

Когнитивные нарушения у пациентов с артериальной гипертензией: взаимосвязь с уровнем и суточным профилем артериального давления и патогенетические механизмы

Татьяна Максимовна Остроумова¹, Владимир Анатольевич Парфенов¹,
Ольга Дмитриевна Остроумова^{1,2*}

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

² ОСП Российский геронтологический научно-клинический центр, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова. Россия, 129226, г. Москва, ул. 1-ая Леонова, 16

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из главных общепризнанных факторов риска развития когнитивных нарушений и деменции. Результаты большинства исследований свидетельствуют, что наличие АГ у лиц пожилого и старческого возраста ассоциируется со снижением когнитивных функций и повышенным риском развития деменции у лиц данной возрастной группы, хотя в некоторых исследованиях выявлена так называемая «U-образная кривая». Состояние когнитивных функций у пациентов с АГ среднего возраста изучено в значительно меньшей степени, однако установлено, что наличие АГ в среднем возрасте ассоциировано с ухудшением когнитивных функций и повышенным риском развития деменции в пожилом. У больных АГ среднего возраста когнитивные расстройства затрагивали все сферы когнитивной деятельности, но в большей степени – нейродинамические показатели когнитивных функций (речевая активность, способность концентрации внимания, скорость когнитивных процессов). Имеются немногочисленные данные, что с ухудшением управляющих функций/скорости когнитивных процессов взаимосвязаны уровни систолического артериального давления (АД) в течение суток, в периоды бодрствования и сна, недостаточная степень ночного снижения АД, повышенная суточная вариабельность АД, увеличение величины утреннего подъема АД. Патогенетические аспекты взаимосвязи когнитивных нарушений и АГ многообразны, и включают гиперактивацию нейро-гуморальных систем (ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатoadренальной), дисфункцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, снижение перфузии головного мозга, дисфункцию эндотелия. В возникновении когнитивных нарушений у больных АГ большое значение имеют тревожно-депрессивные расстройства, их взаимосвязь имеет сложный, дуалистичный характер, возможно, обусловленный снижением перфузии головного мозга.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, когнитивные функции, суточное мониторирование артериального давления, патогенетические механизмы.

Для цитирования: Остроумова Т.М., Парфенов В.А., Остроумова О.Д. Когнитивные нарушения у пациентов с артериальной гипертензией: взаимосвязь с уровнем и суточным профилем артериального давления и патогенетические механизмы. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(2):258-264. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-2-258-264

Cognitive impairment in patients with arterial hypertension: a relationship with the level and daily blood pressure profile and pathogenetic mechanisms

Tatiana M. Ostroumova¹, Vladimir A. Parfenov¹, Olga D. Ostroumova^{1,2*}

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

² Russian Clinical and Research Center of Gerontology, Pirogov Russian National Research Medical University Pervaya Leonova ul. 16, Moscow, 129226 Russia

Arterial hypertension (HT) is one of the main recognized risk factors for the development of cognitive impairment and dementia. The results of most studies indicate that the presence of HT in elderly and senile people is associated with a decrease in cognitive functions and an increased risk of dementia in people of this age group, although some studies have identified the so-called “U-shaped curve”. The state of cognitive functions in middle-aged patients with HT has been studied to a much lesser extent, but it has been established that the presence of HT in middle age is associated with deterioration of cognitive functions and an increased risk of dementia in the elderly. In middle-aged hypertensive patients, cognitive impairment affected all cognitive domains, but to a greater extent – neurodynamic indicators of cognitive functions (speech activity, ability to concentrate, speed of cognitive processes). There are few data that levels of systolic blood pressure (BP) during the day, during wakefulness and sleep periods, insufficient night BP decrease, increased daily BP variability, and increased magnitude of the morning BP rise are interrelated with deterioration of the control functions/speed of cognitive processes. Pathogenetic aspects of the relationship of cognitive impairment and HT are diverse and include the hyperactivation of neuro-humoral systems (renin-angiotensin-aldosterone and sympathoadrenal, hypothalamic-pituitary-adrenal system dysfunction, reduction of cerebral perfusion, endothelial dysfunction. Anxiety-depressive disorders are of great importance in the occurrence of cognitive impairment in patients with HT, their interrelation is complex, dualistic, possibly due to a decrease in brain perfusion.

Keywords: essential arterial hypertension, cognitive functions, 24-hour blood pressure monitoring, pathogenetic mechanisms.

For citation: Ostroumova T.M., Parfenov V.A., Ostroumova O.D. Cognitive impairment in patients with arterial hypertension: a relationship with the level and daily blood pressure profile and pathogenetic mechanisms. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(2):258-264. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-2-258-264

Received / Поступила: 11.02.2019
Accepted / Принята в печать: 06.03.2019

* Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку):
ostroumova.olga@mail.ru

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из главных общепризнанных факторов риска развития когнитивных нарушений и деменции [1]. Однако исследования, посвященные данной проблеме, были, в основном, сосредоточены на изучении взаимосвязи артериального давления (АД) и когнитивных функций у больных АГ пожилого и старческого возраста [2-3]. Результаты большинства этих исследований свидетельствуют, что наличие АГ ассоциируется со снижением когнитивных функций и повышенным риском развития деменции у лиц данной возрастной группы, хотя в некоторых исследованиях выявлена так называемая «U-образная кривая», то есть, снижение когнитивных функций у пожилых больных ассоциировано как с высокими, так и с низкими уровнями АД [2,3].

Состояние когнитивных функций у пациентов с артериальной гипертензией

Состояние когнитивных функций у пациентов с АГ среднего возраста изучено в значительно меньшей степени, однако установлено, что наличие АГ в среднем возрасте ассоциировано с ухудшением когнитивных функций и повышенным риском развития деменции в пожилом [4-9]. Так, в частности, в Фрамингемском исследовании [4] обнаружено, что у пациентов с АГ среднего возраста без инсульта в анамнезе, не получавших медикаментозную антигипертензивную терапию, увеличение систолического и диастолического АД на каждые 10 мм рт.ст. ассоциируется со снижением памяти и концентрации внимания (с поправкой на возраст, пол, уровень образования, профессию, статус курения, паттерн потребления алкоголя). В исследовании Honolulu Asia Aging study [5], в котором приняли участие более 3700 человек, обнаружено, что у пациентов с повышением систолического АД (САД) ≥ 160 мм рт.ст. в среднем возрасте риск развития когнитивных нарушений через 25 лет был повышен более чем в 2 раза (оценивали интегральный показатель когнитивных функций). При этом уровень диастолического АД (ДАД) у пациентов среднего возраста не влиял на риск развития когнитивного снижения. В The Maine-Syracuse Longitudinal Study [6] выявлено, что повышение АД на каждые 10 мм рт.ст. в среднем возрасте ассоциируется с худшими когнитивными функциями и со снижением способностей к пространственной визуализации (визуально-пространственных способностей) и «подвижности» интеллекта через 20 лет. Согласно результатам Framingham Offspring Cohort Study [8] для пациентов с диагнозом АГ или имеющих уровень САД ≥ 140 мм рт.ст. в среднем возрасте характерны более быстрые темпы ежегодного снижения управляющих функций. В проспективном когортном исследовании MAAS (the Maastricht Aging

Study) [9] изучалось влияние уже имеющейся и впервые возникшей АГ на когнитивные функции пациентов. На базовом визите в 1993-1995 гг. в исследование были включены 1805 человек в возрасте 24-81 лет, на визите включения АГ имела место у 35,3% участников. Через 6 и 12 лет наблюдения у пациентов с АГ на исходном визите было выявлено более быстрое снижение памяти ($p < 0,001$), ухудшение управляющих функций ($p < 0,001$) и скорости обработки информации ($p < 0,001$) по сравнению с лицами без АГ на визите включения. При корректировке по возрасту было обнаружено, что у больных АГ в возрасте < 65 лет наличие АГ приводило к более быстрому снижению во всех трех когнитивных доменах ($p < 0,01$), в то время как у больных в возрасте ≥ 65 лет наличие АГ на исходном визите являлось предиктором более быстрого снижения только скорости обработки информации ($p = 0,025$). В то же время, у пациентов, у которых АГ была диагностирована уже в процессе периода наблюдения (на момент включения в исследование цифры АД у них находились в пределах нормальных значений) когнитивные нарушения в конце периода наблюдения были выражены в статистически значимо меньшей степени, по сравнению с больными, имевшими АГ на исходном визите. Это свидетельствует о том, что длительность заболевания оказывает влияние на состояние когнитивных функций.

Результаты исследований по состоянию когнитивных функций у пациентов среднего возраста с АГ малочисленны, кроме того, обращает на себя внимание неоднородность обследуемого контингента пациентов. Так, в исследовании Ю.А. Старчиной и соавт. [10] были включены больные среднего и пожилого возраста (от 45 до 75 лет, средний возраст $58,4 \pm 7,8$ года), длительно страдающие АГ ($16,3 \pm 10,9$ лет), часть из которых (27%) ранее перенесла инсульт. Регулярный прием антигипертензивных препаратов имел место в 51,7% случаев, однако целевые уровни АД не были достигнуты, а 48,3% пациентов не принимали антигипертензивных лекарственных средств или принимали их эпизодически. По сравнению с контрольной группой (лица без АГ, сопоставимые по полу, возрасту, уровню образования) у обследованного контингента пациентов выявлено снижение слухо-речевой памяти, концентрации внимания, скорости выполнения нейропсихологических тестов, пространственной ориентации. Особенно значимым было снижение когнитивных функций по шкалам, оценивающим функции лобных долей головного мозга (усвоение и закрепление программы действия, способности к обобщению и анализу, концептуализации, количество персевераций и хаотичных ответов). Когнитивные расстройства затрагивали все сферы когнитивной деятельности, но в большей степени – нейродинамические показатели

когнитивных функций (речевая активность, способность концентрации внимания, скорость психомоторных процессов) [10].

J. Cui и соавт. [11] изучали состояние когнитивных функций у пациентов среднего возраста с АГ и влияние на них антигипертензивной терапии. В работу были включены 278 пациентов с эссенциальной АГ (средний возраст $54,2 \pm 4,2$ лет) и 155 здоровых добровольцев (средний возраст $55,8 \pm 5,5$ лет), составивших группу контроля. У пациентов с АГ, не получавших антигипертензивную терапию, по сравнению с контролем был выявлен статистически значимо ($p < 0,05$) меньший балл в разделе теста MMSE, оценивающего ориентацию ($9,7 \pm 0,7$ и $9,9 \pm 0,3$, соответственно). A. Shebab и соавт. [12] изучали состояние когнитивных функций у пациентов с так называемой «гипертонией белого халата» и у пациентов с АГ 1 степени (САД > 140 мм рт. ст. и < 160 мм рт. ст. и/или ДАД > 90 и < 99 мм рт. ст., при офисном измерении и в период бодрствования при суточном мониторинге АД) у лиц молодого и среднего возраста ($38,2 \pm 10,8$ лет). Авторы обнаружили, что по сравнению с лицами с нормальным уровнем АД лица с «гипертонией белого халата» статистически значимо ($p < 0,001$) хуже справлялись с когнитивными тестами, оценивающими память, а пациенты с АГ 1 степени – с тестами, оценивающими скорость реакции. В.А. Парфенов и соавт. [13] обследовали 103 больных АГ II стадии 1-2 степени, ранее не получавших медикаментозной антигипертензивной терапии, в возрасте 40-59 лет (средний возраст – $53,6 \pm 0,8$ лет, средняя длительность АГ – $2,9 \pm 5,7$ года) и 50 практически здоровых людей (средний возраст $51,5 \pm 1,0$ лет) контрольная группа. У пациентов среднего возраста с АГ авторы выявили статистически значимые отличия от здоровых лиц: снижение среднего балла по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCA; $p < 0,05$), увеличение времени при выполнении части В теста связи цифр/букв (Trail making test; $p < 0,05$), более высокая разница между временем выполнения части В и А теста связи цифр/букв ($p < 0,01$), что свидетельствует о нарушении управляющих функций и снижении интегрального показателя когнитивных функций.

Взаимосвязь когнитивных функций с уровнями АД и особенностями суточного профиля АД

Вопрос о взаимосвязи между уровнем АД (согласно рутинному измерению) и состоянием когнитивных функций вызывает большой интерес. Имеются данные, что более высокие уровни офисных САД и пульсового АД ассоциированы с наличием когнитивных нарушений [14, 15], независимо от возраста и других известных сердечно-сосудистых факторов риска.

В некоторых исследованиях обнаружена взаимосвязь между более высоким уровнем ДАД и худшими показателями при тестировании когнитивных функций [16, 17], тогда как в других работах было выявлено, что с когнитивными нарушениями связаны как высокие, так и низкие уровни ДАД [18]. Однако, практически все исследования, посвященные данному вопросу, проводились на больших когортах лиц пожилого и старческого возраста, лишь часть из которых имела АГ, в большинстве случаев эти пациенты получали антигипертензивную терапию.

Уровни АД в течение суток

Хорошо известно, что для полноценной оценки сердечно-сосудистого риска у пациентов с АГ недостаточно иметь представления только об уровне офисного АД, поскольку с наличием поражения органов-мишеней и риском развития цереброваскулярных и коронарных осложнений более значимо коррелируют уровни АД по данным суточного мониторинга АД (СМАД) [1]. Имеются подобные данные и в отношении когнитивных нарушений [19]. Так, W.B. White и соавт. [19] наблюдали 72 пациента старческого возраста (75-89 лет) в течение 2-х лет, авторы не приводят в статье данные о количестве пациентов с АГ среди обследованного ими контингента больных. С ухудшением управляющих функций/скорости когнитивных процессов в конце периода наблюдения статистически значимо были взаимосвязаны уровни САД в течение сут, в периоды бодрствования и сна, но не уровень офисного САД и не величина утреннего подъема САД. Влияние уровней ДАД и пульсового АД на состояние когнитивных функций в этом исследовании не оценивалось.

Как и сердечно-сосудистые риски, уровни АД в течение суток могут иметь важное значение в отношении возникновения и прогрессирования когнитивных нарушений, но этот вопрос изучался лишь в единичных исследованиях. К сожалению, даже эти работы проводились в абсолютном большинстве случаев в небольших по количеству выборках больных пожилого и старческого возраста, лишь часть из которых имела АГ. Особого внимания заслуживают результаты 2-х более крупных наблюдений пожилых лиц [20, 21]. Так, K.S. Conway и соавт. [20] представили результаты The UCSD (The University of California, San Diego) Ambulatory Blood Pressure Study, в котором они наблюдали 319 пожилых людей (средний возраст 72 ± 7 лет, 66% женщин, средние САД/ДАД 141 ± 16 и 75 ± 10 мм рт.ст., соответственно, средние значения MoCA – 25 ± 3 балла), АГ была ранее диагностирована у 50% человек. Авторы выявили, что более высокие уровни ДАД в течение 24 ч статистически значимо коррелировали с более высокими баллами по MoCA тесту ($p = 0,015$),

тогда как со среднесуточными уровнем САД статистически значимых взаимосвязей не обнаружено. С.А. Gonzalez-Rojas и соавт. [21] наблюдали 595 пожилых человека – участников the Maracaibo Aging Study (MAS), среди них 75,5% женщин и 77,7% мужчин имели повышенный уровень АД (>140/90 мм рт.ст.). После поправки на возраст и уровень образования у женщин результаты теста зрительной ретенции Бентона и количество слов при отсроченном воспроизведении статистически значимо отрицательно коррелировали с уровнем АД в течение сут, у мужчин подобная закономерность была обнаружена только для результатов теста зрительной ретенции Бентона.

Тип суточного профиля АД (степень ночного снижения АД)

В подавляющем большинстве исследований, посвященных изучению взаимосвязи результатов когнитивных тестов с параметрами СМАД, оценивалось влияние типа суточного профиля АД на состояние когнитивных функций. В большинстве работ показано, что недостаточное снижение САД в период сна ассоциируется со снижением когнитивных функций у пожилых людей, в том числе, пожилых пациентов с АГ [21-23]. Однако подобная взаимосвязь была обнаружена не во всех исследованиях. Так, J. Okuno и H. Yanag [24] не обнаружили ассоциации между состоянием когнитивных функций и степенью снижения АД в ночное время у пожилых пациентов с АГ, не получающих антигипертензивных препаратов. Особого внимания заслуживают данные С. Sierra и соавт. [25], которые рассматривали вопрос о взаимосвязи типа суточного профиля АД и нарушения когнитивных функций у 56 нелеченных пациентов среднего возраста (средний возраст 54,3±3,1 лет) с АГ без поражения органов-мишеней. Авторы выявили, что пациенты с non-dipper-типом суточного профиля АД хуже справлялись с тестами на зрительную память по сравнению с лицами, имеющими dipper-тип суточного профиля, в том числе – после корректировки на уровень среднесуточного САД и ДАД, возраст и уровень образования ($p=0,029$). Также была выявлена статистически значимая корреляция между степенью снижения САД в период сна и лучшими результатами в тестах на зрительную память ($r=0,407$; $p=0,003$). Однако необходимо подчеркнуть, что тип суточного профиля АД (% снижения АД в период сна) имеет низкую воспроизводимость при повторных СМАД [26], поэтому его прогностическое значение весьма ограничено.

Повышенная суточная вариабельность АД

Имеются данные о взаимосвязи между повышенной вариабельностью АД по данным СМАД и состоянием когнитивных функций [27-31], подобные работы также

проводились у пожилых пациентов с АГ. Так, G. Bellelli и соавт. [27] выявили, что с повышением среднесуточной вариабельности САД у пожилых пациентов отмечается меньший средний балл по шкале MMSE ($p<0,005$). Похожие данные получены в исследовании N. Cho и соавт. [28]: пожилые больные с уровнем среднесуточной вариабельности САД $\geq 19,6$ мм рт. ст. имели меньший средний балл по MoCA ($p=0,001$), хуже справлялись с тестами, оценивающими внимание ($p=0,001$) и управляющие функции ($p=0,012$). А. Kanemary и соавт. [29] обследовали 88 больных АГ в возрасте 37-90 лет (средний возраст 71 ± 9 лет, образование $10,0\pm 2,9$ лет, среднее офисное АД $161\pm 23/85\pm 13$ мм рт.ст.), без сахарного диабета, деменции и цереброваскулярных осложнений в анамнезе, 32% из них принимали различные антигипертензивные препараты. Авторы обнаружили, что повышенная вариабельность САД в период бодрствования статистически значимо ($p<0,05$) коррелирует с более низкими баллами по шкале Raven's Coloured Progressive Matrices Test. К. Sakakura и соавт. [30] наблюдали 202 больных АГ в возрасте от 61 года и старше, более 70% из них получали разные схемы антигипертензивной терапии. У включенных в данное исследование пациентов имелось большое количество сопутствующих заболеваний (инсульт в анамнезе, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет и др.). В группах больных пожилого и старческого возрастов с наибольшими значениями вариабельности САД в период бодрствования авторы выявили статистически значимо меньшее количество баллов по шкале MMSE ($p=0,03$ и $0,004$, соответственно). Подобной закономерности в отношении вариабельности САД в период сна не обнаружено. В исследовании Y. Yamaguchi и соавт. [31] обнаружено, что у пожилых больных АГ повышенная вариабельность САД в период бодрствования является статистически значимым ($p<0,01$) независимым предиктором когнитивного снижения, в том числе – после поправки на возраст, пол, другие факторы риска, средний уровень АД по СМАД, наличие атеросклеротических бляшек в сонных артериях, прием антигипертензивных препаратов и прием конкретного класса антигипертензивных препаратов. Остальные показатели, характеризующие вариабельность САД в период бодрствования, а также все 4 анализируемых показателя, характеризующих вариабельность ДАД, не коррелировали с состоянием когнитивных функций. В литературе отсутствуют данные о возможной взаимосвязи суточной вариабельности АД с состоянием когнитивных функций у пациентов среднего возраста с неосложненной АГ.

Утренние подъемы АД

Взаимосвязь между величиной утреннего подъема АД и состоянием когнитивных функций изучена очень

мало. Так, например, K.S. Mahmoud и соавт. [32] у пожилых больных АГ обнаружили статистически значимую ($p < 0,0001$) отрицательную ассоциацию между величиной утреннего подъема САД и количеством баллов теста MMSE.

Патогенетические механизмы взаимосвязи артериальной гипертензии и когнитивных нарушений

В прогрессировании когнитивных нарушений и развитии деменции при АГ важное значение имеет ренин-ангиотензин-альдостероновая система [33]. Ее роль можно объяснить влиянием ангиотензина II на сосудистый гомеостаз, метаболизм амилоида, и, следовательно, на память и обучаемость. Ангиотензин активен в ядре одиночного пути и в зонах, регулирующих АД, расположенных на вентральной поверхности продолговатого мозга в его дорсолатеральной части [34].

АГ оказывает выраженное влияние на функционирование цереброваскулярной системы, нарушая основные факторы, регулирующие мозговое кровообращение. К ним относятся эндотелий-зависимые механизмы, нейрососудистое взаимодействие и ауторегуляция. Эндотелиальные клетки являются основным определяющим фактором сосудистого тонуса. Выделяя такие вазоактивные факторы, как оксид азота и простагландины, наряду с гиперполяризацией, зависящей от эндотелия, эти клетки влияют на сократительное состояние гладких мышц и регулируют церебральную перфузию в ответ на нейрохимические, метаболические и механические сигналы [35]. Следовательно, эндотелиальные клетки имеют решающее значение для регулирования распределения микрососудистого потока на местном уровне [36]. Кроме того, эндотелий защищает сосуды от тромбоза, атерогенеза и образования отложений β -амилоида при болезни Альцгеймера). АГ нарушает функцию эндотелиальных клеток, что приводит к уменьшению их способности регулировать микрососудистый кровоток и оказывать антитромботическое и антиатерогенное действие [37]. Таким образом, дисфункция эндотелия при АГ может играть роль в снижении перфузии мозга, способствуя формированию атеросклероза и накоплению β -амилоида, и может быть связана с повышенным риском развития сосудистых когнитивных нарушений, поражения белого вещества головного мозга и болезни Альцгеймера [38,39].

Увеличение клеточной активности в мозге требует пропорционального увеличения мозгового кровотока, часто называемого нейрососудистым взаимодействием [40]. Нейрососудистое взаимодействие обеспечивает адекватную доставку кислорода, глюкозы и других питательных веществ во время клеточной активации, а также удаление побочных продуктов об-

мена. В ответ на активацию нейроны и глиальные клетки продуцируют сигналы, которые сообщаются с клетками сосудов, что приводит к увеличению кровотока, ограниченному активированными областями [40]. В экспериментальных моделях АГ ослабляет увеличение церебральной перфузии, вызванное нейронной активностью [41]. Считается, что возникающее несоответствие между потребностями в энергии и кровотоком вместе с уменьшением перфузии мозга способствует снижению когнитивных функций при АГ [42].

С когнитивной дисфункцией тесно связаны эмоциональные нарушения [43]. Эмоциональные нарушения считают своеобразным связующим звеном между АГ и когнитивными нарушениями, они часто имеют место у больных АГ. Так, среди пациентов с АГ среднего возраста тревожные или депрессивные расстройства выявлены в 32% случаев [44]. В Российском исследовании КОМПАС обнаружено, что расстройства депрессивного спектра (депрессивные, тревожно-депрессивные и невротические состояния) имеют место у 52% больных АГ. При этом выраженное депрессивное состояние обнаружено у 28% больных АГ [45].

Кроме того, тревожные расстройства и депрессию считают одними из факторов риска развития самой АГ. Так, в некоторых (хотя и не во всех) исследованиях обнаружено, что по сравнению с лицами без тревожных расстройств и депрессии у лиц с тревожными нарушениями и депрессией выше риск развития АГ [46, 47]. Так, например, в исследование J.E. Gangwisch и соавт. [48] были включены 4913 участника исследования NHANES I (1982-1992), которые были разделены на 2 группы в зависимости от возраста (средний возраст – 32-59 лет и пожилой возраст – 60-86 лет). Авторы выявили, что лица среднего возраста, страдающие депрессией, имели на 44% больший риск развития АГ в конце периода наблюдения (отношение шансов 1,44; 95% доверительный интервал 1,15-1,80). При этом депрессия не была связана с частотой возникновения АГ у пожилых лиц.

Патогенетические механизмы, возможно, объединяющие АГ и тревожные нарушения, достаточно сложны и многообразны. Обсуждается роль повышенного уровня ангиотензина II [49], гиперактивации симпатической нервной системы и стимуляции вазовагального рефлекса [50]. Важную роль также играет гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система, которая является главной стрессовой системой в организме [51]: при ее дисфункции повышается секреция стероидных гормонов, вызывая задержку натрия и жидкости, что приводит к повышению АД [52]. Помимо всего, связь тревоги с повышенным риском развития АГ может быть связана с личностными особенностями пациентов с тревожными расстройствами,

которые в целом ведут менее здоровый образ жизни. Другими словами, для них обычно характерно «неправильное» поведение, связанное со стрессом и высоким уровнем тревоги, например – переизбыток, курение, злоупотребление алкоголем, недостаточная физическая активность, что также может влиять на риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе и АГ.

Существует также основание полагать, что сниженная перфузия мозга, которая имеет место при АГ, является фактором риска развития как тревожных, так и когнитивных нарушений [53]. Кроме того, нельзя исключать синергичного воздействия тревоги и церебральной гипоперфузии на когнитивные функции [54]. Представляют особый интерес результаты исследования M.L. Alosco и соавт. [54], в котором у 55 пожилых больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями была выявлена взаимосвязь между повышенной тревожностью и сниженной церебральной перфузией в лобных долях головного мозга. Лобная доля состоит из структур, которые опосредуют регулирование эмоций [55], и предполагается, что тревога может нарушать эти процессы из-за гипоперфузии лобной доли (например, передняя поясная кора) [56]. В свою очередь, возможно, существует двунаправленная связь между перфузией лобной доли и тревогой, и, соответственно, необходимы проспективные исследования для выяснения их взаимосвязи. Будущие работы должны также обозначить конкретные структуры лобной доли, ответственные за проявление тревоги при церебральной гипоперфузии у больных АГ и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Заключение

Таким образом, анализ литературных данных свидетельствует о том, что, хотя когнитивные нарушения считают одним из главных проявлений поражения головного мозга при АГ, этот вопрос изучался, в основном, у лиц пожилого и старческого возраста. Состояние когнитивных функций у больных более молодого возраста на ранних стадиях АГ изучено мало, и требует дальнейшего изучения. Лишь в единичных исследованиях оценивалась взаимосвязь состояния когнитивных функций с уровнями АД по СМАД, в том числе, в период сна, а также с особенностями суточного профиля АД (степень ночного снижения АД, суточная вариабельность АД, величина утреннего подъема АД), что также диктует необходимость проведения специально спланированных проспективных исследований. Патогенетические аспекты взаимосвязи когнитивных нарушений и АГ многообразны, и включают гиперактивацию нейрогуморальных систем (ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатoadреналовой), дисфункцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, снижение перфузии головного мозга, дисфункцию эндотелия. В возникновении когнитивных нарушений у больных АГ большее значение имеют тревожно-депрессивные расстройства, их взаимосвязь носит сложный, дуалистичный характер, вероятно, обусловленный снижением перфузии головного мозга.

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

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

- Williams B., Mancia G., Spiering W. et al.; Authors/Task Force Members. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2018;36(10):1953-2041. doi:10.1097/HJH.0000000000001940.
- Obisesan T.O., Obisesan O.A., Martins S. et al. High blood pressure, hypertension, and high pulse pressure are associated with poorer cognitive function in persons aged 60 and older: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Am Geriatr Soc.* 2008;56:501-9. doi:10.1111/j.1532-5415.2007.01592.x.
- Kuo H.K., Sorond F., Iloputaife I. et al. Effect of blood pressure on cognitive functions in elderly persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2004;59:1191-4. doi:10.1111/j.1532-5415.2007.01592.x.
- Waldstein S.R., Giggey P.P., Thayer J.F., Zonderman A.B. Nonlinear relations of blood pressure to cognitive function: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Hypertension.* 2005;45:374-9. doi:10.1161/01.HYP.0000156744.44218.74.
- Elias M.F., Wolf P.A., D'Agostino R.B. et al. Untreated blood pressure level is inversely related to cognitive functioning: the Framingham Study. *Am J Epidemiol.* 1993;138:353-64.
- Launer L.J., Masaki K., Petrovitch H. et al. The association between midlife blood pressure levels and late-life cognitive function: the Honolulu-Asia Aging Study. *JAMA.* 1995;274:1846-51.
- Elias P.K., Elias M.F., Robbins M.A., Budge M.M. Blood pressure related cognitive decline: does age make a difference? *Hypertension.* 2004;44:631-6. doi:10.1161/01.HYP.0000145858.07252.99
- DeBette S., Seshadri S., Beiser A. et al. Midlife vascular risk factor exposure accelerates structural brain aging and cognitive decline. *Neurology.* 2011;77:461-8. doi:10.1212/WNL.0b013e318227b227.
- Köhler S., Baars M.A., Spauwen P. et al. Temporal evolution of cognitive changes in incident hypertension: prospective cohort study across the adult age span. *Hypertension.* 2014;63:245-51. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02096.
- Parfenov V.A., Starchina Y.A., Parfenov V.A., Starchina Y.A. Cognitive disorders in patients with essential hypertension and their treatment. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2011;3(1):27-33. (In Russ.) [Парфенов В.А., Старчина Ю.А. Когнитивные нарушения у пациентов с артериальной гипертензией и их лечение. *Неврология, Нейропсихиатрия, Психосоматика.* 2011;3(1):27-33]. doi:10.14412/2074-2711-2011-130.
- Cui J., Yu R., Li M. et al. Intervention affects the cognitive performance of middle-aged patients with essential hypertension. *Int J Clin Exp Med* 2016;9(11):308-315.
- Shehab A., Abdulle A. Cognitive and autonomic dysfunction measures in normal controls, white coat and borderline hypertension. *BMC Cardiovasc Disord.* 2011;11:3. doi:10.1186/1471-2261-11-3.
- Parfenov V.A., Ostroumova T.M., Ostroumova O.D., Pavlyeva E.E.. Features of the clinical picture in patients of middle age with essential hypertension. *Therapeutic Archive.* 2018;90(9):15-26. (In Russ.) [Парфенов В.А., Остроумова Т.М., Остроумова О.Д., Павлеева Е.Е. Особенности клинической картины у пациентов среднего возраста с эссенциальной артериальной гипертензией. *Терапевтический Архив.* 2018;90(9):15-26]. doi:10.26442/terarkh20189091526.
- Obisesan T.O., Obisesan O.A., Martins S. et al. High blood pressure, hypertension, and high pulse pressure are associated with poorer cognitive function in persons aged 60 and older: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Am Geriatr Soc.* 2008;56:501-9. doi:10.1111/j.1532-5415.2007.01592.x.
- Waldstein S.R., Rice S.C., Thayer J.F. et al. Pulse pressure and pulse wave velocity are related to cognitive decline in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Hypertension.* 2008;51:99-104. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.093674.
- Kilander L., Nyman H., Boberg M. et al. Hypertension is related to cognitive impairment: a 20-year follow-up of 999 men. *Hypertension.* 1998; 31:780-6.
- Tsigoulis G., Alexandrov A.V., Wadley V.G. et al. Association of higher diastolic blood pressure levels with cognitive impairment. *Neurology.* 2009;73:589-95. doi:10.1212/WNL.0b013e3181b38969.

18. Waldstein S.R., Giggey P.P., Thayer J.F., Zonderman A.B. Nonlinear relations of blood pressure to cognitive function: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Hypertension*. 2005;45:374-9. doi:10.1161/01.HYP.0000156744.44218.74.
19. White W.B., Wolfson L., Wakefield D.B. et al. Average Daily Blood Pressure, not Office Blood Pressure, is Associated with Progression of Cerebrovascular Disease and Cognitive Decline in Older People. *Circulation*. 2011;124(21):2312-9. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.037036
20. Conway K.S., Forbang N., Beben T. et al. Relationship Between 24-Hour Ambulatory Blood Pressure and Cognitive Function in Community-Living Older Adults: The UCSD Ambulatory Blood Pressure Study. *Am J Hypertens*. 2015;28(12):1444-52. doi:10.1093/ajh/hpv042.
21. Gonzalez-Rojas C.A., Pino-Ramirez G., Partida A.G. et al. Ambulatory blood pressure and cognitive function in nondemented older adults: Findings of the maracaibo aging study. *Alzheimer's & Dementia*. 2010;6(4 Suppl):S477.
22. Conway K.S., Forbang N., Beben T. et al. Relationship Between 24-Hour Ambulatory Blood Pressure and Cognitive Function in Community-Living Older Adults: The UCSD Ambulatory Blood Pressure Study. *Am J Hypertens*. 2015;28(12):1444-52. doi:10.1093/ajh/hpv042.
23. Nagai M., Hoshida S., Ishikawa J. et al. Ambulatory blood pressure as an independent determinant of brain atrophy and cognitive function in elderly hypertension. *J Hypertens*. 2008;26(8):1636-41. doi:10.1097/HJH.0b013e3283018333.
24. Okuno J., Yanag H. Cognitive impairment and nocturnal blood pressure fall in treated elderly hypertensives. *Environ Health Prev Med*. 2003;8(4):124-32. doi:10.1007/BF02897916.
25. Sierra C., Salamero M., Domenech M. et al. Circadian Blood Pressure Pattern and Cognitive Function in Middle-aged Essential Hypertensive Patients. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2015;68(2):157-8. doi:10.1016/j.rec.2014.09.009.
26. O'Brien E., Parati G., Stergiou G. et al.; European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring Guidelines European Society of Hypertension Position Paper on Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *Journal of Hypertension*. 2013;31(9):1731-68. doi:10.1097/HJH.0b013e3283283e964.
27. Bellelli G., Pezzini A., Bianchetti A., Trabucchi M. Increased blood pressure variability may be associated with cognitive decline in hypertensive elderly subjects with no dementia. *Arch Intern Med*. 2002;162(4):483-4.
28. Cho N., Hoshida S., Nishizawa M. et al. Relationship Between Blood Pressure Variability and Cognitive Function in Elderly Patients With Good Blood Pressure Control. *Am J Hypertens*. 2018;31(3):293-8. doi:10.1093/ajh/hpx155.
29. Kanemary A., Kanemary K., Kuwajima I. The effects of Short-Term blood pressure variability and nighttime blood pressure levels on cognitive function. *Hypertens Res*. 2001;24(1):19-24.
30. Sakakura K., Ishikawa J., Okuno M. et al. Exaggerated Ambulatory Blood Pressure Variability Is Associated with Cognitive Dysfunction in the Very Elderly and Quality of Life in the Younger Elderly. *AJH*. 2007;20(7):720-7. doi:10.1016/j.amjhyper.2007.02.001.
31. Yamaguchi Y., Wada M., Sato H. et al. Impact of Ambulatory Blood Pressure Variability on Cerebral Small Vessel Disease Progression and Cognitive Decline in Community-Based Elderly Japanese. *American Journal of Hypertension*. 2014;27(10):1257-67. doi:10.1093/ajh/hpu045.
32. Mahmoud K.S., Ismail T.T., Saad M. et al. Values of ambulatory blood pressure monitoring for prediction of cognitive function impairment in elderly hypertensive patients. *The Egypt Heart J*. 2015;67:7-12. doi:10.1016/j.ehj.2014.03.006.
33. Diz D.I., Lewis K. Dahl memorial lecture: the renin-angiotensin system and aging. *Hypertension*. 2008;52(1):37-43. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.108985.
34. Bourassa E.A., Sved A.F., Speth R.C. Angiotensin modulation of rostral ventrolateral medulla (RVLM) in cardiovascular regulation. *Mol Cell Endocrinol*. 2009;302(2):167-75. doi:10.1016/j.mce.2008.10.039.
35. Katusic Z.S., Austin S.A. Endothelial nitric oxide: protector of a healthy mind. *Eur Heart J*. 2014;35(14):888-94. doi:10.1093/eurheartj/ehf544.
36. Chen B.R., Kozberg M.G., Boucharde M.B. et al. A critical role for the vascular endothelium in functional neurovascular coupling in the brain. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(3):e000787. doi:10.1161/JAHA.114.000787.
37. Faraci F.M. Protecting against vascular disease in brain. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011;300(5):H1566-82. doi:10.1152/ajpheart.01310.2010.
38. Di Marco L.Y., Venneri A., Farkas E. et al. Vascular dysfunction in the pathogenesis of Alzheimer's disease: a review of endothelium-mediated mechanisms and ensuing vicious circles. *Neurobiol Dis*. 2015;82:593-606. doi:10.1016/j.nbd.2015.08.014.
39. Poggesi A., Pasi M., Pescini F. et al. Circulating biologic markers of endothelial dysfunction in cerebral small vessel disease: a review. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2016;36(1):72-94. doi:10.1038/jcbfm.2015.116.
40. Hillman E.M. Coupling mechanism and significance of the BOLD signal: a status report. *Annu Rev Neurosci*. 2014;37:161-81. doi:10.1146/annurev-neuro-071013-014111.
41. Jennings J.R., Muldoon M.F., Ryan C. et al. Reduced cerebral blood flow response and compensation among patients with untreated hypertension. *Neurology*. 2005;64(8):1358-65. doi:10.1212/01.WNL.0000158283.28251.3C.
42. Iadecola C. The pathobiology of vascular dementia. *Neuron*. 2013;80(4):844-66. doi:10.1016/j.neuron.2013.10.008.
43. Gualtieri C.T., Morgan D. The frequency of cognitive impairment in patients with anxiety, depression and bipolar disorder: an uncounted source of variance in clinical trials. *J Clin Psychiatry*. 2008;69(7):1122-30.
44. Ho A.K., Thorpe C.T., Pandhi N. et al. Association of Anxiety and Depression with Hypertension Control: A U.S. Multi-Disciplinary Group Practice Observational Study. *J Hypertens*. 2015;33(11):2215-22. doi:10.1097/HJH.0000000000000693.
45. Oganov R.G., Olbinskaya L.I., Smulevich A.B. et al. Depressions and Disorders of Depressive Spectrum in General Medical Practice. Results of the COMPAS program. *Kardiologia*. 2004;44(1):48-54. (In Russ.) [Оганов Р.Г., Ольбинская Л.И., Смулевич А.Б. и др. Депрессии и расстройства депрессивного спектра в общей медицинской практике. Результаты программы КОМПАС. *Кардиология*. 2004;44(1):48-54].
46. Ginty A.T., Carroll D., Roseboom T.J. et al. Depression and anxiety are associated with a diagnosis of hypertension 5 years later in a cohort of late middle-aged men and women. *J Hum Hypertens*. 2013;27(3):187-90. http://dx.doi.org/10.1038/jhh.2012.18
47. Bacon S.L., Campbell T.S., Arsenault A., Lavoie K.L. The impact of mood and anxiety disorders on incident hypertension at one year. *Int J Hypertens*. 2014;2014:953094. doi:10.1155/2014/953094.
48. Gangwisch J.E., Malaspina D., Posner K. et al. Insomnia and Sleep Duration as Mediators of the Relationship Between Depression and Hypertension Incidence. *Am J Hypertens*. 2010;23(1):62-9. doi:10.1038/ajh.2009.202.
49. Saavedra J.M., Ando H., Armando I. et al. Anti-stress and anti-anxiety effects of centrally acting angiotensin II AT1 receptor antagonists. *Regul Pept*. 2005;128(3):227-38. doi:10.1016/j.regpep.2004.12.015.
50. Bajkó Z., Szekeres C.C., Kovács K.R. et al. Anxiety, depression and autonomic nervous system dysfunction in hypertension. *J Neurol Sci*. 2012;317(1-2):112-6. doi:10.1016/j.jns.2012.02.014.
51. Kudielka B.M., Wüst S. Human models in acute and chronic stress: assessing determinants of individual hypothalamus-pituitary-adrenal axis activity and reactivity. *Stress*. 2009;13(1):1-14. doi:10.3109/10253890902874913.
52. Hashimoto K., Makino S., Hirasawa R. et al. Abnormalities in the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in spontaneously hypertensive rats during development of hypertension. *Endocrinology*. 1989;125(3):1161-7.
53. Wolitzky-Taylor K.B., Castrionta N., Lenze E.J. et al. Anxiety disorders in older adults: A comprehensive review. *Depress Anxiety*. 2010;27(2):190-211. doi:10.1002/da.20653.
54. Alosco M.L., Gunstad J., Beard C. et al. The Synergistic Effects of Anxiety and Cerebral Hypoperfusion on Cognitive Dysfunction in Older Adults with Cardiovascular Disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2015;28(1):57-66. doi:10.1177/0891988714541871.
55. Cisler J.M., Olatunji B.O., Feldner M.T., Fossyth J.P. Emotion regulation and the anxiety disorders: An integrative review. *J Psychopathol Behav Assess*. 2010;32(1):68-82. doi:10.1007/s10862-009-9161-1.
56. Etkin A., Prater K.E., Hoefft F. et al. Failure of anterior cingulate activation and connectivity with the amygdala during implicit regulation of emotional processing in generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry*. 2010;167(5):545-54. doi:10.1176/appi.ajp.2009.09070931.

About the Authors:

Tatiana M. Ostroumova – MD, Assistant, Chair of Nervous Diseases and Neurosurgery, Sechenov University
Vladimir A. Parfenov – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Nervous Diseases and Neurosurgery, Sechenov University
Olga D. Ostroumova – MD, PhD, Professor, Chair of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Medicine, Sechenov University; Head of Laboratory of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, Russian Gerontology Clinical Research Center, Pirogov Russian National Research Medical University

Сведения об авторах:

Остроумова Татьяна Максимовна – ассистент, кафедра нервных болезней и нейрохирургии, лечебный факультет, Сеченовский Университет
Парфенов Владимир Анатольевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой нервных болезней и нейрохирургии, Сеченовский Университет
Остроумова Ольга Дмитриевна – д.м.н., профессор, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Сеченовский Университет; зав. лабораторией клинической фармакологии и фармакотерапии, Российский геронтологический научно-клинический центр, РНИМУ им. Н.И. Пирогова