

УДК 616.12-008.331.1-07:616.89-008.4

DOI: 10.22141/2224-1485.2.64.2019.168751

Боев С.С., Доценко Н.Я., Шехунова И.А., Герасименко Л.В.

ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», г. Запорожье, Украина

Роль вариабельности артериального давления при артериальной гипертензии в развитии когнитивных нарушений

Резюме. Артериальная гипертензия относится к признанным модифицируемым факторам риска поражения головного мозга. На сегодняшний день доказано, что артериальная гипертензия является одной из основных причин развития когнитивных нарушений. В статье показана взаимосвязь вариабельности артериального давления с когнитивными нарушениями согласно данным патофизиологических и клинических исследований. Увеличение показателей вариабельности артериального давления по результатам суточного мониторирования артериального давления способствует возникновению и развитию нарушений когнитивных функций и деменции. Подчеркивается роль вариабельности артериального давления как мишени антигипертензивной терапии.

Ключевые слова: когнитивные нарушения; артериальная гипертензия; вариабельность артериального давления

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из наиболее распространенных и социально значимых заболеваний в клинической медицине [1]. По эпидемиологическим данным, распространенность АГ в популяции составляет приблизительно 40 %, а среди пожилых людей увеличивается до 60–70 %. АГ страдают более 1 миллиарда человек по всему миру [2].

Основой поражения органов-мишеней при АГ являются структурно-функциональные нарушения во всех отделах сосудистого русла, от микроциркуляторного звена до крупных сосудов. АГ способствует как развитию, так и прогрессированию заболевания сосудов головного мозга (ГМ) и прежде всего мелких церебральных сосудов [3]. Причем мозг является одним из главных органов-мишеней [4], и субклинические поражения ГМ (поражения ГМ как органа-мишени АГ) отмечают у 44 % лиц с гипертонической болезнью, что примерно в 2 раза превышает распространенность поражения сердца и почек как органов-мишеней АГ [5]. При пораже-

нии мелких церебральных сосудов наблюдается ряд патологических процессов, затрагивающих малые артерии, артериолы, венулы и капилляры мозга, вызывающих повреждение белого вещества ГМ с нарушением высших мозговых функций. Клиническая картина этих нарушений разнообразна и во многом зависит от локализации этого повреждения, и они являются важной причиной дополнительных клинических состояний при АГ, таких как сосудистая когнитивная дисфункция, от легких вплоть до деменции [6–8]. Эти дополнительные клинические состояния изменяют течение основного заболевания [9] и крайне негативно влияют на качество жизни пациента и его ближайших родственников, затрудняют лечение сопутствующих заболеваний и проведение реабилитационных мероприятий [10].

Связь между повышенным артериальным давлением (АД) и структурными изменениями ГМ с когнитивными нарушениями (КН) хорошо известна [11–14]. И не только в пожилом возрасте, а, как показывают некоторые перекрестные исследования, также и в младших возрастных группах [15–17].

© «Артеріальна гіпертензія» / «Артериальная гипертензия» / «Hypertension» («Arterial'naâ гіпертензія»), 2019

© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky A.Yu., 2019

Для корреспонденции: Боев Сергей Сергеевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры кардиологии, ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», бульвар Винтера, 20, г. Запорожье, 69096, Украина; e-mail: zmapo40@gmail.com; контактный тел.: (061)-224-37-37.

For correspondence: Sergei Boev, PhD, Associate Professor at the Department of Cardiology, State Institution "Zaporizhia Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine", Vintera boulevard, 20, Zaporizhzhia, 69096, Ukraine; e-mail: zmapo40@gmail.com; phone: +38 (061)-224-37-37.

Причем показано, что суммарная нагрузка АД пропорционально увеличивает риск цереброваскулярных осложнений, включая сосудистую деменцию (СД) [18–20]. КН в настоящее время рассматриваются как индикатор поражения ГМ при АГ [21].

Тем не менее остается много нерешенных вопросов, так как не у всех больных с АГ отмечаются КН, хотя с увеличением возраста они встречаются чаще. Кроме того, имеются исследования, которые показали отсутствие причинно-следственных связей между антигипертензивной терапией и ухудшением когнитивных функций и/или деменцией [22].

В настоящее время как факторы развития КН при АГ рассматриваются не только абсолютные значения АД, но и ряд других параметров, и прежде всего вариабельность АД (ВАД).

Вариабельность артериального давления и когнитивные нарушения

Хорошо известно, что АД колеблется в результате сложных взаимодействий между внешней средой и поведенческими стимулами, внутренними механизмами регуляции сердечно-сосудистой системы, гуморальными воздействиями и реологическими факторами [23]. Изменения уровней АД могут быть измерены либо как общая изменчивость в течение определенного промежутка времени, синтезированной посредством стандартного отклонения и коэффициента вариации с корректировкой (или без) временных трендов в базовых средних значениях АД, либо как средняя абсолютная разница между соседними показаниями, выраженная как последовательное изменение [23–25].

Колебания АД можно оценивать как в течение нескольких минут и часов (кратковременно), так и по временным интервалам дней, недель и месяцев (долгосрочных) с помощью амбулаторного мониторинга АД, домашних измерений или повторных клинических посещений [25].

Несколько проспективных когортных и поперечных исследований четко продемонстрировали, что увеличение ВАД способствует возникновению и развитию КН и деменции [26–32]. Так, связь между снижением когнитивных способностей и повышением ВАД по результатам суточного мониторинга АД у пожилых людей отмечали Bellelli et al. [28]. Причем более высокая вариабельность диастолического АД при межвизитном контроле связана с более быстрым снижением когнитивной функции только у пациентов моложе 65 лет [29]. Повседневная вариабельность систолического АД (САД) достоверно связана с когнитивным снижением и отношением шансов (ОШ) 1,51 ($P = 0,02$), тогда как при домашнем самоизмерении ОШ ($P = 0,06$) не было значительным по данным наблюдения за 485 пациентами (средний возраст 63 года) в течение около 7,8 года [30]. Это подтверждается и исследованием J. Liu et al. [31] при наблюдении за пациентами среднего и пожилого возраста, при-

мающими антигипертензивные препараты (АГП). A McDonald et al. пришли к выводу, что ВАД может быть модифицируемым фактором нового когнитивного снижения [32]. Причем чем больше ВАД, тем хуже когнитивная функция не только у стариков [33], но и у пациентов среднего возраста с длительной неосложненной гипертензией [34].

Исследования с использованием нейровизуализирующих методов подтверждают патоморфологическую взаимосвязь КН и ВАД. Так, Puisieux et al. подтвердили, что лейкоареоз связан с более высокой систолической ВАД [35]. Также магнитно-резонансное томографическое (МРТ) исследование показало, что систолическая ВАД была связана с когнитивным снижением через взаимодействия с депрессией и общим объемом гиперинтенсивности ГМ, но не зависела от глубины этих поражений [36]. Y. Yamaguchi et al. оценивали базовые уровни когнитивной функции с использованием тестов и данных МРТ у 210 пациентов в течение 4 лет. Результаты показали, что вариабельность ВАД может использоваться в качестве независимого фактора для прогнозирования когнитивного снижения ($P < 0,01$), а более высокая ВАД показала большее влияние на снижение когнитивных функций [37]. Более того, вариабельность САД во время сна у пожилых людей может привести к атрофии ГМ [38].

Результаты экспериментов на животных также подтверждают, что более высокая ВАД может повредить мозговую микрососудистую систему и кровоснабжение, повлиять на мозговое кровообращение и вызвать нарушение функции мозга [39].

Таким образом, на сегодняшний день доказана взаимосвязь КН и ВАД, хотя есть ряд работ, отрицающих это. Но это касается в основном очень пожилых пациентов и стариков [40, 41]. Определенные противоречия в вопросе влияния ВАД на развитие КН обусловлены, на наш взгляд, прежде всего тем, что отсутствует оптимальный протокол, который можно использовать для оценки ВАД в клинической практике [25].

Механизм взаимосвязи вариабельности артериального давления и когнитивных нарушений

Механизмом взаимосвязи между повышенной ВАД и нарушением нейрокогнитивного функционирования является прежде всего гемодинамическая нестабильность. Напряжение стенки сосуда, вызванное резкими колебаниями АД, может привести к повреждению эндотелия и нарушению функционирования гладких мышц сосудов и, в свою очередь, способствовать повреждению микрососудов и ремоделированию артерий. Ремоделирование артерий может выступать в качестве пускового фактора дисбаланса мозгового кровотока и способствовать β -амилоидному отложению и реактивному глиозу [42].

Кроме того, увеличенная ВАД может оказать отрицательное влияние на мозговой кровоток и гемодинамику [43, 44]. Микроциркуляторная дисфункция ГМ может влиять на целостность гематоэнцефалического барьера и приводить к повреждению нейронов и их ускоренной потере [45, 46]. Отмеченные колебания АД могут способствовать непостоянной перфузии и повторным эпизодам тканевой гипоксии-ишемии, которые способны стимулировать активацию микроглии и амилоидогенеза мозга. Это может вызвать повреждение нейронов и гибель клеток, особенно в наиболее уязвимых регионах, включая подкорковое белое вещество и гиппокамп [42, 47, 48]. Примечательно, что снижение эластичности сосудистого русла и сдвиг границы церебральной ауторегуляции в сторону более высоких уровней при АГ могут сильно влиять на церебральный кровоток и усиливать влияние колебаний АД [49]. Поэтому колебания АД в определенной мере ответственны за повреждения белого вещества, церебральные микрокровоизлияния, корковые инфаркты и атрофию ГМ, которые могут способствовать когнитивной дисфункции [50, 51].

Воспалительный ответ и окислительный стресс могут быть дополнительными факторами. Повреждение эндотелиальных клеток и гематоэнцефалического барьера, вызванное колебаниями АД и дисбалансом перфузии, может вызвать чрезмерную активацию микроглии и увеличить секрецию провоспалительных цитокинов и активных форм кислорода [52]. Гипотеза о повышении регуляции нервно-воспалительной среды и реактивного глиоза предполагает их дальнейший вклад в нейродегенерацию [47]. В этом отношении ВАД в значительной степени связана с маркерами воспаления и активации эндотелия [53]. Есть убедительные доказательства роли противовоспалительных и антиоксидантных систем в снижении повреждения органа-мишени, вторичного по отношению к вариации АД [54].

Кроме того, в последних исследованиях подчеркивается потенциальная роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в развитии СД и когнитивных расстройств. Было обнаружено, что РААС оказывает влияние на контроль мозгового кровотока, местные окислительные процессы и течение местного воспалительного ответа [55].

Пациенты с гипертонической болезнью часто имеют вегетативную нестабильность (вегетативную дисфункцию), что приводит к колебаниям АД. Это может способствовать патологическим процессам, лежащим в основе снижения когнитивных функций, посредством нарушения регуляции гомеостатических функций и, как следствие, нарушения модуляции мозгового кровотока [56]. Нельзя исключать, что ВАД может, по крайней мере частично, служить маркером потери нейронов и холинергической дисфункции, связанной с ухудшением когнитивных функций [57]. Bellelli et al.

по результатам своего исследования предположили, что у пациентов с гипертонической болезнью с когнитивным спадом симпатическая нервная система влияет на кратковременную ВАД, и ее активация может быть связана с нарушением реакции барорецепторов [28]. Надо помнить, что в отличие от кровотока в других органах церебральный кровоток увеличивается ночью в результате повышенной потребности в кислороде [58]. Поэтому некоторые авторы предполагают, что у пациентов с АГ недостаточное снижение ночного АД может играть адаптивную роль в поддержании мозгового кровотока в ночное время, когда механизмы ауторегуляции не работают [59].

Таким образом, взаимосвязь ВАД с КН может заключаться в том, что ВАД может усиливать возникновение колебаний мозгового кровотока, нейроэндокринной активации, частоты эндотелиальной дисфункции, воспаления и окислительного стресса, что приводит к поражениям мозговых сосудов, к ишемическому, геморрагическому инсульту и повреждению белого вещества ГМ. Патологические исследования по моделированию повторных эпизодов повышения АД показали, что срыв ауторегуляции не носит диффузного характера и происходит в тех же сегментах артерий, что и при первом повышении АД [60]. Это, по всей вероятности, является основой прогрессирующего повреждения периваскулярных тканей с гибелью миелина. С другой стороны, нарастающее поражение стенки сосуда вследствие ее повторных пропитываний плазмой или потери мышечного каркаса на определенном этапе не может обеспечить ауторегуляторную реакцию и при повторном повышении АД приводит к «смещению» срыва ауторегуляции в более дистальные отделы артерий и, как следствие, к появлению очагов гиперинтенсивности в глубоких отделах белого вещества [61]. Кроме того, как отмечено S.R. Waldstein et al., повышение ВАД связано с такими механизмами КН, как атрофия ГМ [62].

Вариабельность артериального давления как мишень антигипертензивной терапии

ВАД является одной из основных причин, предполагающих аддитивные или синергетические эффекты между цереброваскулярной недостаточностью и нейродегенерацией, которые приводят к когнитивной дисфункции, и поэтому может быть интервенционной целью для их предотвращения [63, 64]. Подтверждением сказанного могут служить исследования Natsuki Cho Satoshi et al., показавшие, что у пожилых пациентов даже с хорошим амбулаторным контролем АД более высокая ВАД, но не средний амбулаторный уровень АД, связана с КН [57, 65]. Установлено, что снижение ВАД может увеличить скорость кровотока и увеличить церебральную перфузию у пациентов с ишемическим инсультом [63].

АГП по-разному влияют на колебания АД [66, 67]. Блокаторы кальциевых каналов (БКК) и диуретики являются наиболее эффективными в минимизации ВАД и защите когнитивной функции. А пациенты, принимавшие ингибиторы АПФ и бета-блокаторы, имели более высокую вариабельность САД и худшую когнитивную функцию [68]. В ряде недавних исследований были подтверждены преимущества амлодипина в снижении ВАД [69–71].

В настоящее время приоритеты в лечении АГ отданы комбинированным АГП. В этой связи гораздо больший интерес представляет оценка влияния различных комбинаций препаратов на долговременную ВАД. Среди фиксированных комбинаций АГП наибольшей доказательной базой относительно снижения ВАД обладает комбинация ингибитора АПФ периндоприла с дигидропиридиновым антагонистом кальция амлодипином [24].

Доказано, что только добавление БКК к другим АГП обеспечивает значительное и достоверное снижение вариабельности САД [72–74]. А недавние исследования, которые показали нейропротекторное действие БКК [75–77], обосновали преимущественное назначение этого класса препаратов в лечении АГ при ВАД для профилактики поражения ГМ.

Заключение

Наиболее чувствительным и прогностически модифицируемым маркером в ухудшении когнитивных функций при АГ может быть не столько абсолютный уровень АД, сколько ВАД. ВАД является одной из основных причин процессов, которые приводят к нейрокогнитивной дисфункции при АГ.

Поскольку эффективных лечебных препаратов для лечения стойких КН в настоящее время не существует, альтернативой может быть стратегия ослабления развития КН и их прогрессирования. Эта стратегия заключается не только в снижении АД, но и в минимизации ВАД, которая может представлять в настоящее время новую цель в клиническом ведении пациентов с АГ.

Клиницисты должны как можно точнее регистрировать значения АД для анализа краткосрочных и долгосрочных колебаний. Однако для этого нужно стандартизировать оценку ВАД и продолжить дальнейшую работу по изучению основных физиологических механизмов зависимости между когнитивной дисфункцией и ВАД.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов при подготовке данной статьи.

Список литературы

1. Lim S.S. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010 / S.S. Lim, T. Vos, A.D. Flaxman et al. // *Lancet*. — 2012. — № 380. — P. 2224–2260. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61766-8.
2. Mozaffarian D. Heart disease and stroke statistics-2016 update: a report from the American Heart Association / D. Mozaffarian, E.J. Benjamin, A.S. Go et al. // *Circulation*. — 2016. — № 133 (4). — P. e38–360. doi: 10.1161/CIR.0000000000000350.
3. Meissner A. Hypertension and the brain: A risk factor for more than heart disease / A. Meissner // *Cerebrovasc. Dis.* — 2016. — № 42 (3–4). — P. 255–262. doi: 10.1159/000446082
4. Faraco G. Hypertension: a harbinger of stroke and dementia / G. Faraco, C. Iadecola // *Hypertension*. — 2013. — № 62. — P. 810–817. doi: 10.1161/HYPERTENSION.113.01063.
5. Kearney-Schwartz A. Vascular structure and function is correlated to cognitive performance and white matter hyperintensities in older hypertensive patients with subjective memory complaints / A. Kearney-Schwartz, P. Rossignol, S. Bracard et al. // *Stroke*. — 2009. — № 40. — P. 1229–1236. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.532853.
6. Huijts M. Basal ganglia enlarged perivascular spaces are linked to cognitive function in patients with cerebral small vessel disease / M. Huijts, A. Duits, J. Staals, Kroon A.A., de Leeuw P.W., van Oostenbrugge R.J. // *Curr. Neurovasc. Res* — 2014. — № 11. — P. 136–141.
7. Wardlaw J.M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging / J.M. Wardlaw, C. Smith, M. Dichgans // *Lancet Neurol*. — 2013. — № 12. — P. 483–497. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70060-7.
8. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges / L. Pantoni // *Lancet Neurol*. — 2010. — № 9. — P. 689–701. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70104-6.
9. Преображенская И.С. Алгоритм выбора терапии при сосудистых когнитивных расстройствах / И.С. Преображенская, Д.О. Громова // *Медицинский совет*. — 2014. — № 10. — С. 3–7.
10. Захаров В.В. Когнитивные расстройства без деменции: классификация, основные причины и лечение / В.В. Захаров // *Эффективная фармакотерапия*. — 2016. — № 1. — С. 22–30.
11. Gorelick P.B. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association / P.B. Gorelick, A. Scuteri, S.E. Black et al. // *Stroke*. — 2011. — № 42. — P. 2672–2713. doi: 10.1161/STR.0b013e3182299496.
12. Maillard P. Effects of systolic blood pressure on white-matter integrity in young adults in the Framingham Heart Study: a cross-sectional study / P. Maillard, S. Seshadri, A. Beiser et al. // *Lancet Neurol*. — 2012. — № 11. — P. 1039–1047. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70241-7
13. Kalaria R.N. Cerebrovascular disease and mechanisms of cognitive impairment: evidence from clinicopathological studies in humans / R.N. Kalaria // *Stroke*. — 2012. — № 43. — P. 2526–2534. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.655803.
14. Доценко Н.Я. Артериальная гипертензия и болезнь малых сосудов: современные аспекты / Н.Я. Доценко, Л.В. Герасименко, С.С. Боев и др. // *Therapia*. — 2017. — № 9. — С. 14–19.
15. Gluszek J. Zmiany otępienne wywołane nadciśnieniem tętniczym / J. Gluszek, K. Jankowska // *Choroby Serca Naczyn.* — 2005. — № 3. — P. 125–130.
16. Birms J. The effects of blood pressure reduction on cognitive function: a review of effects based on pooled data from clinical

- trials / J. Birns, R. Morris, N. Donaldson, L. Kalra // *J. Hypertens.* — 2006. — № 24 (10). — P. 1907-1914. doi: 10.1097/01.hjh.0000244934.81180.16.
17. Elias P.K. Blood pressure-related cognitive decline: does age make a difference? / P.K. Elias, M.F. Elias, M.A. Robbins, Budge M.M. // *Hypertension.* — 2004. — № 44 (5). — P. 631-636. doi:10.1161/01.HYP0000145858.07252.99.
18. Zou Y. Vascular risk factors and mild cognitive impairment in the elderly population in Southwest China / Y. Zou, Q. Zhu, Y. Deng et al. // *Am. J. Alzheimers Dis Other Dement.* — 2014. — № 29 (3). — P. 242-247. doi: 10.1177/1533317513517042.
19. Ge Li. Age-varying association between blood pressure and risk of dementia in those aged 65 and older: a community-based prospective cohort study / Li Ge, I.C. Rhew, J.B. Shofer et al. // *J. Am. Geriatr. Soc.* — 2007. — № 55 (8). — P. 1161-1167. doi: P. 10.1111/j.1532-5415.2007.01233.
20. Razay G. Blood pressure, dementia and Alzheimer's disease: the OPTIMA longitudinal study / G. Razay, J. Williams, E. King, A.D. Smith, G. Wilcock // *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* — 2009. — № 28 (1). — P. 70-74. doi: 10.1159/000230877.
21. Шехунова И.А. Изменения головного мозга при болезни малых сосудов, ассоциированные с артериальной гипертензией / И.А. Шехунова, С.С. Боев, Н.Я. Доценко и др. // *Актуальні питання медичної науки та практики: Збірник наукових праць.* — 2017. — Вип. 84, т. 1. — С. 131-140.
22. Kherada N. Antihypertensive therapies and cognitive function: a review / N. Kherada, T. Heimowitz, C. Rosendorff // *Curr. Hypertens. Rep.* — 2015. — № 17 (10). — P. 79. doi: 10.1007/s11906-015-0592-7.
23. Parati G. Assessment and management of blood-pressure variability / G. Parati, J.E. Ochoa, C. Lombardi, G. Bilo // *Nat. Rev. Cardiol.* — 2013. — № 10. — P. 143-155. doi: 10.1038/nrcardio.2013.1.
24. Остроумова О.Д. Вариабельность артериального давления в разные дни: методологические аспекты оценки, прогностическая значимость, влияние антигипертензивной терапии / О.Д. Остроумова, Е.В. Борисова, Т.Ф. Гусева // *Кардиология.* — 2018. — № 58 (8). — P. 82-88.
25. Боев С.С. Актуальні аспекти варіабельності артеріального тиску при артеріальній гіпертензії / С.С. Боев, М.Я. Доценко, Л.В. Герасименко, І.О. Шехунова // *Артеріальна гіпертензія.* — 2018. — № 2 (58). — С. 44-51. doi: org/10.22141/2224-1485.2.58.2018.131065.
26. Nagai M. Visit-to-visit blood pressure variations: new independent determinants for cognitive function in the elderly at high risk of cardiovascular disease / M. Nagai, S. Hoshide, J. Ishikawa K. Shimada, K. Kario // *J. Hypertens.* — 2012. — № 30. — P. 1556-1563. doi: 10.1097/HJH.0b013e3283552735.
27. Yano Y. Long-term blood pressure variability throughout young adulthood and cognitive function in midlife: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study / Y. Yano, H. Ning, N. Allen et al. // *Hypertension.* — 2014. — № 64. — P. 983-988. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03978.
28. Bellelli G. Increased blood pressure variability may be associated with cognitive decline in hypertensive elderly subjects with no dementia / G. Bellelli, A. Pezzini, A. Bianchetti, M. Trabucchi // *ArchIntern. Med.* — 2002. — № 162 (4). — P. 483-484.
29. Qin B. Visit-to-visit variability in blood pressure is related to late-life cognitive decline / B. Qin, A.J. Viera, P. Muntner et al. // *Hypertension.* — 2016. — № 68 (1). — P. 106-113.
30. Matsumoto A. Day-to-Day Variability in Home Blood Pressure Is Associated With Cognitive Decline The Ohasama Study / A. Matsumoto, M. Satoh, M. Kikuya et al. // *Hypertension.* — 2014. — № 63. — P. 1333-1338. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01819.
31. Liu J. Association between long term systolic blood pressure variability index and cognitive function in middle-aged and elderly people / J. Liu, Y.L. Huang, L. Song et al. // *Zhonghua xin xue guan bing za zhi.* — 2016. — № 44 (6). — P. 548-554. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2016.06.017.
32. McDonald C. Blood pressure variability and cognitive decline in older people: a 5-year longitudinal study / C. McDonald, M.S. Pearce, S.R. Kerr et al. // *J. Hypertens.* — 2017. — № 35. — P. 140-147.
33. Nagai M. Visit to-visit blood pressure variability in the elderly: associations with cognitive impairment and carotid artery remodeling // M. Nagai, S. Hoshide, M. Nishikawa, S. Masahisa, K. Kario // *J. Atherosclerosis.* — 2014. — № 233. — P. 19-26. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.11.071.
34. Baranowski J. The association between cognitive decline and short-term blood pressure variability in middle-aged patients with primary hypertension: a pilot study / J. Baranowski, K. Klęczar, M. Sottysiak, K. Widecka // *Arterial. Hypertens.* — 2018. — Vol. 22, № 3. — P. 135-142. doi: P. 10.5603/AH.a2017.0013.
35. Puisieux F. Relationship between leuko-araiosis and blood pressure variability in the elderly / F. Puisieux, P. Monaca, D. Delplanque et al. // *J. Eur. Neurol.* — 2001. — № 46. — P. 115-120.
36. Tully P.J. The association between systolic blood pressure variability with depression, cognitive decline and white matter hyperintensities: the 3C Dijon MRI study / P.J. Tully, S. Debette, C. Tzourio // *Psychol. Med.* — 2018. — № 48 (9). — P. 1444-1453. doi: 10.1017/S0033291717002756.
37. Yamaguchi Y. Impact of Ambulatory Blood Pressure Variability on Cerebral Small Vessel Disease Progression and Cognitive Decline in Community Based Elderly Japanese / Y. Yamaguchi, M. Wada, H. Sato et al. // *Am. J. Hypertens.* — 2014. — № 27. — P. 1257-1267. doi: 10.1093/ajh/hpu045.
38. Goldstein I.B. Ambulatory blood pressure and brain atrophy in the healthy elderly / I.B. Goldstein, G. Bartzokis, D. Guthrie, D. Shapiro // *J. Neurology.* — 2002. — № 59. — P. 713-719.
39. Zhang Z. Correlation between Blood Pressure Variability and Cognitive Function in the Elderly / Z. Zhang, W. Zhao, J. Wang, W. Li, G. Li // *SFJ. Cardiol.* — 2018. — № 2. — P. 1.
40. Wijsman L.W. Visit-to-Visit Blood Pressure Variability and Cognitive Function in Old Age / L.W. Wijsman, A.J. de Craen, M. Muller et al. // *Am. J. Hypertens.* — 2016. — № 29. — P. 311-318.
41. Tsang S. Blood Pressure Variability and Cognitive Function among Older African Americans: Introducing a New Blood Pressure Variability Measure / S. Tsang, S.A. Sperling et al. // *Cogn. Behav. Neurol.* — 2017. — № 30 (3). — P. 90-97. doi: 10.1097/WNN.0000000000000128.
42. Nagai M. Visit-to-visit blood pressure variability and dementia / M. Nagai, S. Hoshide, K. Dote, K. Kario // *Geriatr. Gerontol. Int.* — 2015. — № 15 (Suppl. 1). — P. 26-33. doi: 10.1111/ggi.12660.

43. Lattanzi S. Blood pressure variability and clinical outcome in patients with acute intracerebral hemorrhage / S. Lattanzi, C. Cagnetti, L. Provinciali, Silvestrini M. // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* — 2015. — № 24. — P. 1493-1499. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.03.014.
44. Buratti L. Blood pressure variability and stroke outcome in patients with internal carotid artery occlusion / L. Buratti, C. Cagnetti, C. Balucani et al. // *J. Neuro. Sci.* — 2014. — № 339. — P. 164-168. doi: 10.1016/j.j. 2014.02.007.
45. Cecchi E. Role of hemodynamic shear stress in cardiovascular disease / E. Cecchi, C. Giglioli, S. Valente et al. // *Atherosclerosis.* — 2011. — № 214. — P. 249-256. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.09.008.
46. Diaz K.M. Visit-to-visit and 24-h blood pressure variability: association with endothelial and smooth muscle function in African Americans / K.M. Diaz, P. Veerabhadrapa, M.A. Kashem et al. // *J. Hum. Hypertens.* — 2013. — № 27. — P. 671-677. doi: 10.1038/jhh.2013.33.
47. Iadecola C. The pathobiology of vascular dementia / C. Iadecola // *Neuron.* — 2013. — № 80. — P. 844-866. doi: 10.1016/j.neuron.2013.10.008.
48. Iadecola C. Neurovascular regulation in the normal brain and in Alzheimer's disease / C. Iadecola // *Nat. Rev. Neurosci.* — 2004. — № 5. — P. 347-360. doi: 10.1038/nrn1387.
49. Paulson O.B. Cerebral autoregulation / O.B. Paulson, S. Strandgaard, L. Edvinsson // *Cerebrovasc. Brain Metab. Rev.* — 1990. — № 2. — P. 161-192.
50. Sabayan B. Association of visit-to-visit variability in blood pressure with cognitive function in old age: prospective cohort study / B. Sabayan, L.W. Wijsman, J.C. Foster-Dingley et al. // *BMJ.* — 2013. — № 347. — P. f4600. doi: 10.1136/bmj.f4600.
51. Tartaro A. Correlation between computed tomography findings of leukoaraiosis and 24-hour blood pressure variability in elderly subjects / A. Tartaro, S. Budassi, D. Pascali et al. // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* — 1999. — № 8. — P. 66-70. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1052-3057\(99\)80056-1](https://doi.org/10.1016/S1052-3057(99)80056-1).
52. McKenzie J.A. Neuroinflammation as a common mechanism associated with the modifiable risk factors for Alzheimer's and Parkinson's diseases / J.A. McKenzie, L.J. Spielman, C.B. Pointer et al. // *Curr. Aging. Sci.* — 2017. — № 10. — P. 158-176. doi: 10.2174/1874609810666170315113244.
53. Kim K.I. Association between blood pressure variability and inflammatory marker in hypertensive patients / K.I. Kim, J.H. Lee, H.J. Chang et al. // *Circ. J.* — 2008. — № 72. — P. 293-298.
54. Zhang C. Inflammation is involved in the organ damage induced by sinoaortic denervation in rats / C. Zhang, H. Chen, H.H. Xie et al. // *J. Hypertens.* — 2003. — № 21. — P. 2141-2148.
55. Inaba S. Continuous activation of renin-angiotensin system impairs cognitive function in renin/angiotensinogen transgenic mice / S. Inaba, M. Iwai, M. Furuno et al. // *Hypertension.* — 2009. — № 53 (2). — P. 356-362. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.123612.
56. Sato A. Regulation of regional cerebral blood flow by cholinergic fibers originating in the basal forebrain / A. Sato, Y. Sato, S. Uchida // *Int. J. Dev. Neurosci.* — 2001. — № 19. — P. 327-337.
57. Femminella G.D. Autonomic dysfunction in Alzheimer's disease: tools for assessment and review of the literature / G.D. Femminella, G. Rengo, K. Komici et al. // *J. Alzheimers-Dis.* — 2014. — № 42. — P. 369-377. doi: 10.3233/JAD-140513.
58. Townsend R.E. Human cerebral blood flow during sleep and waking / R.E. Townsend, P.N. Prinz, W.D. Obrist // *J. Appl. Physiol.* — 1973. — № 35 (5). — P. 620-625. doi: 10.1152/jappl.1973.35.5.620.
59. Metoki H. Influence of age on the nocturnal fall of blood pressure and its modulation by long-acting calcium antagonists / H. Metoki, T. Ohkubo, M. Kikuya et al. // *Clin. Exp. Hypertens.* — 1990. — № 12 (6). — P. 1077-1094.
60. MacKenzie E.T. Effects of acutely induced hypertension in cats on pial arteriolar caliber, local cerebral blood flow, and the blood-brain barrier / E.T. MacKenzie, S. Strandgaard, D.I. Graham // *Circulat. Res.* — 1976. — № 39 (1). — P. 33-41.
61. Варакин Ю.Я. Клинические и патогенетические аспекты кризового течения артериальной гипертензии у пациентов с начальными проявлениями хронической цереброваскулярной патологии / Ю.Я. Варакин, Е.В. Гнедовская, О.С. Андреева и др. // *Клиническая неврология.* — 2014. — Т. 8, № 32. — С. 16-20.
62. Waldstein S.R. Stress-induced blood pressure reactivity and silent cerebrovascular disease / S.R. Waldstein, E.L. Siegel, D. Lefkowitz et al. // *J. Stroke.* — 2004. — № 35. — P. 1294-1298.
63. Lattanzi S. Blood pressure variability and neurocognitive functioning / S. Lattanzi, F. Vernieri, M. Silvestrini // *J. Clin. Hypertens.* — 2018. — Vol. 20, Iss. 4. — P. 645-647.
64. Lattanzi S. Neurocognitive functioning and cerebrovascular reactivity after carotid endarterectomy / S. Lattanzi, L. Carbonari, G. Pagliariccio et al. // *Neurology.* — 2018. — № 90. — P. 307-315. doi: 10.1212/WNL.0000000000004862.
65. Cho N. Relationship Between Blood Pressure Variability and Cognitive Function in Elderly Patients With Good Blood Pressure Control / N. Cho, S. Hoshide, M. Nishizawa, T. Fujiwara, Kario K. // *American Journal of Hypertension.* — 2018. — Vol. 31, Iss. 3. — P. 293-298. doi.org/10.1093/ajh/hpx1552.4-2.6.
66. Lattanzi S. How Should We Lower Blood Pressure after Cerebral Hemorrhage? A Systematic Review and Meta-Analysis / S. Lattanzi, C. Cagnetti, L. Provinciali, M. Silvestrini // *Cerebrovasc. Dis.* — 2017. — № 43. — P. 207-213. doi: 10.1159/000462986.
67. Lattanzi S. Elevated blood pressure in the acute phase of stroke and the role of Angiotensin receptor blockers / S. Lattanzi, M. Silvestrini, L. Provinciali // *Int. J. Hypertens.* — 2013. — 941783. doi: 10.1155/2013/941783.
68. Webb A.J. Effects of antihypertensive-drug class on inter-individual variation in blood pressure and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis / A.J. Webb, U. Fischer, Z. Mehta, P.M. Rothwell // *Lancet.* — 2010. — № 375. — P. 906-915. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60235-8.
69. Eguchi K. Comparison of valsartan and amlodipine on ambulatory blood pressure variability in hypertensive patients / K. Eguchi, Y. Imaizumi, T. Kaihara, Hoshide S., Kario K. // *Clin. Exp. Hypertens.* — 2016. — Vol. 38, Iss. 8. — P. 721-724. doi.org/10.1080/10641963.2016.1200609.
70. Shi R. Effects of Amlodipine and Valsartan on Blood Pressure Variability and Pulse Wave Velocity in Hypertensive Patients / R. Shi, K. Liu, D. Shi, Q. Liu, X. Chen // *The American Journal*

of the Medical Sciences. — 2017. — Vol. 353, Iss. 1. — P. 6-11. doi: 10.1016/j.amjms.2016.10.005.

71. Kollias A. Treating Visit-to-Visit Blood Pressure Variability to Improve Prognosis Is Amlodipine the Drug of Choice? / A. Kollias, G.S. Stergiou, K.G. Kyriakoulis, G. Bilo, G. Parati // *Hypertension*. — 2017. — № 70. — P. 862-866. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10087.

72. Остроумова О.Д. Влияние фиксированной комбинации периндоприла аргинин/амлодипин на уровень и вариабельность артериального давления по данным измерения на приеме у врача и самоконтроля: субанализ программы ПРЕВОСХОДСТВО / О.Д. Остроумова. // *Терапевтический архив*. — 2017. — № 89 (8). — P. 29-36. doi: 10.17116/terarkh201789829-36.

73. Sato N. Visit-to-visit variability and seasonal variation in blood pressure: Combination of Antihypertensive Therapy in the Elderly, Multicenter Investigation (CAMUI) Trial subanalysis / N. Sato, Y. Saijo, Y. Sasagawa et al. // *Clin. Exp. Hypertens*. — 2015. — № 37. — P. 411-419. doi.org/10.3109/10641963.2014.995802.

74. Umemoto S. Effects of calcium channel blocker-based combinations on intra-individual blood pressure variability:

post hoc analysis of the COPE trial / S. Umemoto, T. Ogi-hara, M. Matsuzaki, H. Rakugi, Y. Ohashi, T. Saruta // *Hypertens. Res.* — 2016. — № 39. — P. 46-53. doi: 10.1038/hr.2015.104.

75. Kopecky B.J. T-type Calcium Channel Blockers as Neuroprotective Agents / B.J. Kopecky, R. Liang, J. Bao // *Pflugers Arch.* — 2014. — № 466 (4). — P. 757-765. doi: 10.1007/s00424-014-1454-x.

76. Singh A. Nimodipine, an L-type calcium channel blocker attenuates mitochondrial dysfunctions to protect against 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced Parkinsonism in mice / A. Singh, P. Verma, G. Balaji, S. Samantaray, K.P. Mohanakumar // *Neurochemistry International*. — 2016. — Vol. 99. — P. 221-232. doi: 10.1016/j.neuint.2016.07.003.

77. Мельник М.В. Контроль уровня артериального давления как профилактика когнитивных нарушений / М.В. Мельник, И.И. Афоничева, А.А. Казюлин // *Системные гипертензии*. — 2016. — № 4. — С. 56-59. doi.org/10.1016/j.neuint.2016.07.003.

Получено 11.04.2019 ■

Боев С.С., Доценко М.Я., Шехунова І.О., Герасименко Л.В.

ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», м. Запоріжжя, Україна

Роль варіабельності артеріального тиску при артеріальній гіпертензії в розвитку когнітивних порушень

Резюме. Артеріальна гіпертензія належить до визнаних модифікованих факторів ризику ураження головного мозку. На сьогодні доведено, що артеріальна гіпертензія є однією з основних причин розвитку когнітивних порушень. У статті показано взаємозв'язок варіабельності артеріального тиску з когнітивними порушеннями згідно з даними патофізіологічних і клінічних досліджень. Збільшення показників ва-

ріабельності артеріального тиску за результатами добового моніторингу артеріального тиску сприяє виникненню і розвитку порушень когнітивної функції та деменції. Підкреслюється роль варіабельності артеріального тиску як мішені антигіпертензивної терапії.

Ключові слова: когнітивні порушення; артеріальна гіпертензія; варіабельність артеріального тиску

S.S. Boev, N.Ya. Dotsenko, I.A. Shekhunova, L.V. Gerasimenko

State Institution "Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine", Zaporizhzhia, Ukraine

The role of blood pressure variability in hypertension in the development of cognitive impairment

Abstract. Arterial hypertension is a recognized modifiable risk factor for brain damage. To date, the hypertension has been proven to be one of the main causes of cognitive impairment. The article shows the relationship of blood pressure variability with cognitive impairment according to the data of pathophysiological and clinical studies. The increased blood pressure variability

according to the results of daily monitoring of blood pressure contributes to the emergence and development of cognitive impairment and dementia. The role of blood pressure variability is emphasized as a target of antihypertensive therapy.

Key words: cognitive impairment; arterial hypertension; blood pressure variability