензины II в структурах головного мозга. Кроме того, показано, что Апг-(1-7), образующийся из ангиотензина II, стимулирует церебральный ангиогенез через Mas/eNOS-зависимый механизм, что повышает толерантность мозга к ишемии (Jiang T. et al., 2014). Эти данные объясняют преимущества сартанов в предупреждении возникновения инсульта и деменции у пациентов с АГ в сравнении с иАПФ, показанные в метаанализах РКИ, поскольку иАПФ, снижая синтез ангиотензина II, соответственно снижают и образование Апг-(1-7), играющего важную роль в церебропротекции.

Таким образом, анализ РКИ и когортных исследований показал, что наиболее опти-



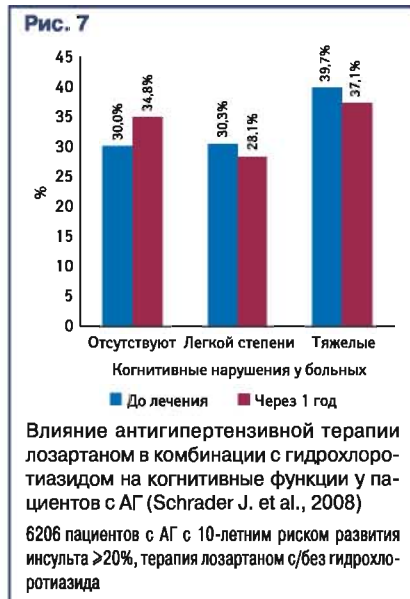
мальной стартовой терапией АГ для предотвращения развития когнитивных нарушений и деменции является комбинация сартана и антагониста кальция. Пример такой комбинации — препараты Лозап® (лозартан) и Аген® (амлодипин) от компании «Зентива» группы «Санофи».

Ответ на вопрос «Может ли применение антигипертензивных препаратов улучшать когнитивные функции у больных АГ?» получен в крупном исследовании AWARE, в котором участвовали 6206 больных АГ с 10-летним риском инсульта $\geq 20\%$. Применение комбинации лозартан/гидрохлоротиазид позволило у 300 больных восстановить когнитивные функции спустя 1 год после начала терапии (рис. 7) (Schrader J. et al., 2008).

Успехи в лечении больных кардиологического профиля, снижение кардиоваскулярной смертности и увеличение вследствие этого продолжительности жизни на 20–25 лет приводят к появлению большого количества пациентов пожилого возраста и новых проблем, прежде всего, терминальных стадий болезни почек и деменции, имеющих те же факторы риска. Поэтому, начиная терапию больного среднего возраста с высоким кардиоваскулярным риском или с уже имеющимися ССЗ, следует помнить о том, что параллельно с поражением коронарных сосудов у пациента присутствует патологический процесс в сосудах головного мозга и почках. Фактически терапия когнитивных нарушений и деменции начинается за 20–30 лет до их развития.

Список использованной литературы

- Agmon Y., Khandheria B.K., Meissner I. et al. (2000) Independent association of high blood pressure and aortic atherosclerosis: A population-based study. *Circulation*, 102(17): 2087–2093.
- American Psychiatric Association (2013) DSM-5 Implementation and Support (<http://www.dsm5.org/Pages/Default.aspx>).
- de la Torre J.C. (2012a) Cardiovascular risk factors promote brain hypoperfusion leading to cognitive decline and dementia. *Cardiovasc. Psychiatry Neurol.*, 2012: 367516.



de la Torre J.C. (2012b) Cerebral hemodynamics and vascular risk factors: setting the stage for Alzheimer's disease. *J. Alzheimers. Dis.*, 32(3): 553–567.

Diener H.C. (2011) Prevention of dementia should start 20 years before symptoms become apparent. *Eur. Heart J.*, 32(18): 2228–2230.

Elias M.F., Goodell A.L., Dore G.A. (2012) Hypertension and cognitive functioning: a perspective in historical context. *Hypertension*, 60(2): 260–268.

Faraco G., Iadecola C. (2013) Hypertension: a harbinger of stroke and dementia. *Hypertension*, 62(5): 810–817.

Ferri C.P., Prince M., Brayne C. et al.; Alzheimer's Disease International (2005) Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet*, 366(9503): 2112–2117.

Forette F., Seux M.L., Staessen J.A. et al.; Systolic Hypertension in Europe Investigators (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.

Gorelick P.B., Scuteri A., Black S.E. et al.; American Heart Association Stroke Council, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia (2011) Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American stroke association. *Stroke*, 42(9): 2672–2713.

Iemolo F., Duro G., Rizzo C. et al. (2009) Pathophysiology of vascular dementia. *Immun. Ageing*, 6: 13.

Jiang T., Yu J.T., Zhu X.C. et al. (2014) Angiotensin-(1-7) induces cerebral ischaemic tolerance by promoting brain angiogenesis in a Mas/eNOS-dependent pathway. *Br. J. Pharmacol.*, 171(18): 4222–4232.

Justin B.N., Turek M., Hakim A.M. (2013) Heart disease as a risk factor for dementia. *Clin. Epidemiol.*, 5: 135–145.

Kaffashian S., Dugravot A., Nabi H. et al. (2011) Predictive utility of the Framingham general cardiovascular disease risk profile for cognitive function: evidence from the Whitehall II study. *Eur. Heart J.*, 32(18): 2326–2332.

Kehoe P.G., Miners S., Love S. (2009) Angiotensins in Alzheimer's disease — friend or foe? *Trends Neurosci.*, 32(12): 619–628.

Kuller L.H., Lopez O.L., Jagust W.J. et al. (2005) Determinants of vascular dementia in the Cardiovascular Health Cognition Study. *Neurology*, 64(9): 1548–1552.

Langa K.M., Foster N.L., Larson E.B. (2004) Mixed dementia: emerging concepts and therapeutic implications. *JAMA*, 292(23): 2901–2908.

Launer L.J., Hughes T., Yu B. et al. (2010) Lowering midlife levels of systolic blood pressure as a public health strategy to reduce late-life dementia: perspective from the Honolulu Heart Program/Honolulu Asia Aging Study. *Hypertension*, 55(6): 1352–1359.

Levi Marpillat N., Macquin-Mavier I., Tropeano A.I. et al. (2013) Antihypertensive classes, cognitive decline and incidence of dementia: a network meta-analysis. *J. Hypertens.*, 31(6): 1073–1082.

Leys D., Hénon H., Mackowiak-Cordoliani M.A., Pasquier F. (2005) Poststroke dementia. *Lancet Neurol.*, 4(11): 752–759.

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.

Longstreth W.T.Jr., Bernick C., Manolio T.A., Bryan N. et al. (1998) Lacunar infarcts defined by magnetic resonance imaging of 3660 elderly people: the Cardiovascular Health Study. *Arch. Neurol.*, 55(9): 1217–1225.

Mathers C., Leonardi M. (2000) Global burden of dementia in the year 2000: summary of methods and data sources (http://www.who.int/healthinfo/statistics/bod_dementia.pdf).

Nagai M., Hoshida S., Kario K. (2010) Hypertension and dementia. *Am. J. Hypertens.*, 23(2): 116–124.

