

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОСТОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

НИКОЛАЕНКО МАРИНА ВЛАДИМИРОВНА

**ОБЪЕКТИВИЗАЦИЯ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ИХ
КОРРЕКЦИИ**

3.1.20. Кардиология

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Дроботя Наталья Викторовна

Ростов-на-Дону – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	14
1.1. Современные представления об этиологии цереброваскулярных расстройств и их осложнений при артериальной гипертензии.....	14
1.2. Влияние артериальной гипертензии на функции головного мозга и патогенез когнитивных нарушений.....	17
1.3. Клинические проявления когнитивных нарушений у больных с артериальной гипертензией и их диагностика.....	21
1.4. ЭЭГ-диагностика как способ оценки когнитивных функций и эффективности их коррекции у больных артериальной гипертензией.....	29
1.5. Комплексный подход к терапии когнитивных нарушений у больных с артериальной гипертензией.....	37
1.6. Способы оценки эффективности нейропротективной терапии в лечении когнитивных нарушений.....	49
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	54
2.1. Общая характеристика исследования.....	54
2.2. Характеристика методов исследования пациентов.....	58
2.2.1. Электрокардиография.....	58
2.2.2. Суточное мониторирование артериального давления.....	58
2.2.3. Госпитальная шкала тревоги и депрессии «HADS».....	58
2.2.4. Анкета оценки качества жизни по опроснику «SF-36».....	59
2.2.5. Исследование нарушений когнитивных функций при помощи MoCa-теста.....	60
2.2.6. Электроэнцефалографическое исследование.....	61
2.3. Описание статистических методов анализа.....	75
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	77
3.1. Исходная характеристика обследуемых.....	77

3.2. Характеристика контрольной группы.....	79
3.3. Общая характеристика двух групп пациентов с АГ и их сравнительная характеристика с лицами контрольной группы.....	85
3.3.1. Жалобы пациентов с АГ (1-й и 2-й групп наблюдения).....	86
3.3.2. Электроэнцефалографические показатели у больных АГ 1-й и 2-й групп.....	88
ГЛАВА 4. ЭФФЕКТЫ ЦЕРЕБРОПРОТЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С КОГНИТИВНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ.....	106
4.1. Характеристика подгрупп пациентов АГ с КН после лечения.....	106
4.1.1. Динамика специфических жалоб в подгруппах больных АГ с КН.....	107
4.2. Сравнительная характеристика качественных и количественных характеристик ЭЭГ у больных АГ с КН до и после лечения.....	116
4.2.1. Качественный анализ ЭЭГ у больных АГ с КН на фоне церебропротективной терапии.....	116
4.2.2. Количественный анализ ЭЭГ у больных АГ с КН на фоне церебропротективной терапии.....	118
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	140
ВЫВОДЫ.....	154
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	156
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	157
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	158
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	185
Приложение А. Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS).....	185
Приложение Б. Опросник SF-36.....	187
Приложение В. Монреальская шкала когнитивной оценки (МОСА-тест).....	191

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

По данным Всемирной организации здравоохранения, около 1 млрд. человек в мире страдают артериальной гипертензией (АГ) [162]. АГ является ведущей причиной преждевременной смерти [185], вследствие таких грозных осложнений как инсульт (ишемический или геморрагический), терминальная почечная недостаточность, требующая проведения гемодиализа, инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность, внезапная смерть. Распространенность АГ в популяции закономерно увеличивается с возрастом, однако следует отметить, что в среднем и молодом возрасте частота АГ также высока. Согласно проведенному в 2017 г. эпидемиологическому исследованию ЭССЕ-РФ 2 (3000 мужчин и 3714 женщин в возрасте 25–64 лет), стандартизованному по возрасту, распространенность АГ составила 44,2% [13], при этом была отмечена недостаточность контроля уровня АД.

Длительно существующее повышенное АД приводит к структурным и функциональным изменениям в основных органах-мишенях, к которым у больных АГ относятся сердце, почка, головной мозг, сосудистая стенка, сетчатка глаза. От выраженности их поражения зависит качество жизни и прогноз пациента.

Головной мозг – один из основных органов-мишеней, который, в результате патофизиологических процессов, возникающих при АГ, поражается наравне с сердцем одним из первых [2]. Длительно существующая и неконтролируемая АГ может приводить к развитию ишемического и геморрагического инсультов [124]. Помимо инсультов, АГ также сопровождается высоким риском бессимптомного диффузного поражения головного мозга, которое может в конечном итоге привести к развитию деменции. Такие изменения, характерные в большинстве случаев для лиц пожилого и старческого возраста, выявляются обычно при проведении магнитно-резонансной томографии [81].

В настоящее время достоверная оценка поражения головного мозга как органа-мишени АГ сопряжена с определенными трудностями. Так, если поражение сердца в виде гипертрофии левого желудочка можно оценить с помощью электрокардиографии или ультразвукового исследования, почек – посредством определения показателя микроальбуминемии и сывороточного креатинина, то поражение головного мозга в силу сложности структурной организации и специфики функционирования трудно поддается адекватной качественной и количественной оценке, особенно на ранних этапах возникающих изменений, при отсутствии морфологического субстрата. При этом основным клиническим проявлением поражения головного мозга, как органа-мишени АГ, служат когнитивные нарушения (КН) [226], которые носят на раннем этапе достаточно неспецифический характер.

Согласно данным систематического обзора и метаанализа Y.N. Ou et al., в который были включены 209 проспективных когортных исследований, наличие АГ в среднем возрасте увеличивает риски развития КН в дальнейшем в 1,19–1,55 раза [190]. Наличие КН оказывает негативное влияние на качество жизни как самого пациента, так и его родственников, вовлеченных в процесс ухода за ним, поэтому необходимо проведение своевременной диагностики и максимально раннее начало терапии у пациентов с АГ и КН [122]. Степень тяжести КН у больных АГ зависит от множества факторов: длительности АГ, ее степени и стадии, наличия факторов риска, поражения других органов-мишеней и коморбидных заболеваний.

Выявление КН у больных АГ на ранних стадиях их развития связано с рядом сложностей. Во-первых, в настоящее время в рутинной клинической практике одним из основных методов диагностики КН являются скрининговые методы нейропсихологического тестирования, которые, с одной стороны, не лишены субъективности, а с другой – не позволяют выявить КН на стадии субклинических (субъективных) и легких проявлений. Во-вторых, объективизация КН может быть осуществлена с помощью методов нейровизуализации, однако их широкое применение невозможно в связи с ограниченной доступностью

соответствующей аппаратуры.

Что касается использования традиционной электроэнцефалографии (ЭЭГ), характеризующей биоэлектрическую активность головного мозга, которая, в свою очередь, коррелирует с когнитивными функциями, то на сегодняшний день принято применять лишь визуальный качественный анализ ритмов ЭЭГ, в связи с чем значение ЭЭГ при диагностике КН невысоко, поскольку отражает только неспецифические изменения в работе головного мозга.

Разными исследователями предпринят ряд попыток определения ЭЭГ – маркеров когнитивной деятельности человека, однако, наиболее полно показатели ЭЭГ изучены при деменции [76, 223], т.е., в той ситуации, когда превентивные мероприятия уже малоэффективны.

Использование возможностей статистических методов обработки записи ЭЭГ, спектрального, дискриминантного анализа ритмов способны лечь в основу разработки скрининговой диагностики КН при АГ [72].

Недопущение развития выраженных КН и деменции требует их коррекции на сравнительно более ранних этапах. В определенной степени эту задачу решают антигипертензивные препараты, в отношении которых доказаны свойства органопротекции [171]. В частности, отчетливыми церебропротективными свойствами обладают представители классов иАПФ и антагонистов кальция. В то же время существует немалый процент больных АГ с КН, которым для коррекции КН недостаточно классических антигипертензивных препаратов (при обязательном условии достижения целевых уровней АД), в связи с чем возникает необходимость добавления к стандартной терапии дополнительных препаратов направленного церебропротективного действия.

В то же время следует отметить, что в современных рекомендациях отсутствуют четкие показания к назначению пациентам с АГ и начальными проявлениями КН дополнительных фармакологических препаратов, оказывающих церебропротективное действие. Указаны лишь общепринятые принципы лечения когнитивных расстройств в целом [21]. Однако, для прерывания протекающего в головном мозге «ишемического каскада»,

возникающего в ответ на развитие хронической гипоксии при АГ и ведущего к развитию КН, патогенетически обосновано назначение антиоксидантов, нейрометаболических и нейропротективных препаратов [127, 97].

Очевидно, что для оценки целесообразности назначения дополнительной церебропротективной терапии у больных АГ с КН и контроля эффективности лечения необходимы адекватные и доступные методики, которые могли бы быть применимы в амбулаторной клинической практике. Одним из таких перспективных методов может являться ЭЭГ с углубленным математическим анализом ее параметров.

Установление ЭЭГ – коррелятов КН у больных АГ может, с одной стороны, способствовать их своевременному (раннему) выявлению, а с другой – объективной оценке эффективности проводимой церебропротективной терапии [74].

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время в современной литературе появляется большое количество работ, посвященных изучению распространенности КН у больных АГ и возможностей их своевременной коррекции, однако частота возникновения КН с последующим развитием деменции по данным статистики сохраняется на высоком уровне, что диктует необходимость дальнейшего изучения данной проблемы.

Самостоятельной проблемой является также отсутствие объективных критериев диагностики КН, которые возможно было бы использовать в реальной клинической практике, что затрудняет процесс их ранней диагностики.

Теоретические и практические аспекты возможностей математического анализа ЭЭГ в объективизации диагностики КН являются малоизученным вопросом в зарубежной литературе, а в отечественной литературе представлены единичными публикациями.

Цель исследования

Повысить объективность диагностики когнитивных нарушений за счет выявления возможной связи между их наличием у больных АГ и изменениями на ЭЭГ и оценить динамику ЭЭГ-изменений на фоне различных режимов церебропротективной терапии.

Задачи исследования

1. Провести оценку качественных и количественных параметров ЭЭГ в контрольной группе лиц без сердечно-сосудистой и неврологической патологии.
2. Оценить качественные и количественные характеристики ЭЭГ в группе больных АГ без КН и провести их сравнительный анализ с данными контрольной группы.
3. Установить особенности качественных и количественных параметров ЭЭГ у больных АГ с КН для объективизации диагностики когнитивной дисфункции.
4. Охарактеризовать динамику качественных и количественных показателей ЭЭГ у больных АГ с КН через 3 мес. применения различных режимов дополнительной церебропротективной терапии.
5. Разработать алгоритм выявления больных АГ с КН, требующих назначения дополнительной церебропротекции.

Научная новизна исследования

- Впервые у больных АГ с КН установлены особенности ЭЭГ при ее качественном и количественном анализе по сравнению с больными АГ без КН и контрольной группой лиц без сердечно-сосудистой и неврологической патологии.

- Впервые на основании анализа частоты и мощности основного альфа-ритма, мощности медленно-волновых ритмов, суммарной биоэлектрической активности, спектрального анализа ритмов ЭЭГ по всем отведениям у больных АГ с КН определены наиболее информативные ЭЭГ-показатели, коррелирующие с наличием когнитивной дисфункции.
- Впервые на основании динамического мониторинга ЭЭГ проведена оценка эффективности дополнительной церебропротективной терапии у больных АГ с КН и определены ее наиболее эффективные режимы.

Теоретическая значимость работы

Полученные результаты расширяют представление о качественных и количественных особенностях ЭЭГ при различных патологических процессах в головном мозге, в частности, при АГ и АГ с когнитивной дисфункцией.

Установлено, что для АГ и АГ с КН характерно разной степени выраженности нарушение соотношения ритмов в пользу превалирования медленноволновой активности и снижение мощности и индекса представленности основного альфа-ритма. Локализация данных изменений в лобных отделах теоретически может объяснять механизм возникновения КН как проявление функционального разобщения корковых и подкорковых структур в лобных отделах головного мозга.

Практическая значимость исследования

Установлено, что количественный (математический) анализ ЭЭГ позволяет объективизировать КН у больных АГ.

Определен спектр ЭЭГ-показателей, наиболее тесно связанных с наличием когнитивной дисфункции.

Продемонстрированы возможности коррекции КН при использовании различных режимов дополнительной церебропротективной терапии.

Продемонстрирована возможность контроля эффективности церебропротективной терапии при сравнительном анализе основных количественных показателей ЭЭГ исходно и в процессе лечения.

Предложен алгоритм ведения больных АГ с КН, который может быть использован для своевременного выявления и коррекции КН в рутинной клинической практике с целью профилактики усугубления КН и развития деменции.

Методология и методы исследования

Всего в исследование включено 192 человека, из них с диагнозом АГ было 144 пациента, остальные 44 человека составляли контрольную группу лиц без сердечно-сосудистой и неврологической патологии. Все пациенты с АГ были разделены на две группы: 1-ю группу составили больные с АГ без КН (44 чел), 2-ю группу – больные с АГ с КН (99 чел). Пациенты 2-й группы, которым требовалась коррекция КН, были разделены на три подгруппы, в зависимости от режима дополнительной церебропротективной терапии.

Помимо стандартного объема клинико-диагностического исследования, всем исследуемым было проведено электроэнцефалографическое исследование с качественным (визуальным) и количественным анализом параметров ЭЭГ. Через 3 месяца применения дополнительной церебропротективной терапии в 3-х подгруппах больных АГ с КН была оценена динамика параметров ЭЭГ.

Положения, выносимые на защиту

1. ЭЭГ больных АГ с КН характеризуется рядом особенностей, которые отличают ее от ЭЭГ больных АГ без КН и лиц контрольной группы без сердечно-сосудистой и неврологической патологии, что позволяет установить количественные ЭЭГ-корреляты, свойственные когнитивной дисфункции, объективизировав таким образом ее наличие. По результатам исследования одним

из наиболее информативных параметров ЭЭГ, рекомендованных для использования в клинической практике, является показатель средней относительной мощности тета+дельта ритмов в лобных отделах к мощности основной ритмики в передних отделах.

2. Несмотря на прием антигипертензивных препаратов, обладающих церебропротективными свойствами, определенной группе больных требуется дополнительная церебропротективная терапия, возможными режимами которой является использование вазоактивных, нейротропных препаратов или их комбинации. Все режимы дополнительной церебропротективной терапии обеспечили положительную ЭЭГ-динамику на фоне субъективного улучшения когнитивных функций у больных АГ с КН, подтверждаемого и данными тестирования.

3. Сравнительный анализ выраженности положительной динамики ЭЭГ позволил установить два оптимальных режима дополнительной церебропротекции с использованием нейротропного препарата или его комбинации с вазоактивным препаратом.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов исследования основана на современной статистической обработке полученных данных и включении в исследование достаточного количества лиц.

Результаты диссертации были доложены и обсуждены на научных форумах различного уровня:

1. Николаенко М.В., Кижеватова Е.А. Доклад «Применение ЭЭГ для выявления когнитивных нарушений на ранней стадии у больных артериальной гипертензией»; конгресс «Кардиостим», Санкт-Петербург, 27-29 февраля 2020 г.

2. Дроботя Н.В., Николаенко М.В., Калтыкова В.В., Гусейнова Э.Ш. Доклад «Коррекция когнитивных нарушений у больных артериальной

гипертензией: фокус на церебропротекцию»; X Юбилейный международный форум кардиологов и терапевтов, Москва, 23-25 марта 2021 г.

3. Николаенко М.В., Кижеватова Е.А., Дроботя Н.В., Гусейнова Э.Ш. Доклад «Использование математических подходов к анализу ЭЭГ для объективизации эффективности церебропротективной терапии у больных артериальной гипертензией с когнитивными нарушениями»; XII Международный форум кардиологов и терапевтов, Москва, 21-23 марта 2023 г.

4. Николаенко М.В., Дроботя Н.В. Доклад «Когнитивная дисфункция у больных артериальной гипертензией: когда и кому нужна дополнительная церебропротекция»; Всероссийский форум врачей общей практики семейных врачей. Симпозиум «Профилактика и лечение заболеваний сердечно-сосудистой системы в общей врачебной практике», 19-20 октября 2023 г.

Личный вклад автора

Автором лично проведено нейропсихологическое тестирование всех пациентов с определением степени тяжести КН. Автором лично проведены электроэнцефалографическое обследование лиц, включенных в исследование исходно (больные АГ, АГ с КН и представители контрольной группы) и через 3 мес. церебропротективной терапии (больные АГ с КН) с использованием качественного (визуальный) и количественного анализа ЭЭГ.

Полученные результаты проанализированы, интерпретированы, обобщены и сопоставлены с данными литературы.

Написана диссертационная работа, сформулированы выводы, предложен алгоритм диагностики, пользуясь которым возможно на амбулаторном этапе выявлять необходимость дополнительной церебропротекции у больных АГ с КН, который лег в основу Патента №2777249 Российская Федерация, МПК А61В5/369 (2021-01-01), А61В5/372 (2021-01-01). № 2021126327: заявл. 06.09.2021: опубл. 01.08.2022 / Николаенко М. В., Кижеватова Е. А., Дроботя Н. В. 13 с.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, из них 2 статьи в рецензируемых изданиях перечня ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы результаты диссертационных исследований, получен 1 патент РФ на изобретение.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 193 страницах текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 137 отечественных и 93 иностранных источника. Работа иллюстрирована 19 таблицами, 47 рисунками и 1 схемой.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Современные представления об этиологии цереброваскулярных расстройств и их осложнений при артериальной гипертензии

Под термином АГ понимают синдром повышения систолического АД (САД) ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолического АД (ДАД) ≥ 90 мм рт. ст. Термин «гипертоническая болезнь», предложенный Г. Ф. Лангом в 1948 г., соответствует терминам «эссенциальная гипертензия» и «артериальная гипертензия», используемым за рубежом [125]. Гипертоническая болезнь (ГБ) – это хронически протекающее заболевание, основным проявлением которого является повышение АД, не связанное с выявлением явных причин, приводящих к развитию вторичных форм АГ (так называемая симптоматическая АГ) [51]. ГБ преобладает среди всех форм АГ, ежегодно регистрируется более 9000000 случаев ГБ, более 600000 человек умирает в год с этим диагнозом [6]. АГ является на сегодняшний день пандемией, поражающей жителей как развитых, так и развивающихся стран. Частота АГ находится в диапазоне 30–45% общей популяции с резким возрастанием по мере старения. При этом эпидемиологические исследования свидетельствуют, что АГ страдают 70% пожилых людей и 32% в возрастной группе 40–59 лет [184]. В среднем возрасте частота АГ также довольно высока [84]. Так, по итогам анализа данных 123 кросссекционных исследований, проведенных в 12 странах (526336 участников в возрасте 40–79 лет), распространенность АГ в возрастной группе 40–59 лет достигала 52% среди женщин и 59% у мужчин [186]. В нашей стране распространенность АГ также находится на высоком уровне. В российской популяции среди мужчин в возрасте 25–65 лет распространенность АГ несколько выше (в некоторых регионах она достигает 47%), тогда как среди женщин распространенность АГ – около 40% [17]. Ряд исследователей связывают «омоложение» АГ с ранним началом ведения нездорового образа жизни, включающего курение и употребление алкоголя, гиподинамию, эмоциональную лабильность, стресс на работе, нарушение

культуры питания. Важную роль играет такой немодифицируемый фактор риска, как отягощенный по АГ семейный анамнез [62]. К 2025 году прогнозируется увеличение количества пациентов с АГ на 15–20%, оно составит около 1,5 миллиардов человек в мире [167].

АГ является ведущим фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), таких как инфаркт миокарда, мозговой инсульт, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, а также цереброваскулярных заболеваний: хронической ишемии головного мозга, гипертонической энцефалопатии, ишемического или геморрагического инсульта, транзиторной ишемической атаки [131]. Развитию осложнений предшествует бессимптомное поражение соответствующих органов-мишеней – это те органы и системы органов, которые избирательно поражаются при АГ, вследствие комплекса негативного воздействия повышенного АД. Такими органами-мишенями при АГ являются головной мозг, а также сердце, почки, сосуды [66].

В клинических рекомендациях «Артериальная гипертензия у взрослых» 2020 года [51] отмечается необходимость проведения базового скрининга на наличие поражения органов – мишеней всем пациентам с АГ. Расширенное обследование рекомендовано в том случае, когда выявление поражения органов – мишеней повлияет на выбор терапевтической тактики [148].

Для выявления поражения сердца всем пациентам целесообразно проводить регистрацию электрокардиограммы (ЭКГ) с расчетом индексов гипертрофии левого желудочка и эхокардиографическое исследование с определением индекса массы миокарда левого желудочка. Для выявления поражения почек у пациентов оценивают протеинурию/альбуминурию, концентрационную функцию и мочевой осадок; при расширенном обследовании выполняется УЗИ почек и доплерография почечных артерий. Для выявления поражения сосудов рекомендовано выполнение фундоскопии, проведение расчета пульсового давления у пожилых пациентов, оценка лодыжечно-плечевого индекса, скорости пульсовой волны и обследование для выявления атеросклеротических бляшек в брахиоцефальных, почечных и подвздошно-бедренных сосудах. Наибольшая

польза от детальной оценки поражения органов-мишеней может наблюдаться у пациентов среднего возраста, у молодых пациентов с АГ 1-й степени, пациентов с высоким нормальным АД [3]. Таким образом, обязательно необходимо оценивать бессимптомное поражение органов-мишеней, которое может увеличить степень риска ССО.

За последние несколько десятков лет появились убедительные данные, свидетельствующие о том, что головной мозг считается одним из самых чувствительных органов-мишеней при АГ, что увеличивает риск высокой частоты манифестации связанных с ним заболеваний – сосудистой деменции и болезни Альцгеймера (БА) [82]. Субклинические поражения головного мозга отмечены у 44% больных АГ, что примерно в 2 раза превышает распространенность поражения почек у больных АГ [168]. Однако, в рекомендациях по диагностике и лечению АГ в Согласительном документе европейского общества по АГ лишь в 2009 г. впервые указано на необходимость выявления субклинических поражений головного мозга [178]. В Российской Федерации в 2020 году в клинических рекомендациях «Артериальная гипертензия у взрослых» появилось указание на возможность расширения объема диагностических исследований по решению врача в зависимости от клинической ситуации и состояния пациента [51].

В настоящее время тактику и стратегию ведения больных АГ определяют европейские рекомендации 2023 г. и национальные рекомендации 2020 г. Так, для пациентов пожилого возраста с анамнезом, позволяющим предположить ранний когнитивный дефицит, рекомендована оценка когнитивной функции с использованием теста MMSE (Mini Mental State Examination) [149]. При этом следует учитывать, что в настоящее время отсутствуют диагностические критерии оценки состояния головного мозга на ранних этапах заболевания, которые могли бы быть использованы при коррекции КН у больных АГ, поэтому в клинической практике врач, как правило, констатирует поражение головного мозга лишь на этапе выраженных КН, в том числе с развитием деменции, когда имеется морфологический субстрат его поражения.

В XXI веке фиксируется глобальная распространенность деменции, которая уже достигла уровня 47 млн человек; при этом прогнозируется, что к 2050 г. этот показатель увеличится почти в три раза и составит приблизительно 131 млн человек [194]. Целый ряд исследований доказывают, что через два-три десятилетия увеличится риск развития АГ в более молодых возрастных группах [146, 214, 220], что предопределяет еще более выраженное прогрессирование когнитивной дисфункции с возрастом [155, 150]. Известно, что повышение АД всего на 10 мм рт. ст. увеличивает риск развития сосудистых КН на 40%, особенно у пациентов более старшего возраста [109]. Эти данные свидетельствуют о том, что оценивать состояние головного мозга у пациента с АГ предоставляется целесообразным, не дожидаясь развития деменции и других сердечно-сосудистых катастроф.

1.2. Влияние артериальной гипертензии на функции головного мозга и патогенез когнитивных нарушений

Когнитивными (познавательными) функциями называются наиболее сложные функции головного мозга, с помощью которых осуществляется процесс рационального познания мира и обеспечивается целенаправленное взаимодействие с ним: восприятие информации; обработка и анализ информации; запоминание и хранение; обмен информацией и построение и осуществление программы действий [101]. Основными компонентами процесса познания считается память (запоминание и хранение информации), гнозис (восприятие информации), исполнительные (обработку и анализ информации) и экспрессивные (речь и праксис) функции. О нарушениях когнитивных функций можно говорить в случае ухудшения познавательных способностей по сравнению с индивидуальной нормой или исходным уровнем [120]. Экспертами Mayo Clinic был предложен термин «Mild Cognitive Impairment» (MCI) – «умеренные когнитивные расстройства» (УКР), который в настоящее время включен в МКБ-10 (F06.7), а также были разработаны диагностические критерии данного

синдрома [54]. В соответствии с рекомендациями МКБ-10, УКР (F06.7) – состояние, когда при наличии снижения памяти диагностируют трудности обучения, снижение способности концентрироваться на выполнении какой-либо задачи на длительное время, выраженную психическую утомляемость при попытке решить умственную задачу. При этом ни один из перечисленных симптомов не является настолько выраженным, чтобы можно было диагностировать деменцию. Последующее изучение позволило выделить две стадии доумеренного когнитивного снижения, которые предшествуют УКР. Это «субъективное когнитивное снижение» и более выраженное «легкое когнитивное снижение».

В настоящее время общепризнано, что на познавательную способность оказывает влияние не столько возраст, сколько наличие у человека сопутствующих заболеваний. Исследовательская группа I. Skoog по результатам 15-летнего наблюдения за пациентами старше 70 лет в 2005 году одной из первых сообщила о результатах влияния повышенного АД на когнитивную деятельность лиц пожилого возраста [215, 216]. Они установили, что у больных с исходно высоким уровнем АД в старческом возрасте сосудистая деменция возникала чаще, чем у лиц с более низким АД [120]. Относительно влияния АГ на когнитивные функции были опубликованы результаты целого ряда исследований, доказавших, что наличие АГ в будущем связано с ухудшением когнитивных функций. Такими исследованиями являются, в частности, исследования ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) и NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) [145, 188]. Было установлено, что пациенты с диагнозом АГ имели с возрастом более низкие показатели при оценке специфических когнитивных доменов (тесты на скорость обработки информации и беглость речи) по сравнению с пациентами без АГ.

S. Shang с соавт. (2016) также выявили связь между уровнем АД и наличием КН в зависимости от возраста пациентов. Был сделан вывод, что конкретные стратегии управления уровнем АД для различных возрастных групп могут иметь решающее значение для поддержания когнитивных функций [210]. В

исследовании S.T. de Menezes с соавт. (2021) было доказано, что пациенты в возрасте ≥ 55 лет с худшими показателями когнитивных функций и с нарушением памяти имели в анамнезе АГ [220]. Одновременно А. Shebabисоавт. (2011) обнаружили, что пациенты молодого и среднего возраста с АГ первой степени хуже выполняли тесты на скорость реакции по сравнению с лицами без АГ [212].

В Российской Федерации в 2016-2017 гг. было проведено крупномасштабное клинико-эпидемиологическое исследование КОМЕТА, которым было охвачено 2775 пациентов в возрасте от 55 до 96 лет (средний возраст $66,7 \pm 7,9$ лет). Из них у 60,8% ($n=1687$) была диагностирована АГ, у 36,6% ($n=1015$) – сочетание АГ и ИБС. По результатам тестирования у 30% участников исследования имелось снижение когнитивных функций (≤ 3 баллов по тесту рисования часов), вне зависимости от гендерных различий [98].

Принято считать, что основную роль в формировании КН при АГ играет цереброваскулярная недостаточность. В результате ее наличия формируется неспецифическая артериопатия, которая характеризуется гипертрофией, дисфункцией эндотелия, увеличением периваскулярных пространств и повышенной проницаемостью сосудистой стенки, что, в свою очередь, приводит к микрокровоизлияниям, подкорковым лакунарным инфарктам и диффузному поражению белого вещества – лейкоареозу [109]. В 1987 г. Владимир Хачинский (канадский клинический нейробиолог и исследователь) предложил понятие лейкоареоз (от греческого *leuko* – белый и *araios* – разрежение), для того чтобы дать определение нарушениям в белом веществе головного мозга на снимках КТ и МРТ исследований [14]. Поскольку при АГ поражаются как крупные, так и мелкие сосуды, малые перфорирующие артерии и артериолы в подкорковом и перивентрикулярном белом веществе головного мозга наиболее подвержены изменениям при хроническом повышении АД. В артериях малого калибра постепенно развиваются дегенеративные изменения сосудистой стенки: липогиалиноз и фибриноидный некроз, а из-за недостаточного количества анастомозов и коллатералей их дисфункция и/или окклюзия приводит к повреждению белого вещества головного мозга [88].

Поражение крупных церебральных артерий может привести к локальным окклюзиям артерий и развитию ишемического инсульта вследствие локального ремоделирования и увеличения жесткости сосудистой стенки [161]. В свою очередь, увеличение жесткости сосудистой стенки в крупных артериях может само по себе приводить к повышению уровня АД [165] и замедлению церебрального кровотока [164], что увеличивает негативное влияние повышенного уровня АД на мелкие церебральные артерии [208]. В исследовании Остроумовой Т.М. с соавт. (2020) установлено, что у больных АГ церебральный кровоток в кортикальной пластинке лобных долей головного мозга статистически значимо ($p < 0,001$) ниже, чем у здоровых добровольцев.

Кроме того, АГ, вызывая дисфункцию эндотелия, способствует формированию атеросклероза и нарушению гематоэнцефалического барьера [30]. При проникновении иммунных клеток в центральную нервную систему постепенно развивается нейрональная дисфункция, нейровоспаление и нейродегенеративный процесс. У некоторых больных при АГ отмечается повышенное отложение амилоида в тканях мозга, связанное с аллелем ApoE4, поскольку пациенты с АГ и аллелем риска накапливают значительно больше β -амилоида, чем нормотензивные носители [109]. Отложение амилоида способствует развитию дегенеративного процесса, характерного для болезни Альцгеймера, и, как следствие, также ведет к развитию КН [57].

У пациентов с АГ отмечается расширение периваскулярных пространств, что может обуславливать нарушение элиминации потенциально токсических продуктов метаболизма [121]. Также одним из звеньев патогенеза КН является возникающее несоответствие между потребностями нервных клеток в энергии и сниженным кровотоком [183].

Таким образом, АГ в целом оказывает выраженное влияние на функционирование цереброваскулярной системы, негативно воздействует на основные факторы регуляции мозгового кровообращения [83].

1.3. Клинические проявления когнитивных нарушений у больных с артериальной гипертензией и их диагностика

В современных условиях значимость последствий когнитивных расстройств для жизни человечества трудно переоценить. В России, по данным эпидемиологического исследования ПРОМЕТЕЙ, проведенного в 2004–2005 гг., распространенность КН среди 3210 амбулаторных неврологических пациентов из 33 городов 30 регионов России составляла 73% (субклинические когнитивные нарушения – 14%, легкие когнитивные нарушения и умеренные когнитивные нарушения – 44%, деменция – 25%) [110]. Сложности диагностики на ранних, обратимых этапах заболевания, отсутствие адекватной информированности населения, стигматизирующее влияние диагноза деменции, составляют ядро этой социальной проблемы [20]. Клиническая манифестация КН происходит, как правило, в течение десяти – двадцати лет после начала у больных АГ патологических процессов в головном мозге [174]. При этом отсутствие «информаторов» (родственников) при сборе анамнеза, низкая комплаентность части больных, проблема «одиноких стариков», неверно трактуемое понятие о «возрастной норме» – все это способствуют усугублению КН с высокой вероятностью последующего развития деменции. В настоящее время деменция рассматривается как двусторонняя проблема страданий пациента и его семьи, которая вынуждена осуществлять уход за пациентом при потере им социальных и бытовых навыков, в связи с чем очень важно своевременное выявление и лечение больных с додементными КН при АГ [35].

Более полувека назад Г .А. Максудовым и В. М. Коганом был введен термин «дисциркуляторная энцефалопатия» (ДЭП) [цит. по: 58], отражающий поражение головного мозга преимущественно сосудистого генеза с развитием КН, который до сих пор часто используется неврологами. Под ДЭП понимается особая хроническая прогрессирующая форма цереброваскулярной патологии, связанная с многоочаговым или диффузным поражением головного мозга и проявляющаяся в виде ряда неврологических и нейропсихологических

расстройств [60]. Однако, в современной классификации МКБ-10 данная нозология отсутствует. В определенной степени в МКБ десятого пересмотра ей соответствует хроническая ишемия мозга (ХИМ) под рубрикой I67.8 [107]. Ключевым критерием постановки диагноза ХИМ является наличие признаков сосудистых КН, без которых диагноз является весьма сомнительным [134].

Наиболее частые клинические проявления ХИМ – это сосудистые КН. Сосудистые КН у больных АГ проявляются ухудшением памяти и внимания, снижением инициативы, активности и мотивации [79]. Также возможны их сочетания с некогнитивными нервно-психическими расстройствами (эмоционально-аффективными, поведенческими, психотическими), например, в виде возбуждения и агрессивности, эмоциональной лабильности [189].

Нарушения памяти проявляются главным образом при обучении: у больных могут быть затруднения, связанные с запоминанием слов, визуальной информации, приобретением новых двигательных навыков [203]. Страдает произвольное и непроизвольное запоминание, хотя семантическая память (память на значения) при сосудистых КН остается сохранной. Одними из наиболее характерных и ранних симптомов сосудистых КН являются нарушения концентрации внимания и трудности поддержания интеллектуальной активности в течение необходимого времени [20]. Пациентам сложно анализировать информацию, выделять главное и второстепенное, строить алгоритм действия и планировать свою деятельность. При этом они не могут долго сосредотачиваться, жалуются на общую слабость и повышенную утомляемость, иногда «неясность и тяжесть в голове». На более поздних стадиях снижается способность к абстрактному мышлению и формулированию суждений. Крайне редко отмечается нарушение ориентировки в пространстве [16]. Очаговые нарушения высших корковых функций (афазии, аграфии, алексии, апраксии, акалькулии), как правило, не развиваются, что типично для когнитивных расстройств подкоркового типа. Появление такой грубой симптоматики сопровождает деменцию тяжелой степени [21].

Эмоциональные нарушения часто имеют место у больных с АГ, являясь

своеобразным "связующим звеном" между АГ и КН [85]. Часто у пациентов старше 70-ти лет с КН той или иной степени выраженности обнаруживается клинически выраженная депрессия [29]. Среди пациентов с АГ среднего возраста тревожные или депрессивные расстройства выявлены в 32% случаев [163]. Патогенетические механизмы, объединяющие АГ и тревожные нарушения, достаточно сложны и многообразны. В их происхождении важная роль отводится повышению уровня ангиотензина II [206], гиперактивации симпатической нервной системы и стимуляции вазовагального рефлекса [141], а также измененной активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [170]. Признается также, что сниженная перфузия мозга, которая имеет место при АГ, является фактором риска развития как тревожных нарушений, так и когнитивных расстройств [180]. Кроме того, нельзя исключать синергичного воздействия тревоги и церебральной гипоперфузии на когнитивные функции [138].

Согласно разработанной концепции сосудистых КН, объединяющей все варианты интеллектуальных нарушений при цереброваскулярной патологии [40, 137], сосудистые КН при ССЗ и, в частности, при АГ в своем развитии проходят следующие этапы: 1) ССЗ без поражения головного мозга (примерно 1 год от момента возникновения ССЗ); 2) клинически бессимптомные сосудистые поражения головного мозга (первые 2–5 лет от начала ССЗ); 3) легкие сосудистые КН (примерно 5–8 лет от начала ССЗ); 4) умеренные сосудистые КН (от 8 до 10 лет от начала ССЗ); 5) сосудистая деменция (может развиваться сразу после первого инсульта или примерно через 10–15 лет от начала ССЗ) [133].

Первоначально додементное когнитивное снижение обозначалось как УКР или умеренное когнитивное снижение – (англ. Mildcognitiveimpairment) [42]. Постепенное накопление знаний по этой проблеме позволило российским исследователям выделить две стадии доумеренного когнитивного снижения: стадию субъективного когнитивного снижения и стадию легкого когнитивного снижения [52]. В этом отличие в подходах российских специалистов и зарубежных коллег, которые любое доумеренное когнитивное снижение

обозначают как «субъективное когнитивное снижение» (англ. subjective cognitive decline) [181].

Выделенное российскими исследователями легкое когнитивное снижение определяется как состояние, характеризующееся снижением когнитивных функций, которое находит отражение в жалобах пациента и проявляется клинически при выполнении чувствительных нейропсихологических тестов (показатели скрининговых шкал у таких пациентов нормальные) [135]. На этой стадии когнитивное снижение значимо не затрудняет обычную профессиональную и социальную деятельность.

Разработаны следующие критерии легкого когнитивного снижения:

- снижение когнитивных способностей по сравнению со средним возрастным и образовательным уровнем, которое может иметь отражение в жалобах пациента или не осознаваться субъективно;
- отсутствие изменений интегральных показателей когнитивных функций по данным общих скрининговых шкал, например, краткой шкалы оценки психического статуса;
- отсутствие объективных нарушений или трудностей повседневного функционирования; выявление при расширенном нейропсихологическом исследовании легких изменений по ряду тестов, не выходящих за пределы различий более чем на 1,5 сигмы (среднеквадратичного отклонения), по сравнению с нормальными показателями [61].

Субъективное когнитивное снижение было описано как возможный этап, предшествующий легкому, умеренному когнитивному снижению и деменции, который рассматривается в континууме деменции. Субъективное когнитивное снижение выставляется при наличии жалоб пациентов на ухудшение памяти или других когнитивных функций, при этом нейропсихологическое исследование не выявляет отклонений от среднестатистической нормы [52]. Больные могут высказывать жалобы на повышенную забывчивость, снижение концентрации внимания, повышенную утомляемость при умственной работе, иногда на трудности подбора нужного слова при разговоре. Указанные жалобы

представляют собой серьезную проблему для пациентов и служат поводом для обращения к врачу, несмотря на то что они при этом полностью сохраняют независимость в повседневной жизни.

Максимально раннее выявление симптомов КН, зачастую неспецифичных, представляет собой важную диагностическую проблему для пациентов с АГ, поскольку, как неоднократно отмечалось выше, «недооцененные» врачом КН в силу неадекватной перфузии головного мозга у данной категории больных, могут достаточно быстро трансформироваться в сосудистую деменцию. Так как когнитивный дефицит долго может оставаться незамеченным, врачам необходимо иметь определенную настороженность в этом отношении и целенаправленно проводить расспрос и/или нейропсихологическое тестирование [65]. При этом его проведение весьма целесообразно у впервые обратившихся пациентов с ССЗ, особенно у лиц среднего или пожилого возраста, при наличии:

- активных жалоб пациента на снижение памяти, рассеянность или трудности с концентрацией внимания;
- свидетельств родственников о снижении когнитивных функций у пациента за последнее время;
- сложностей с самостоятельным и полным изложением пациентом своего анамнеза или с правильным выполнением рекомендаций врача;
- симптома “поворачивающейся головы”, когда в ответ на вопрос врача пациент поворачивает голову к сопровождающему его родственнику и “переадресовывает” вопрос ему [132].

Рекомендуется проводить сбор жалоб и анамнестических сведений не только у самих пациентов с симптомами КН, но и у их родственников с целью объективизации получаемой информации [158].

Современная диагностика КН требует, чтобы жалобы пациента были обязательно подкреплены данными нейропсихологического обследования. Для проведения нейропсихологического тестирования следует использовать методики, направленные на оценку памяти, управляющих и других когнитивных функций, которые имеют возрастные нормативы [28]. По мнению Lezak M. (1982)

управляющие функции – это способности, которые позволяют успешно осуществлять самостоятельные, целенаправленные, самообеспечивающие формы поведения. Автор рассматривает четыре основных компонента управляющих когнитивных функций: 1) волевое стремление; 2) планирование; 3) целенаправленное поведение; 4) эффективное выполнение [172].

В настоящее время для проведения скрининга КН рекомендуется простая шкала Мини-Ког, поскольку этот тест адекватен и не занимает много времени. В национальных клинических рекомендациях по АГ 2020 г предлагается проводить оценку когнитивной функции с использованием теста MMSE (Mini Mental State Examination) для пожилых пациентов с анамнезом, позволяющим предположить ранний когнитивный дефицит. Однако, эти распространенные скрининговые шкалы для оценки когнитивных функций, могут быть недостаточно чувствительны на стадии недементных КН. Более информативной является Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCa-тест), с помощью которой можно диагностировать умеренные и легкие когнитивные нарушения [38]. Для диагностики легких когнитивных нарушений также рекомендуется использовать стандартные нейропсихологические тесты на отдельные когнитивные функции (память, внимание, речь, праксис и др.) [44]. Следует отметить, что в настоящее время не существует «золотого стандарта» для оценки субъективного когнитивного снижения [181]. У специалистов нет рекомендаций по использованию конкретных методов или опросников для диагностики субъективного когнитивного снижения. Нередко в подобного рода исследованиях субъективное ухудшение памяти определяется на основании положительного или отрицательного ответа пациента на один вопрос: «есть ли у Вас проблемы с памятью?» (наиболее частый вариант) [52], поэтому ряд авторов обоснованно критиковал этот метод за его неспецифичность [217].

Тем не менее, невозможно оценить степень тяжести КН, основываясь только на результатах нейропсихологических тестов. Важный фактор – это критерий самостоятельности пациента в повседневной жизни, наличие или отсутствие социальной, бытовой и профессиональной дезадаптации. При этом

желательно при опросе пациентов и его родственников уточнять объем повседневных дел, которые пациент способен выполнить без посторонней помощи, способность им усваивать новое, наличие потребности в посторонней помощи и эффективность вспомогательных приемов, направленных на уменьшение когнитивного дефекта, а также выявлять наличие сопутствующих некогнитивных нейропсихиатрических симптомов [154]. При умеренных КН пациент может испытывать незначительные затруднения в некоторых сферах по сравнению с прошлым опытом, хотя эти затруднения не ограничивают его независимость. Легкие и субъективные когнитивные нарушения не влияют на самостоятельность пациента и не вызывают дезадаптации. При наличии выраженных затруднений хотя бы в одной из перечисленных сфер должен быть поставлен диагноз деменции.

При сборе анамнеза важно уделять внимание оценке сопутствующих заболеваний, способных оказывать влияние на возникновение и динамику КН, уточнять семейный анамнез и анамнез жизни пациента, включая уровень образования, род профессиональной деятельности, наличие вредных привычек [100]. Жалобы на снижение памяти и отклонения при выполнении нейропсихологических тестов могут быть вызваны психическими расстройствами, например, депрессией. В этой связи ведение пациента с когнитивной дисфункцией требует исключения депрессии, например с помощью гериатрической шкалы депрессии – опросника, состоящего из 15 вопросов или с помощью Госпитальной шкалы тревоги и депрессии [59]. Необходимо также при КН уточнить перечень лекарственных препаратов, принимаемых пациентом, с целью выявления препаратов, потенциально негативно влияющих на выраженность КН и полипрагмазии [53].

При обследовании необходимо дифференцировать начальные этапы нейродегенеративных заболеваний (кортикобазальная дегенерация, первично прогрессирующая афазия) и очаговые проявления органического поражения мозга другой этиологии, как причину возникновения легких или умеренных когнитивных нарушений [71]. Следует отметить, что в пользу ишемического,

цереброваскулярного происхождения умеренных когнитивных нарушений свидетельствуют следующие признаки: помощь семантических подсказок при отсроченном воспроизведении слов (тест на память), способность копировать часы при невозможности самостоятельного выполнения теста рисования часов, преимущественное снижение фонетической речевой активности, упрощение мышления, снижение внимания, ухудшение выполнения тестов из «батареи лобной дисфункции», ухудшение регуляторных функций, наличие персевераций. В пользу же дегенеративной природы умеренных когнитивных нарушений свидетельствует неэффективность подсказок, снижение речевой активности в отношении семантически опосредованных ассоциаций, наличие акалькулии, агнозии, апраксии, афазии различных видов, свидетельствующих о вовлечении в процесс задних отделов коры головного мозга [11].

Вместе с тем очевидно, что шкалы и опросники, ответы родственников обладают определенной долей субъективности, и их оценка зависит от квалификации специалиста. Обязательным в диагностике КН является проведение нейровизуализации, предпочтительно магнитно-резонансной томографии (МРТ), для верификации органического поражения головного мозга. Гиперинтенсивные изменения белого вещества считают наиболее типичными проявлениями поражения головного мозга при АГ [175]. При их наличии у больных АГ повышен риск развития инсульта, КН, деменции [226].

В то же время использование данного метода в реальной клинической практике ограничено, поскольку он требует наличия в медицинской организации дорогостоящего оборудования и специалиста высокой квалификации. Кроме того, оценивать динамику лечения по данным компьютерной или магнитно-резонансной томографии (КТ или МРТ) весьма затруднительно, поскольку макроструктурные изменения развиваются в течение длительного времени, и обнаруженные признаки сосудистого поражения не всегда соотносятся с выраженностью и особенностями клинической картины [134]. Также установлено, что статистически значимое снижение церебрального кровотока у пациентов с АГ

выявляется даже в отсутствие гиперинтенсивного изменения белого вещества головного мозга [86].

Таким образом, на ранних обратимых этапах заболевания диагностика с помощью скрининговых и чувствительных нейрофизиологических шкал не всегда дает полное представление о наличии когнитивной дисфункции при АГ, а использование методов нейровизуализации пациентами чаще всего ограничено.

1.4. ЭЭГ-диагностика как способ оценки когнитивных функций и эффективности их коррекции у больных артериальной гипертензией

Очевидно, что для полноты диагностики и оценки лечения пациентов с КН при АГ целесообразно проведение не только нейропсихологического тестирования и нейровизуализации, но и других нейрофизиологических методик, одной из которых может явиться электроэнцефалография (ЭЭГ). ЭЭГ – высокоинформативный нейрофизиологический метод диагностики состояния нервной системы, основанный на регистрации биоэлектрических потенциалов коры головного мозга в процессе его жизнедеятельности [104]. В отличие от МРТ, данный метод уже в течение нескольких десятилетий широко используется в клинической практике. В то же время следует подчеркнуть, что большинство специалистов используют, как правило, качественный подход к анализу ЭЭГ, что создает определенные проблемы в плане диагностической объективизации выявленных нарушений, которые требуют количественных эквивалентов.

Согласно общепринятым рекомендациям Американского общества клинической нейрофизиологии и Российской противоэпилептической лиги ЭЭГ проводится в состоянии пассивного бодрствования в течение 30 минут (в расслабленном состоянии с закрытыми глазами), с проведением стандартных провокационных проб (открыть-закрыть глаза, фотостимуляции, гипервентиляции) [102]. Многоканальная компьютерная ЭЭГ используется при различных патологических состояниях, в том числе при КН [47, 202].

Данные результатов многочисленных исследований А. Г. Полуниной с соавт. (2012) свидетельствуют о том, что биоэлектрическая активность мозга является производным продуктом корковых процессов, в которых находит отражение когнитивная активность. Среднечастотные показатели биоэлектрической активности в состоянии покоя демонстрируют сильные корреляции с показателями интеллекта, поэтому стандартная ЭЭГ является перспективным методом оценки когнитивных функций у здоровых людей и пациентов с заболеваниями головного мозга [100]. Показатели количественной ЭЭГ не только дают возможность изучить нейрофизиологические механизмы деятельности головного мозга, но и могут служить перспективными диагностическими маркерами когнитивных расстройств [116].

Ранее для визуальной оценки целостного паттерна ЭЭГ в России достаточно широко пользовались классификацией Е. А. Жирмунской (1984 г.) и В. С. Лосева (1994 г.), разделивших все встречающиеся варианты ЭЭГ на пять типов. В основе деления лежал принцип преобладания определенных частот основного ритма, его выраженность, амплитуда и локализация [1]:

Тип I – организованный. Основной компонент ЭЭГ – альфа-ритм, характеризующийся высокой степенью регулярности, хорошо модулированный, имеет хороший или слабо измененный амплитудный градиент по областям мозга. Относится к норме или допустимым вариантам ЭЭГ.

Тип II – гиперсинхронный (моноритмичный). Отличается чрезмерно высокой регулярностью колебаний, нарушением зональных различий. Возможны варианты усиления синхронизации: с усилением колебаний альфа-диапазона; с исчезновением альфа-ритма и заменой его на бета-активность низкой частоты или тета-активность. При малой и средней амплитуде биопотенциалов изменения ЭЭГ могут быть оценены как легко или умеренно нарушенные, а при большой амплитуде (от 70–80 мкВ и более) – как значительно нарушенные.

Тип III – десинхронный, характеризуется почти полным отсутствием или резким ослаблением альфа-активности, с увеличением числа бета-колебаний или без такового, а также наличием небольшого количества медленных волн. Общий

амплитудный уровень невысокий, иногда низкий или очень низкий (до 15 мкВ). В зависимости от амплитуды изменения ЭЭГ оцениваются как легко или умеренно нарушенные.

Тип IV – дезорганизованный (с преобладанием альфа-активности). Альфа-активность недостаточно регулярная или совсем нерегулярная по частоте, имеет достаточно высокую амплитуду, может доминировать во всех областях мозга. Бета-активность нередко усилена, часто представлена колебаниями низкой частоты увеличенной амплитуды. Наряду с этим могут регистрироваться тета- и дельта-волны, имеющие довольно высокую амплитуду. В зависимости от степени дезорганизации альфа-активности и степени выраженности патологических компонентов, изменения оцениваются как умеренно или значительно нарушенные.

Тип V – дезорганизованный (с преобладанием тета- и дельта-активности). Альфа-активность выражена плохо. Биопотенциалы альфа-, бета-, тета- и дельта-частотных диапазонов регистрируются без четкой последовательности; наблюдается бездоминантный характер кривой. Амплитудный уровень средний или высокий. ЭЭГ этой группы оцениваются как очень грубо нарушенные [36].

Установлено, что в соответствии с типами по Е.А. Жирмунской у больных с ДЭП чаще всего преобладает III «десинхронный тип» ЭЭГ [19]. Однако, благодаря развитию нейрофизиологии актуальность данной классификации в настоящее время представляется сомнительной, хотя основные правила анализа ЭЭГ по преобладанию основного ритма и его основным характеристикам являются основополагающими. Установлено, что при цереброваскулярных заболеваниях, не приводящих к тяжёлой, клинически проявляющейся ишемии мозга, изменения на ЭЭГ могут отсутствовать или носят пограничный с нормой характер [105]. Если анализировать визуальную ЭЭГ при АГ, то ряд авторов считает, что она не имеет каких-либо специфических изменений. С их точки зрения рутинная ЭЭГ у больных АГ может оставаться неизменной или демонстрировать неспецифические диффузные изменения в виде явлений десинхронизации

(уплощения общей ритмики ЭЭГ) и редукции альфа-ритма, нарастание удельного веса плоских бездоминантных кривых, сглаженность зональных различий основных ритмов, сужение диапазона усвоения навязанных ритмов, увеличения представительства медленно-волновой активности [64].

Сведений о диагностическом значении показателей ЭЭГ у пациентов с додементными КН недостаточно [116]. Есть данные, что у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями по сравнению со здоровыми обнаружено снижение мощности биопотенциалов волн альфа-диапазона, уменьшение амплитудных и изменение пространственных характеристик альфа-ритма [140]. В более ранних работах по ЭЭГ отмечается, что при развитии КН мощность альфа-ритма и его амплитуда в целом уменьшаются, основной ритм становится более дезорганизованным, постепенно замещается на бета-ритм, изменяется локализация обоих диапазонов биоэлектрической активности – регистрируются так называемые «низкоамплитудные» или «плоские» кривые [18]. В процессе трансформации легких когнитивных нарушений в умеренные происходит значимое снижение амплитудных и пространственных характеристик альфа-ритма.

Работа А.И. Залевской с соавт. (2017) «Диагностическая значимость ЭЭГ на этапе умеренных когнитивных нарушений у больных хронической ишемией головного мозга» подтверждает и дополняет эти выводы. При визуальном анализе ЭЭГ выявляется сдвиг частоты биоэлектрической активности в сторону медленных волн. Было отмечено, что по мере утяжеления степени когнитивных расстройств уменьшается активность альфа-ритма и увеличивается активности дельта-ритма. А спектральный анализ показал, что КН отражаются на параметрах альфа- и дельта-ритма. Причем чем ниже мощность альфа-ритма и выше дельта-ритма, тем более выражены патологические процессы, связанные с КН [37].

По локализации патологических изменений, а именно преобладанию медленно-волновой активности тета-дельта-диапазона, при дисциркуляторной энцефалопатии на сегодняшний момент в литературе имеются противоречивые данные. В одних источниках при умеренных когнитивных нарушениях

отмечается преимущественная локализация тета-дельта-волн в затылочно-теменных отделах, что может отражать процессы растормаживания подкорковых структур и угнетения нормального альфа-ритма [130, 115]. По данным других исследований, медленно-волновая ритмика в большей степени регистрируется в лобных отведениях головного мозга [136].

Среди всех ритмов, которые регистрируются на ЭЭГ у каждого человека, самым изученным является альфа-ритм. Это осцилляции ЭЭГ, имеющие веретенообразную структуру со средней частотой около 10 Гц и максимумом мощности в теменно-затылочных отделах коры больших полушарий головного мозга человека. Они регистрируются в условиях закрытых глаз, а в ответ на сенсорные и когнитивные стимулы реагируют снижением своей амплитуды [118]. Таким образом, основной ритм любого человека старше 8-9 лет – это альфа-ритм, который хорошо регистрируется в состоянии физического и умственного расслабления. Любая функциональная система мозга может осциллировать в α -частотном диапазоне, однако в наибольшей степени к этому «склонна» затылочная кора и связанные с ней структуры мозга.

Частотные показатели альфа-ритма, варьирующие в пределах 8-12 Hz, в лобно-височных отведениях достаточно выражено коррелируют с высшими мозговыми функциями [197]. При когнитивном дефиците снижается амплитуда альфа-ритма, он становится веретено- или машинообразным. При прогрессировании же атеросклеротического поражения сосудов возможно полное исчезновение альфа-ритма и появление выраженной асимметрии между различными областями полушарий мозга [123].

Доступ к информации, хранящейся в долговременной памяти, осуществляет некая предполагаемая контролирующая система, которая для обеспечения поиска информации по всем нейросетям памяти должна быть связана с корой многочисленными аксонными связями. Такими свойствами обладают базальные ганглии и таламус, который связан фактически со всеми областями коры [213]. Известно, что альфа-ритм ЭЭГ генерируется в таламо-кортикальных нейронных сетях [159, 143], а его амплитуда коррелируется с интенсивностью

гемодинамического сигнала в таламусе [173, 207]. Из этого следует, что альфа-ритм связан с долговременной памятью.

Важным интегральным показателем альфа-активности является индивидуальная частота альфа-ритма (individual alpha frequency, IAF), которая у взрослых в возрасте 25–40 лет составляет величину $10 \pm 0,5$ Гц [169]. Гипотетически, IAF отражает состояние единого агрегированного ресурса α -активности [160]. На клеточном уровне в основе IAF могут лежать генетически детерминированные особенности структурной организации нейронов, точнее – их кальциевых каналов, а вариабельность показателя отражает изменения в кортикально-таламических взаимодействиях, зависящие от вида и активности рецепторов [195]. Именно поэтому данный параметр характеризуется высокой индивидуальной стабильностью, достаточно сильной вариативностью между отдельными людьми и изменчивостью с возрастом [169]. Большинство методик расчёта индивидуальной частоты использует задние отведения (теменные или затылочные), поскольку альфа мощность наиболее выражена именно в этих областях.

В качестве доминирующей закономерности можно отметить, что IAF положительно коррелирует с эффективностью выполнения когнитивных задач [157] и креативных заданий [9, 10] и отрицательно – с возрастом у взрослых [147]. При заболеваниях и поражениях мозга, ограничивающих индивидуальные когнитивные ресурсы, IAF уменьшается [8]. Рядом исследователей IAF рассматривается даже как маркер глобальной архитектуры и функциональных свойств головного мозга, отражающий общие когнитивные способности или фактор «g» интеллекта [157].

Исследователями установлено, что люди с высокими мнестическими способностями и высокой скоростью обработки информации характеризуются частотой альфа-пика в среднем на 1 Гц большей по сравнению с контрольной группой [169]. Наличие же у обследуемых лиц определенных неврологических, нейрохирургических и психических заболеваний (БА, шизофрения, синдром хронической усталости, полушарный инсульт, травмы спинного мозга)

коррелирует со снижением частоты пика альфа-ритма [139]. Статистические наблюдения показали, что эта закономерность не зависит от возраста испытуемого, так как у здоровых людей той же возрастной группы пик альфа-ритма был выше [169]. Основываясь на этих данных была выдвинута гипотеза “когнитивной готовности” (“cognitivepreparedness”) [139], т.е. готовности нейрональных сетей к когнитивной деятельности: высокая когнитивная готовность отражается в высокой успешности деятельности и сопровождается более высокой частотой альфа-ритма, при поражениях мозга и функциональных расстройствах с ограничением когнитивных способностей, а также с возрастом частота альфа-ритма снижается.

Анализируя приведенные данные, можно предположить, что использование показателей частоты альфа-ритма, а также IAF перспективно для анализа когнитивных способностей пациентов с АГ и для выявления их изменений на самых ранних этапах.

Что касается тета-активности, которая преобладает в лобно-центральных отведениях, частота ее равна 4-8 Гц, а представленность на ЭЭГ различных здоровых индивидуумов может быть вариабельна, но не превышать представленность основного альфа-ритма [49]. Среднечастотные показатели тета-активности в покое демонстрируют сильные корреляции с уровнем интеллекта [100]. Средняя частота тета-1- и/или тета-2-активности в покое коррелирует с общим интеллектом и результатами выполнения 5 из 11 субтестов шкалы интеллекта Векслера, при этом все корреляции были отрицательными, т.е. чем ниже частота, тем выше интеллект [197]. В похожем исследовании были выявлены только две подобные корреляции, однако авторы изучали общий диапазон тета-активности, а не тета-1- или тета-2-субдиапазоны [179].

Данные литературы о связи мощности дельта-ритма с уровнем сохранности когнитивных функций весьма противоречивы. В одних исследованиях представлены данные о наличие обратной корреляционной связи между мощностью данного ритма и успешностью познавательной деятельности [15]. В то же время в более ранних исследованиях Marosi E. с соавт. (1999) указывалось

на то, что мощность δ -активности положительно коррелирует с познавательной деятельностью [179].

Таким образом, использование при анализе ЭЭГ не только визуальной информации по представленности ритмов, но и их количественных данных, может предоставить исследователю расширенную информацию о функциональном состоянии структур мозга, обеспечивающих когнитивные функции человека. Данный математический подход включает количественные объективные показатели, а также использование методов спектрально-математического анализа. Однако, следует отметить, что если качественное (визуальное) описание ритмов ЭЭГ в норме и при различных патологиях хорошо представлено в научной литературе, то статических данных об абсолютных или относительных количественных характеристиках альфа-ритма и медленно-волновой активности тета-дельта-диапазонов в популяции взрослых лиц без сопутствующих неврологических или сердечно-сосудистых заболеваний, т.е. в норме, в доступной нам литературе найдено не было.

Определенные диагностические перспективы открывает один из методов количественного анализа ЭЭГ – спектральный анализ ЭЭГ. В настоящее время он получил широкое распространение при анализе ЭЭГ и используется для оценки фоновой записи ЭЭГ в различных патологических ситуациях: при изучении хронического влияния психотропных препаратов, при нарушениях мозгового кровообращения, гепатогенной энцефалопатии и прочих других. Спектральный анализ позволяет проанализировать распределение отдельных частотных диапазонов ЭЭГ и дать их количественную характеристику в виде спектральной мощности [130].

Суммарная амплитуда нейрональных осцилляций и ее математическое производное «мощность» биоэлектрической активности (БЭА) обусловлены количеством синхронно осциллирующих нейронов, которые локализируются в непосредственной близости от регистрирующего электрода. Мощность БЭА также является одним из достоверных количественных ЭЭГ-показателей, так как данные целого ряда исследований продемонстрировали достоверные ассоциации

между уровнем интеллекта, толщиной серого вещества коры мозга и мощностью БЭА [99]. У взрослых людей толщина коры, мощность БЭА и уровень интеллекта демонстрируют сильные позитивные корреляции, т.е. чем толще кора, тем выше мощность БЭА и уровень интеллекта [100]. В пожилом возрасте в связи с атрофическими изменениями в коре мозга амплитуда спонтанной и вызванной БЭА снижается [199], достигая минимальных показателей при деменции [219]. При снижении объема церебрального кровотока до 22 мл/100/мин среднечастотные показатели спонтанных осцилляций нейронов замедляются [153]. Более тяжелой форме хронической ишемии мозга соответствует более низкая мощность БЭА головного мозга [45].

Таким образом, при анализе ЭЭГ у пациентов с АГ и возможными КН важным является как визуальный анализ кривых, так и количественный анализ, который включает мощность ритмов (абсолютные, относительные значения мощностей по каждому из ритмов), индивидуальную частоту альфа-ритма (“individual alpha frequency IAF”) в задних (теменно-затылочных) отделах, частоту каждого ритма и его спектральный анализ в различных отделах головного мозга. Эти данные позволяют провести корреляцию между наличием и степенью выраженности КН у лиц с АГ, что особенно важно для ранней диагностики КН и контроля эффективности лечения данных пациентов.

1.5. Комплексный подход к терапии когнитивных нарушений у больных с артериальной гипертензией

Основными задачами, которые должны быть реализованы в процессе лечения пациента с АГ и КН, являются следующие:

1. Достижение целевых уровней АД.
2. Обеспечение эффективной церебропротекции за счет улучшения кровоснабжения мозга и нормализации венозного оттока, а также улучшения метаболизма нервных клеток, находящихся в условиях хронической ишемии и гипоксии.

Таким образом, подход к ведению пациентов с АГ и КН должен быть мультимодальным и включать терапию основного заболевания и профилактику его возможных осложнений (антигипертензивную терапию, антитромботические препараты и статины при наличии показаний), симптоматическую (например, противодementные препараты при необходимости) и патогенетическую церебропротективную терапию (препараты, направленные на улучшение микроциркуляции, нейрометаболические препараты, нелекарственные методы воздействия – когнитивный тренинг, освоение компьютера, сочетание интеллектуальной деятельности с физическими нагрузками и социализацией в группе: занятия йогой, медитация, танцы, пение, театральные кружки, занятия хобби и ремеслами, правильное питание – комбинация принципов средиземноморской диеты и DASH-диеты [80, 111].

Патогенетически обоснованными немедикаментозными мероприятиями коррекции повышенного АД является воздействие на модифицируемые факторы риска развития АГ. К таким факторам относятся мероприятия по изменению образа жизни: снижение употребления поваренной соли менее 5 г/сутки, ограничение употребления алкоголя до 14 ед\нед у мужчин и до 8 ед\нед у женщин, отказ от курения, рациональное питание для контроля метаболических факторов риска и предотвращения ожирения, борьба с гиподинамией в виде увеличения физической активности, например, умеренные аэробные нагрузки (ходьба, скандинавская ходьба, езда на велосипеде, плавание, фитнес) и прочее [125, 51].

Для сохранения и поддержания когнитивных функций у пациентов с АГ большое значение имеет стимуляция умственной деятельности. Широкое распространение получил когнитивный тренинг – система упражнений, направленная на повышение когнитивных способностей, в основе положительного влияния которого лежит феномен нейропластичности [77]. Рекомендуется также освоение новых видов интеллектуальной деятельности (например, освоение и использование компьютера минимум 1,5 часа в неделю) как эффективное направление интеллектуального стимулирования [222]. Однако

когнитивный тренинг требует индивидуально подобранной когнитивной тренировки и занятий, от 3-5 раз в неделю, по 20-35 минут в день, с участием специально обученного тренера [68], что не всегда выполнимо в организационной плане.

Протективные свойства антигипертензивных препаратов (АГП) в отношении органов-мишеней известны уже в течение многих лет [221]. Для лечения АГ рекомендуется использовать пять основных классов АГП: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), антагонисты рецепторов ангиотензина II (БРА), блокаторы кальциевых каналов (антагонисты кальция, АК), бета-адреноблокаторы (ББ) и диуретики (тиазидные и тиазидоподобные). Все эти классы препаратов подходят для стартовой и поддерживающей терапии [125]. В качестве дополнительных классов АГП для лечения резистентной гипертензии при неэффективности остальных препаратов могут использоваться, в частности, агонисты имидазолиновых рецепторов, альфа-адреноблокаторы и некоторые другие [226].

При подборе антигипертензивной терапии необходимо учитывать клиническую целесообразность, особенности течения заболевания, наличие коморбидной патологии, профиль побочных эффектов, т.е. все, что в современной кардиологии описывается как фенотип заболевания. Принципиально важно также оценить ожидаемую приверженность к лечению.

Многочисленными рандомизированными клиническими исследованиями показано, что монотерапия эффективно снижает АД лишь у ограниченного числа пациентов с АГ, большинству пациентов для контроля АД требуется комбинация как минимум из двух препаратов [129, 177, 224]. Монотерапия может быть оправдана как стартовая у больных с АГ 1 степени и низким или умеренным риском осложнений. Комбинированная терапия имеет много преимуществ: усиление антигипертензивного эффекта за счет разнонаправленного действия препаратов на патогенетические механизмы развития АГ; уменьшение частоты возникновения побочных эффектов, как за счет меньших доз комбинируемых АГП, так и за счет взаимной нейтрализации этих эффектов; обеспечение наиболее

эффективной органопroteкции и уменьшение риска развития сердечно-сосудистых осложнений [69].

Наиболее рациональными и патогенетически обоснованными представляются на сегодняшний день следующие комбинации: ИАПФ + диуретик; БРА + диуретик; ИАПФ + АК; БРА + АК, дигидропиридиновый АК + ББ, АК + диуретик, ББ + диуретик. На практике могут быть использованы и другие комбинации пяти основных классов антигипертензивных средств при наличии индивидуальных показаний [51]. Пациентам, не достигшим целевого АД на фоне двойной комбинированной терапии, рекомендуется тройная комбинация, как правило, БРА с АК и тиазидовым/тиазидоподобным диуретиком, предпочтительно в форме фиксированной комбинации [198]. Пациентам с АГ, не достигшим целевого АД на фоне тройной комбинированной терапии, рекомендуется добавление спиронолактона [87].

Эффективность антигипертензивной терапии в отношении профилактики КН изучалась в ряде рандомизированных исследований, по крайней мере в отдельных подгруппах больных, однако влияние различных АГП на когнитивные функции изучено недостаточно [83]. Метаанализ (2013 г.), цитируемый в Европейских рекомендациях по АГ (2018), включал 3764 источника из баз данных, из них 129 были полнотекстовые, в т. ч.:

– деменция как «жесткая» конечная точка – 23 полнотекстовые статьи. Окончательно включены в метаанализ 11 клинических исследований (4 рандомизированных клинических исследования (РКИ) и 7 наблюдательных);

– когнитивные функции как «суррогатная» конечная точка – 106 полнотекстовых статей. Окончательно включены в метаанализ 17 РКИ [171].

Результаты метаанализа свидетельствуют о том, что АГП способны снижать риск деменции (95% доверительный интервал, отношение рисков 0,84 [0,75; 0,93]) и улучшать когнитивные функции (95% доверительный интервал, отношение рисков 0,29 [0,17; 0,40]). Однако, не все АГП одинаково влияли на когнитивные функции: старые АГП (клонидин, нифедипин короткого действия, неселективные бета-адреноблокаторы) ухудшали когнитивные функции, в то время как АК –

улучшали когнитивные функции, при этом наилучшие показатели в отношении церебропротекции были у БРА и АК. Несколько отстают по результатам метаанализа ИАПФ, однако отдельные ИАПФ, которые проникают через гематоэнцефалический барьер, способны улучшать когнитивные функции [82].

Подобные результаты получены и в другом систематическом научном обзоре, изучающем связь между АГТ и снижением когнитивных функций или деменцией [81]. В нем были учтены результаты 39 публикаций, включая 20 продольных исследований, 10 РКИ и 9 метаанализов в базе данных Pubmed и Cochrane library с 1990 г. Результаты большинства анализируемых исследований подтвердили потенциальный профилактический эффект АГП на предотвращение развития КН и деменции, особенно АК и блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [187].

В 2020 г. был опубликован крупный метаанализ, в котором рассматривалось влияние различных классов АГП на когнитивные функции у пациентов с АГ в зависимости от возраста [229]. Авторы проанализировали 27 исследований, в которые были включены 43 049 участников из когортных исследований и 13 817 – из РКИ (возраст 57–93 года). Авторы выявили, что пациенты с АГ в возрасте 65 лет и старше, получавшие АГП ≥ 5 лет, имели на 35% меньший риск развития деменции (отношение шансов (ОШ) 0,65; 95% доверительный интервал 0,51–0,82), но не КН. После корректировки по полу, возрасту и уровню образования пациентов при сравнении классов препаратов было установлено, что только прием диуретиков ≥ 1 года был статистически значимо связан с более низким риском развития деменции (ОШ 0,83; 95% доверительный интервал 0,72–0,96). При этом прием диуретиков ≥ 5 лет не сочетался со снижением риска развития деменции, однако снижал риск развития КН. Также в данной группе пациентов прием ББ коррелировал с увеличением риска нарушения памяти (ОШ 1,53; 95% доверительный интервал 1,04–2,27). При анализе влияния АГП на риск деменции у пациентов ≤ 65 лет статистически значимых различий между классами АГП получено не было в связи с крайне малым количеством работ, посвященных этой проблеме. Авторы объясняют полученные ими результаты тем, что диуретики

могли назначаться большинству пациентов в качестве препаратов первой линии, а также гетерогенностью выборок пациентов в когортных исследованиях, включенных в анализ [80].

Помимо контроля базисного сосудистого заболевания, при АГ с КН патогенетически оправданы попытки воздействия на универсальные механизмы повреждения нейронов, такие как процессы перекисного окисления липидов, эксайтотоксичность и митохондриальную дисфункцию, а также коррекцию сосудистых факторов повреждения нейронов и эндотелия [77]. Четких рекомендаций по фармакотерапии недементных форм КН при АГ на сегодняшний день не существует. На этапе недементных КН – субклинических, легких и умеренных КН, такие препараты как ингибиторы центральной ацетилхолинэстеразы и мемантин недостаточно эффективны, так как выраженность побочных эффектов превышает потенциальную терапевтическую пользу и их прием не замедляет прогрессирование умеренных когнитивных нарушений до деменции [204], в связи с чем при лечении легких и умеренных КН наиболее активно используются вазоактивные и нейротропные препараты, которые можно считать патогенетической терапией недементных КН, особенно сосудистой этиологии [112]. Таким образом, успешное лечение цереброваскулярных заболеваний, являющихся причиной развития и прогрессирования КН, предполагает комплексный подход к проблеме, учитывающий компенсацию сердечно-сосудистых нарушений (атеросклероз, артериальная гипертония, реологические свойства крови и др.), устранение неврологических и психопатологических синдромов, улучшения церебральной циркуляции и применение нейротропных средств [196].

Однако, уровень достоверности доказательств эффективности и безопасности большинства из них не позволяет включить их в клинические рекомендации, в которых присутствуют немногочисленные препараты из данных групп, например антихолинэстеразные средства, препараты листьев Гинкго Билоба, ницерголин, церебролизин и другие [53].

В настоящее время широко используется комбинация препаратов с вазоактивным и нейротропным действием, которые оказывают совокупный церебропротективный эффект. Нейропротекция – это любая стратегия или комбинация стратегий, которая препятствует или замедляет повреждение ткани мозга и также способствует восстановлению нейронов и их окружения [97].

Нейротропные средства, применяемые в терапии церебро-васкулярных заболеваний, обладают не только многокомпонентным, но и перекрестным характером своего действия, что и отражается во множестве синонимов для их обозначения – нейропротекторы, нейрометаболики, ноотропы истинные и смешанного действия, нейродинамические, нейрорегуляторные, нейротрофические, нейроанаболические или эуотрофические средства, нейрометаболические церебропротекторы, цереброактиваторы и т. д. [46, 117]. Причем эти соединения столь разнородны как по химическому строению, так и по механизму действия, что затрудняет создание их единой непротиворечивой классификации [56] и на сегодняшний день классификации, которая удовлетворяла бы фармакологов и клиницистов, до сих пор не существует [7]. В одной из последних классификаций нейротропных средств, предложенной В.Н. Федоровым, А.К. Петровским с соавторами (2022 г.), в основе которой положен принцип «ведущего или определяющего вида действия», а также возможности наличия клинически значимых дополнительных видов действия, выделены всего четыре группы нейротропных препаратов: нейропротекторы, нейрометаболики, ноотропы и нейротрофики [119].

Терапия с использованием препаратов с вазоактивным эффектом, направленная на оптимизацию церебрального кровотока, применяется на протяжении многих лет. С учетом нарушений метаболических и обменных процессов в головном мозге, которые развиваются на фоне АГ, больным показан прием препаратов, которые действуют непосредственно на сосуды малого калибра, нивелируют последствия микроангиопатии, что в дальнейшем обеспечивает восстановление обменных процессов и регресс симптомов [23]. Вазоактивные препараты в целом улучшают кровоснабжение головного мозга за

счет расширения сосудов микроциркуляторного русла, не вызывая эффекта «обкрадывания» [128]. Наиболее часто используемыми в клинической практике препаратами данной группы являются:

- ингибиторы фосфодиэстеразы: винпоцетин, пентоксифиллин, аминофиллин;
- блокаторы кальциевых каналов: нимодипин, циннаризин;
- альфа-2-адреноблокаторы: ницерголин, дигидроэргокриптин.

В частности, винпоцетин характеризуется высокой эффективностью при многих цереброваскулярных заболеваниях, поскольку обладает, помимо вазодилиатирующего, широким спектром благоприятных эффектов, таких как антиоксидантное, противовоспалительное, антиагрегантное и антиремоделирующее действие, которые объясняют его эффективность при АГ с КН. В одном из крупных многоцентровых исследований КАЛИПСО, проведенном в РФ, показана высокая эффективность винпоцетина при ДЭП [89]. Экспериментальные данные свидетельствуют, что препарат оказывает комплексное медикаментозное воздействие: он ингибирует фосфодиэстеразу, что вызывает вазодилатацию сосудов периферического микроциркуляторного русла без эффекта обкрадывания, а также увеличивает деформируемость эритроцитов [23]. Вязкость крови во многом зависит от агрегации и деформируемости эритроцитов, а обладая вазотропным эффектом, винпоцетин также тормозит агрегацию тромбоцитов и таким образом вызывает улучшение реологических свойств крови.

Препарат имеет различные точки приложения при воздействии его на различные сосуды. Положительное влияние винпоцетина на артериальные сосуды реализуется посредством воздействия как на мышечную стенку, так и на эндотелий. При этом, предотвращая дальнейшее развитие сосудистого ремоделирования, уменьшая периферическое сосудистое сопротивление, нормализуя пульсацию артерий, винпоцетин улучшает и венозную гемодинамику. Кроме того, противовоспалительное и антиоксидантное действие винпоцетина является крайне важным именно для венозного эндотелия. Вероятность развития

венозных тромбозов на фоне терапии винпоцетином снижается также вследствие его противовоспалительного влияния на венозный эндотелий [90]. По данным экспериментальных и клинических исследований, препарат улучшает усвоение глюкозы и кислорода в головном мозге [22]. Итогом такого комплексного воздействия винпоцетина становится увеличение церебрального кровотока и нейропротекция.

К нейротропным препаратам, с преимущественно нейропротекторным, нейрометаболическим, ноотропным или нейротрофическими эффектами относятся лекарственные средства, воздействующие на все факторы патогенеза, нарушающих нейрональный гомеостаз (утилизацию глюкозы и кислорода, процессы перекисного окисления липидов, трансмембранный транспорт, синтез белков и нейротрансмиттеров и прочие) [43], что позволяет воздействовать на высшие психические функции мозга. Краеугольный камень нейропротективной терапии – активация механизмов защиты нейронов, эндотелиальных и глиальных клеток от повреждающего воздействия гипоксии нейротропными препаратами [166].

Среди этих лекарственных средств выделяют следующие группы [119]:

1. Нейропротекторы – это лекарственные вещества, повышающие устойчивость мозговой ткани к повреждающим воздействиям различного генеза. Наиболее важная черта механизма действия нейропротекторов – прерывание каскада патологических реакций (прежде всего гипоксически-ишемического генеза), вызывающих поражение нейронов; используются они и для лечения неврологического дефицита и когнитивных расстройств [31]. На сегодняшний день можно выделить четыре группы препаратов: антагонисты глутамата и различных модуляторных участков глутаматных рецепторов (акатинол мемантин (мемантин)); антиоксиданты (мексидол, аскорбиновая кислота, церрулоплазмин, витамин Е, убихинон); предшественники мембранных фосфолипидов или мембранопротекторы (цитиколин (цитидин-5-дифосфохолин), холина альфосцерат (альфа-глицерилфосфорилхолин, глиатилин)); препараты с комплексным механизмом действия (Гингко Билоба).

2. Нейрометаболики – это гетерогенная группа лекарственных средств с различными механизмами действия, объединенных способностью повышать эффективность метаболизма нейрона в затрудненных условиях (гипоксия, ишемия, оксидантный стресс и др.), т.е. оказывать антигипоксическое воздействие. Тканевая гипоксия приводит к энергодефициту и лактатацидозу, что способствует активации ишемического каскада. Снижение уровня энергодефицита предупреждает формирование ишемического каскада или приводит к падению активности всех его звеньев [210].

Нейрометаболические средства различаются, как по происхождению, так и по механизму действия. Среди них можно выделить следующие группы препаратов:

- тканевые гидролизаты (актовегин, кортексин и церебролизин);
- нейрометаболики с выраженной мнестической активностью (производные ГАМК: аминалон (гаммалон), пикамилон, пантогам (пантокальцин); производные пиридоксина: пиридитол (энцефабол, энербол, церебол); препараты, содержащие диметиламиноэтанол: меклофеноксат, ацефен, деанол, центрофеноксин);
- интермедиаты цикла Кребса (реамберин (1,5% раствор для инфузий) и цитофлавин (содержит янтарную кислоту, инозин, никотинамид и рибофлавина мононуклеотид));
- ингибиторы окисления жирных кислот (к прямым (парциальным) ингибиторам окисления жирных кислот относятся ранолазин, триметазидин, милдронат, к непрямым – карнитин);
- естественные компоненты дыхательной цепи (цитохром С и убихинон (убинон));
- искусственные редокс-системы (олифен (гипоксен));
- макроэргические соединения (креатинфосфата (неотон))

3. Ноотропы – это лекарственные вещества, оказывающие специфическое влияние на высшие интегративные функции мозга, улучшающие память, облегчающие процесс обучения как у здорового человека, так и у больного [34]. Механизм действия ноотропов достаточно сложен и до конца еще не изучен.

Существует аргументированная точка зрения, что после проникновения через гемоянцэфалический барьер ноотропы подвергаются метаболизму с образованием соединений структурно сходных с эндогенными агентами, регулирующими процессы образования памятного следа и интегративной деятельности мозга. Хотя не исключено воздействие ноотропов на процессы синтеза и деградации данных соединений [114, 126, 67]. К I поколению относятся производные пироллидина (пиррацетам, прамирацетам, фенилпиррацетам), ко II поколению – синтетический аналог «дипептида памяти» ноопепт и аналог регуляторных пептидов семакс.

4. Нейротрофики (модуляторы синтеза нейротрофинов) – к данной группе лекарственных веществ относятся препараты, оказывающие прямое влияние на синтез нейротрофических факторов мозга. Поскольку повышение уровня нейротрофинов оказывает и нейропротективное (первичное и вторичное) и нейрометаболическое действие, нейротрофики как минимум являются равноэффективными нейропротекторами и нейрометаболиками одновременно. А наличие дополнительных механизмов воздействия на нервную ткань расширяет их терапевтические возможности [119]. К ним относятся регуляторные пептиды, такие как семакс и селанк.

Влияние нейротропных препаратов неспецифично: их эффективность отмечается как при ряде физиологических состояний (естественные возрастные изменения КФ, утомление), так и при заболеваниях головного мозга (инсульт, хроническая недостаточность мозгового кровообращения, нейродегенеративный процесс). При этом отмечается улучшение, прежде всего, концентрации внимания, памяти, нейродинамики когнитивных процессов [26]. В связи с таким многокомпонентным действием нейротропных препаратов их выбор должен быть продуман и рационален [27]. Наиболее перспективным представляется использование препаратов, обладающих различными механизмами действия, то есть мультимодальным воздействием на организм. Однако, врачи нередко назначают препарат из той или иной группы эмпирически, опираясь преимущественно на свой накопленный опыт. Данные же об эффективности

лечения чаще всего основаны на субъективных ощущениях пациента, реже – на повторных данных психофизиологических тестов.

Как и в отношении вазотропных препаратов, вопрос о длительности проведения нейротропной терапии остается открытым. В отечественной неврологической практике принято курсовое назначение вазоактивных и нейрометаболических препаратов: по 3-4 месяца 1-2 курса в год [33]. Патогенетически обоснованным является также более длительный прием препаратов данной группы (при необходимости до 6–12 месяцев). Допустимо и оправдано одновременное назначение вазоактивного и метаболического препаратов [39].

В ходе многочисленных исследований установлено, что в большинстве случаев нейрхимической основой КН при ДЭ является ацетилхолинергическая недостаточность. Причиной развития ацетилхолинергической недостаточности является характерное для церебральной микроангиопатии поражение перивентрикулярного белого вещества, в котором проходят основные ацетилхолинергические проводники в кору мозга из ядра Мейнерта [228]. В ряде исследований отчетливо продемонстрировано существенное улучшение КФ при применении средств, усиливающих активность холинергических структур, в частности ингибиторов холинэстеразы (галантамин, ривастигмин, донепезил), а также предшественников ацетилхолина (цитиколина, холина альфосцерата), которые можно применять отдельно или в комбинации с другими препаратами [77]. Среди таких препаратов с доказанным нейротрофическим и нейропротективным действием в лечении КН при АГ, не достигающих степени деменции, широко используется глиатилин (холина альфосцерат) [100].

Попадая в ткань головного мозга, холина альфосцерат становится донатором холина – предшественника ацетилхолина, важнейшего для КФ нейромедиатора, и глицерофосфата – предшественника фосфатидилхолина – необходимого компонента нейрональной мембраны [108]. Кроме того, глиатилин, являясь субстратом для быстрого синтеза ацетилхолина и стимулируя

дополнительно высвобождение ацетилхолина из пресинаптических терминалей, способствует восстановлению межнейрональных связей и улучшению нейротрансмиссии [133].

Получено также подтверждение нейропротективного действия холина альфосцерата, не связанного непосредственно со стимуляцией холинергических нейронов. На модели животных была показана его способность замедлять течение астроглиоза и препятствовать разрушению фосфорилированных нейрофиламентов, предупреждая гибель нейронов [48]. Таким образом, препарат холина альфосцерат обеспечивает значимый нейропротективный эффект и целенаправленно оказывает активирующее воздействие на процессы, отвечающие за нормальное функционирование центральной нервной системы.

Таким образом, комплексный мультимодальный подход в терапии КН у пациентов с АГ оправдан и на додементной стадии. Данные ряда исследований свидетельствуют о том, что использование препаратов с нейропротективным действием в дополнение к стандартной антигипертензивной терапии может обеспечить более выраженный церебропротективный эффект, однако в настоящее время эта проблема требует дальнейшей разработки.

1.6. Способы оценки эффективности нейропротективной терапии в лечении когнитивных нарушений

С клинической точки зрения, несомненный интерес представляет оценка эффективности проводимой коррекции КН у пациентов с АГ. Очевидно, что для этих целей необходимы объективные критерии, которые в совокупности с субъективными показателями (такими как улучшение памяти, концентрации внимания, мотивации, повышения настроения, работоспособности, уменьшение слабости и головной боли) могли бы служить четким ориентиром для врача терапевта, кардиолога, невролога. Специалисту необходимо оценить эффект дополнительной церебропротекции и при необходимости изменить терапию на более эффективную.

В настоящее время существует ряд запатентованных способов оценки эффективности церебропротективной терапии у больных АГ с КН.

Так, известен способ диагностики КН у больных с полушарным ишемическим инсультом в острейшем периоде, включающий фоновую ЭЭГ. Он характеризуется тем, что, во-первых, определяют спектральную мощность альфа-ритма в лобно-центральных отведениях (Fp2, F4, F8, C4) и показатель межполушарной когерентности в T3-T4 отведениях при правополушарном инсульте; во-вторых, определяют спектральную мощность альфа-ритма в левом височном отведении T3 и показатель межполушарной когерентности в T3-T4 отведениях при левополушарном инсульте. При значениях мощности альфа-ритма в лобно-центральных отведениях меньше 5 мкВ² и значении межполушарной когерентности в T3-T4 отведениях меньше 0,3 диагностируют КН при правополушарном инсульте. При значении мощности альфа-ритма в левом височном отведении T3 меньше 8 мкВ² и значении межполушарной когерентности в T3-T4 отведениях меньше 0,3 диагностируют КН при левополушарном инсульте [95]. Недостатком этого метода оценки когнитивных расстройств является его узконаправленность, поскольку он действенен при возникшей острой сосудистой патологии, а именно инсульте, и соответственно не включает оценку и профилактику развития субклинического поражения головного мозга при АГ.

Также предложен способ оценки эффективности терапии ноотропными препаратами на примере препарата пирацетама по изменению спектральной мощности частотных диапазонов ЭЭГ, включая альфа-ритм, до и после лечения. [113]. Недостатком этого способа является невысокая точность оценки эффективности терапии в связи с тем, что изменение клинических и ЭЭГ-показателей не всегда проходят синхронно.

В 2005 г. коллективом авторов (Бутенко Т.Э., Лубсанова С.В., Мельникова Т.С., Музыченко А.П., Рамендик Д.М., Тушмалова Н.А) предложена методика с использованием ЭЭГ для оценки эффективности терапии ноотропными препаратами КН, включающая в себя определение индекса мощности полного

диапазона альфа-ритма спектрометрическим методом до и после лечения. Индекс мощности полного диапазона альфа-ритма и индекс мощности полосы 9-10 Гц определяют в затылочных областях головного мозга. Согласно этому методу, рассчитывают показатель соотношения индекса спектральной мощности полосы 9-10 Гц к индексу полного диапазона альфа-ритма. При увеличении этого показателя после лечения более чем на 20% оценивают положительный результат терапии [92]. Недостатки этого решения заключается в недооценке роли остальных ритмов ЭЭГ, особенно медленно-волновой ритмики, которые изменяются в процессе развития цереброваскулярной патологии.

Известен еще один способ использования ЭЭГ с определением индекса реактивности полного диапазона альфа-ритма спектрометрическим методом связан с оценкой эффективности терапии идебеноном КН. ЭЭГ исследование выполняется до и после лечения одновременно с психодиагностической нагрузкой в формате мысленного воспроизведения предъявляемого стандартного набора зрительных стимулов [91]. Недостатками данного способа являются сложность, громоздкость и длительность процедуры оценки.

Зарегистрирован также патент «Способ оценки эффективности проводимой терапии когнитивных расстройств на этапе реабилитации у пациентов с вибрационной болезнью» [93]. Исследователи осуществляют регистрацию ЭЭГ и проводят исследование спектральной мощности дельта-диапазона до и после лечения. Анализируют абсолютные значения мощности $\delta 1$ -ритма и $\delta 2$ -ритма во фронтальных отведениях обеих полушарий головного мозга. При уменьшении абсолютных значений мощности $\delta 1$ -ритма в правых отведениях более чем на 37%, а в левых отведениях более чем на 44% и $\delta 2$ -ритма в левых отведениях более чем на 70%, по сравнению с этими показателями до лечения, как считают авторы, можно оценивать проводимую терапию как эффективную. Недостатками данной методики представляется недооценка частоты и мощности основного ритма (альфа-ритма), который изменяется при появлении КН у больных АГ.

Для диагностики умеренных когнитивных нарушений в 2016 году зарегистрирован патент «Способ диагностики когнитивных нарушений

сосудистого происхождения при хронической ишемии мозга [94]. Чтобы выявить когнитивные расстройства и определить их вероятный генез (сосудистого происхождения или иного происхождения) проводят вербальные тесты и исследования спектральной мощности ЭЭГ: во время записи фона и во время вербальных тестов. После этого проводят анализ спектральных характеристик участков ЭЭГ, полученные при спектральном анализе относительные значения мощности каждого ритма каждого отведения, взятые из таблицы в программе «Энцефалан», подставляют в значения дискриминантных функций соответственно и вычисляют значения этих функций. Недостатком этого метода оценки умеренных когнитивных расстройств является отсутствие прямых ЭЭГ – критериев, которые отличают пациентов без КН и пациентов с КН, а также отсутствие возможности проконтролировать эффективность получаемой терапии у больных КН.

Таким образом, в настоящее время в РФ количество больных АГ остается стабильно высоким. При этом на фоне основного заболевания манифестируют субклинические и клинические поражения органов-мишеней. Если начальные поражения типичных органов-мишеней, таких как сердце и почки объективно выявляются и диагностируются в виде гипертрофии левого желудочка на ЭКГ или УЗИ, и изменений показателей микроальбуминемии и сывороточного креатинина в моче, то поражение органа мишени – головного мозга, в силу его сложной структурно-функциональной организации не столь демонстративно. Именно поэтому гипертоническое поражение головного мозга выявляется на более позднем этапе заболевания, когда на первый план уже отчетливо выходят выраженные КН, которые достаточно быстро могут трансформироваться в сосудистую деменцию.

В свою очередь, деменция, которая может развиваться с высокой вероятностью у пациентов без адекватной коррекции АГ и ее осложнений, не являясь фатальным осложнением АГ, тем не менее рассматривается как фактор риска возникновения инсультов и прогрессирующего когнитивного снижения, вызывающего выраженную социальную дезадаптацию.

Другим аспектом этих проблем является то обстоятельство, что в соответствии с традиционной точкой зрения АД корректирует кардиолог, а церебропротекцию, при необходимости, обеспечивает невролог, что не способствует оптимизации ведения пациентов с АГ. Сложность заключается также и в том, что КН на начальных стадиях – состояние субъективное, не имеющее на сегодняшний день объективных клинико-диагностических критериев. Не всегда понятно, где проходят тонкая грань между периодической повседневной забывчивостью и началом истинных КН.

Установление ЭЭГ – коррелятов информативной мозговой активности может являться одним из способов, который позволит выявить ранние КН и обеспечить их своевременную коррекцию. Следует отметить, что в литературе имеются сведения о возможном использовании ЭЭГ- критериев для выявления КН, однако в основном эти данные касаются визуального описания ритмов ЭЭГ в норме и патологии, тогда как информация об использовании методов количественного анализа ЭЭГ на практике разрозненна и противоречива, а данных за исходные абсолютные или относительные количественные характеристики ритмов ЭЭГ в популяции взрослых лиц сопутствующих неврологических или сердечно-сосудистых заболеваний, т.е. норме, в доступной нам литературе найдено не было.

Не нашла также должного освещения в литературе и проблема повышения эффективности медикаментозной терапии больных АГ с КН с позиций возможного усиления церебропротекции путем добавления к стандартной антигипертензивной терапии препаратов нейропротективного действия в целях обеспечения снижения риска развития выраженных КН и деменции.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика исследования

Исследование было выполнено на базе кафедры кардиологии, ревматологии и функциональной диагностики, клинических отделений Ростовского государственного медицинского университета, а также Медицинского центра «НЕЙРОДОН». Набор лиц, в последующем включенных в исследование, осуществляли с 2016 по 2019 гг.

Критериями включения больных в исследование служили:

- подтвержденный диагноз АГ длительностью не менее 5 лет;
- адекватно подобранная проводимая антигипертензивная терапия с достижением целевых уровней АД;
- возраст от 41 до 80 лет.

Критериями исключения являлись:

- кризовое течение АГ;
- наличие симптоматической АГ;
- наличие анамнестических сведений, позволяющих предполагать когнитивное снижение, существовавшее до развития АГ (дублирование классов школы, негодность к воинской службе и т.п.);
- наличие наследственной отягощенности болезнью Альцгеймера;
- выявленные признаки иных психических расстройств (в частности, тревожно-депрессивного спектра);
- наличие в анамнезе инфаркта миокарда, ОНМК и ТЭЛА;
- наличие сопутствующих заболеваний (онкологии, болезней крови).

Критерии включения больных в контрольную группу: критерием набора в контрольную группу условно здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу с больными АГ, считалось отсутствие в анамнезе АГ и других сердечно-сосудистых заболеваний, а также когнитивных нарушений.

Исследование было одобрено локальным независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России.

Перед началом проведения исследования у всех обследованных было получено информированное согласие.

Исследование проводили в два этапа:

– на 1-м этапе исследования в основную группу выделили пациентов с установленным диагнозом АГ, контрольную группу составили лица без сердечно-сосудистых и неврологических заболеваний. После проведения тестирования и консультации невролога группа больных АГ была разделена на две, в зависимости от наличия или отсутствия КН. Таким образом, в исследовании приняли участие три группы лиц: в контрольную группу вошли условно здоровые лица, в 1-ю группу - пациенты с АГ без КН, во 2-ю группу - пациенты с АГ с КН. Всем представителям этих групп была проведена оценка когнитивных функций, визуальный и количественный анализ ЭЭГ. Затем было проведено сопоставление результатов исходного ЭЭГ-исследования у лиц всех групп для выявления возможных различий между группами больных АГ без КН, АГ с КН и группой контроля.

– на 2-м этапе больным АГ с КН в дополнение к стандартной антигипертензивной терапии были назначены различные режимы церебропротективной терапии (вазоактивная, нейротропная и комбинированная), в зависимости от которых 2-я группа была подразделена на 3 подгруппы. Через 3 мес. терапии оценивали эффективность различных режимов церебропротективной терапии на основании динамики ЭЭГ-показателей и субъективного состояния больных.

Группа пациентов с установленным диагнозом АГ состояла из 148 человек мужского и женского пола.

Всем больным АГ, включенным в исследование, был выставлен диагноз, в соответствии с национальными клиническими рекомендациями «Артериальная гипертензия у взрослых» (2020): гипертоническая болезнь II стадии, 2-3 степени АГ, риск высокий.

Все больные АГ получали стандартную антигипертензивную терапию, которая позволяла обеспечить у них достижение целевых значений АД. В соответствии с национальными клиническими рекомендациями «Артериальная гипертензия у взрослых» (2020) антигипертензивная терапия была представлена преимущественно комбинациями 2-х антигипертензивных препаратов (чаще фиксированными) с учетом принципов правильного подбора рациональных комбинаций. Повышение приверженности больных АГ к проводимой терапии достигалось регулярным самоконтролем АД, ведением дневников и их периодической проверкой врачом-исследователем.

По результатам тестирования и консультации невролога больные АГ были разделены на 2 группы: больные АГ без КН (1-я группа – 49 чел.) и больные АГ с КН (2-я группа – 99 чел.).

В контрольную группу было включено 44 чел. сопоставимого пола и возраста без сердечно-сосудистой патологии и когнитивных нарушений.

Участникам исследования на данном этапе проводили стандартный объем клинико-инструментального обследования, которое включало в себя оценку состояния сердечно-сосудистой системы с помощью комплекса функциональных методов исследования: измерение АД по методу Короткова (в положении сидя, после 5-минутного отдыха, трижды через 1 минуту, с расчетом среднего значения); электрокардиографическое обследование (ЭКГ) в 12 общепринятых отведениях; суточное мониторирование артериального давления (СМАД), эхокардиографию.

Оценка когнитивных функций была проведена по Монреальской шкале когнитивной оценки (MoCa-тест); для оценки психо-эмоционального статуса применялась Госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS); для оценки общего состояния здоровья использовалась Анкета оценки качества жизни SF – 36.

Монреальская шкала (MoCa-тест) в настоящее время рекомендуется большинством современных экспертов в области КН для широкого использования

в повседневной клинической практике [41] и является достаточно объективной для оценки состояния когнитивных функций.

Шкала HADS, использованная нами для оценки психо-эмоционального статуса, обладает высокой дискриминантной валидностью в отношении определения риска таких клинически значимых расстройств, как тревога и депрессия [5] и хорошо коррелирует с другими психометрическими инструментами. Положительный опыт использования опросника HADS в крупных клинико-эпидемиологических исследованиях позволяет использовать его для скрининга риска тревожных и депрессивных расстройств в общей популяции [78].

Для оценки общего состояния здоровья использовалась «Анкета оценки качества жизни SF – 36» [32].

Выборочно ряду больных АГ для выявления возможных структурных изменений головного мозга была выполнена магнитно-резонансная томография.

Всем представителям группы контроля, а также 1 и 2 групп исходно проводили ЭЭГ – исследование, используя качественные и количественные подходы к анализу ЭЭГ. На основании его результатов осуществляли поиск ЭЭГ – коррелятов КН путем сравнения показателей ЭЭГ у лиц контрольной группы, пациентов 1-й (АГ без КН) и 2-й групп (АГ с КН) между собой.

Затем, на следующем этапе исследования больным АГ с КН стандартная антигипертензивная терапия была дополнена церебропротективными препаратами, в связи с чем всех больных АГ с КН эмпирическим путем разделили на три сопоставимые подгруппы, сходные по количеству человек, и отличающиеся друг от друга режимом церебропротективной терапии. Первой подгруппе пациентов (2.1) назначались вазоактивные препараты – винпоцетин 10 мг по 1 таб. 3 раза в день. Второй подгруппе пациентов (2.2) назначалась нейротропная терапия – холина альфосцерат 400 мг по 1 таб. 3 раза в день. Третьей подгруппе пациентов (2.3) назначалась комбинация из препаратов вазоактивного и нейротропного действия.

Через 3 мес. церебропротективной терапии в 3-х подгруппах больных оценивалась эффективность приема церебропротективных препаратов на основании анализа результатов повторного ЭЭГ-исследования и данных тестирования.

2.2. Характеристика методов исследования

2.2.1. Электрокардиография

Электрокардиографическое исследование проводилось на электрокардиографе ЭК 12Т-01-«Р-Д» фирмы «Монитор» (Россия, г.Ростов-на-Дону, 2013г. выпуска) в 12-ти стандартных отведениях. В процессе анализа ЭКГ оценивали традиционные ЭКГ-показатели, в том числе, амплитудные индексы.

2.2.2. Суточное мониторирование артериального давления

Суточное СМАД проводили с помощью системы суточного мониторирования ЭКГ и АД (КМкн-«Союз-«ДМС», Россия) с 1-м монитором АД (2010 г. выпуска) согласно рекомендациям IV Международной согласительной конференции по проблемам СМАД в амбулаторных условиях [103]. При анализе результатов СМАД оценивали усредненные показатели САД и ДАД за сутки, день, ночь, показатели нагрузки давлением (индексы времени и измерений), вариабельность АД, суточный индекс, а также особенности утренней динамики АД.

2.2.3. Госпитальная шкала тревоги и депрессии «HADS»

Шкала разработана A. S. Zigmond и R. P. Snaitth в 1983 г. для выявления и оценки тяжести депрессии и тревоги в условиях общемедицинской практики. Она соответствует требованиям краткости, простоты, безопасности и точности и

может свободно и эффективно использоваться в качестве скринингового инструмента для рутинного использования во врачебной практике [230]. Опросник обладает высокой дискриминантной валидностью в отношении двух расстройств: тревоги и депрессии [50]. Шкала была валидизирована в России [5]. Результаты повторного использования адаптированной шкалы в выборках пациентов, страдающих различными соматическими заболеваниями, подтверждают устойчивость и валидность ее внутренней структуры, а также релевантность граничных показателей [55].

Шкала HADS состоит из 14 вопросов и разделена на 2 подшкалы – тревоги и депрессии. Данные подшкалы включают в себя по 7 вопросов, каждый из которых оценивается от 0 до 3 баллов. Сумма баллов по каждой из подшкал >8 свидетельствует о наличии симптомов тревоги или депрессии [142]. Как и во всех случаях применения субъективных шкал, для достижения валидных результатов необходимо обеспечить самостоятельное заполнение шкалы пациентом (без обсуждения вариантов ответа с родственниками, знакомыми, соседями по палате).

Пример варианта тестирования представлен в Приложении А.

2.2.4. Анкета оценки качества жизни по опроснику «SF-36»

Опросник SF-36 (по-английски «The Short Form-36») – это неспецифический опросник для оценки качества жизни пациента, широко используемый при проведении исследований качества жизни в странах Европы и в США. Он был предложен для оценки качества жизни в Италии, Франции, Австралии и общей популяции США. В странах Европы и в США были проведены исследования отдельных групп людей и получены результаты по нормам для здорового населения и для больных с различными хроническими заболеваниями (с распределением на группы соответственно возрасту и полу).

Опросник отражает общее благополучие и степень удовлетворенности теми сторонами жизнедеятельности человека, на которые влияет состояние здоровья.

В России в одном из последних исследований лиц с АГ было показано, что использование опросника качества жизни SF – 36 позволяет выявить существенное снижение как общих, так и отдельных параметров качества жизни больных АГ в сравнении с группой здоровых лиц [32].

Опросник SF-36 состоит из 36 вопросов, сгруппированных в восемь шкал: физическое функционирование, ролевая деятельность, телесная боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье. Показатели каждой шкалы составлены таким образом, что чем выше значение показателя (от 0 до 100), тем лучше оценка по избранной шкале. Из них формируют два параметра: психологический и физический компоненты здоровья.

Шкалы: результаты представляются в виде 8 шкал (более высокая оценка указывает на более высокий уровень качества жизни):

1. физическое функционирование (Physical Functioning – PF);
2. ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (Role-Physical Functioning – RP);
3. интенсивность боли (Bodily pain – BP);
4. общее состояние здоровья (General Health – GH);
5. жизненная активность (Vitality – VT);
6. социальное функционирование (Social Functioning – SF);
7. ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (Role-Emotional – RE);
8. психическое здоровье (Mental Health – MH).

Пример варианта тестирования представлен в Приложении Б.

2.2.5. Исследование нарушений когнитивных функций при помощи MoCa-теста

Чаще всего для диагностики сосудистых КН используется краткая шкала оценки психического статуса (MiniMentalStateExamination – MMSE), которая

высокочувствительна не только к сосудистой деменции, но и к целому ряду деменций нейродегенеративного генеза [211]. Однако, для выявления легких и умеренных когнитивных расстройств MMSE шкала мало информативна, в связи с чем предпочтительнее использовать Монрельскую шкалу когнитивной дисфункции [134]. Таким образом, учитывая цели исследования, когнитивные функции оценивали при помощи МоСА-теста.

МоСА-тест оценивает различные виды когнитивной деятельности: внимание и концентрацию, исполнительные функции, память, язык, зрительно-конструктивные навыки, абстрактное мышление, счет и ориентацию. Время проведения МоСА составляет примерно 10 минут. Максимально возможное количество баллов – 30; 26 баллов и более считается нормальным. У пациентов с УКР оценка по МоСА составляет 19–25 баллов, у пациентов с деменцией – 11–21 балл.

Пример варианта тестирования представлен в Приложении В.

2.2.6. Электроэнцефалографическое исследование

ЭЭГ-исследование осуществляли в состоянии расслабленного бодрствования. Обследуемый сидел в удобном кресле в специально затемненном кабинете. При закрытых глазах записывались данные от 19 каналов ЭЭГ, расположенных по международной схеме 10-20%, включающие симметричные затылочные, теменные, центральные, лобные и височные области обоих полушарий (Fp1; Fp2; F3; F4; F7; F8; C3; C4; P3; P4; T3; T4; T5; T6; O1; O2), с дополнительным ЭКГ – электродом. Система отведений ЭЭГ отражена на Рисунке 2.1.

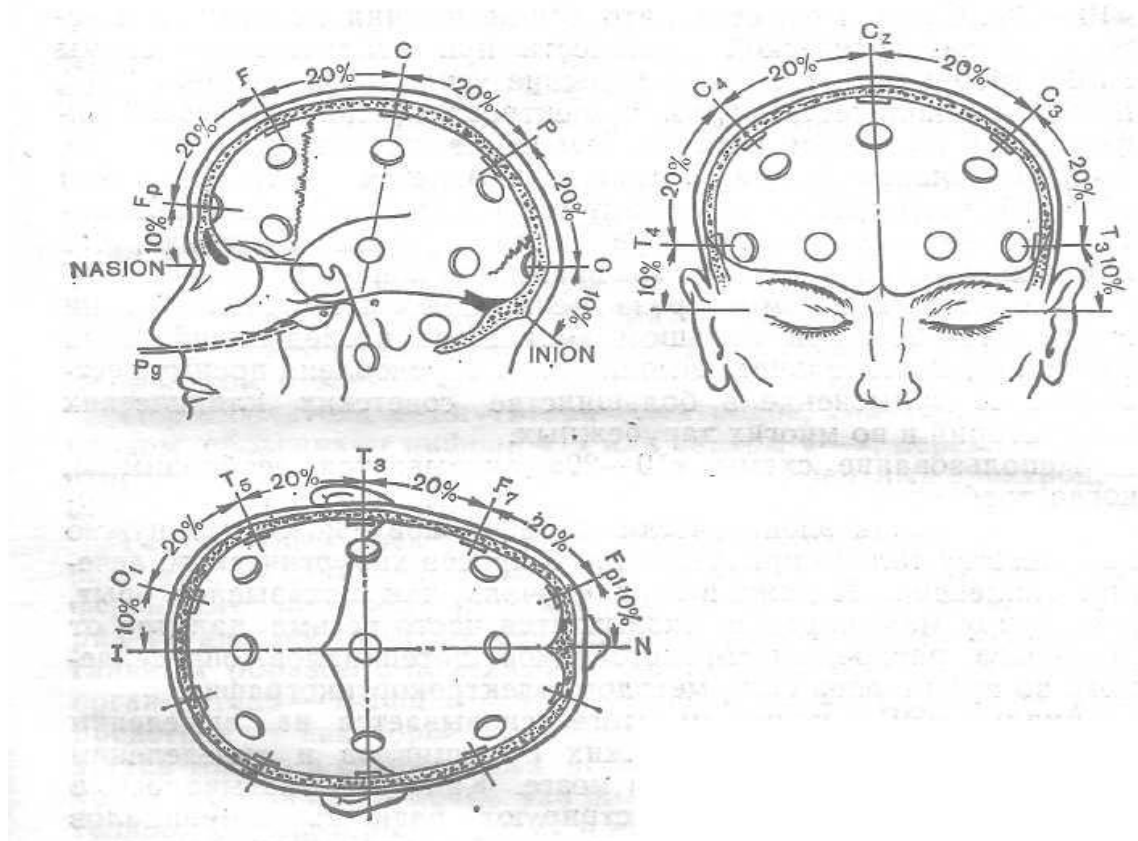


Рисунок 2.1 – Международная система наложений электродов ЭЭГ 10-20%

Для визуальной оценки ЭЭГ использовались различные схемы отведений: монополярная схема с референтными ипсилатеральными ушными электродами (A1; A2) и биполярные схемы отведений (продольные и поперечные) для оценки наличия патологической активности.

Запись выполнялась на электроэнцефалографической установке «Энцефалан-131-03» (производство ООО НПКФ «Медиком-МТД», г. Таганрог). Прибор серийно производится с 1998 г. и имеет все регистрационные документы: сертификат об утверждении типа средств измерений RU.C.39.026.A №5608 от 15.10.98; сертификат соответствия РОСС RU.ИМО2.В06321 №02754248 от 20.10.98; номер в Государственном реестре №17829-98; регистрационное удостоверение МЗ РФ №29/03030698/0442-00 от 23.06.2000).

Синхронно с ЭЭГ регистрировали ЭКГ, затем исходную запись ЭЭГ подвергали фильтрации (фильтр 1 – 70 Гц) и в автоматическом режиме удаляли артефакты от ЭКГ (Рисунок 2.2).

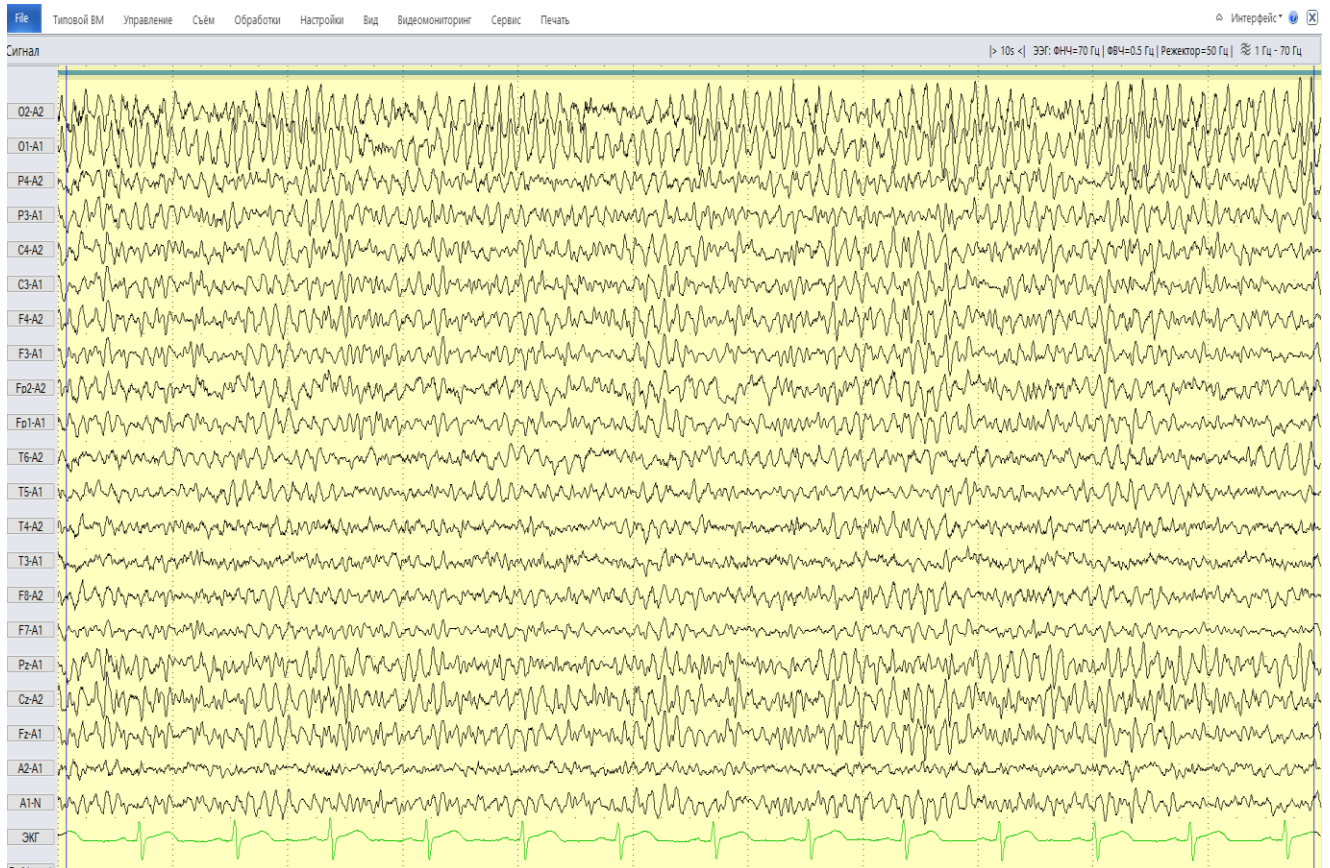


Рисунок 2.2 – Отфильтрованный ЭЭГ-сигнал, с удаленными артефактами от ЭКГ

ЭЭГ оценивали качественно (визуально) и количественно (описание ЭЭГ цифрами, графиками, диаграммами), то есть применяли комплексный анализ. Количественная ЭЭГ – это графическое представление ЭЭГ, обработанное методами математики и статистики с представлением ее в стандартизированном виде. Программное обеспечение ЭЭГ-исследования включало в себя весь набор обработок, используемых для анализа ЭЭГ: спектральный анализ с топографическим картированием, корреляционный и когерентный анализ, программная референтная реконструкция в любую монтажную схему отведений, автоматическая генерация формализованного протокола с описанием фоновой биоэлектрической активности головного мозга и реактивности на проводимые провоцирующие функциональные пробы. Кроме того, программное обеспечение включало автоматическое подавление влияния физиологических артефактов с использованием сигналов ЭКГ.

При качественном анализе ЭЭГ для последующего сопоставления с автоматизированным заключением применяли элементы формализации и ранжирования ее отдельных признаков. Так, при визуальном анализе ЭЭГ оценивали:

1) наличие и степень выраженности доминирующего, устойчивого (основного) ритма, определяли его частоту и амплитуду;

2) характеристики альфа-ритма, который является основным ритмом в норме после 7-8 лет: частоту, амплитуду, выраженность модуляций (четкие, хорошо сформированные веретена с периодическим падением нарастания амплитуды в пределах общего амплитудного фона); устойчивость (отсутствие участков спонтанной редукции амплитуды альфа-ритма); форму альфа-колебаний (синусоидальная или заостренная); зональные различия (распространение альфа-ритма с задних областей на передние при сохранном фронто-окципитальном градиенте); наличие билатерально-синхронной альфа-активности (вспышек, превышающих основной амплитудный фон);

3) бета-ритм по частоте, амплитуде, степени выраженности, особенностям зонального распределения;

4) наличие медленно-волновой активности (тета-и дельта-диапазона) – частоту, амплитуду, индекс выраженности и характер ее распределения в паттерне: диффузное, билатерально-синхронное, а также особенности зонального распределения;

5) регионарные амплитудные различия (ослабление или отсутствие амплитуд зонального градиента),

б) наличие патологической активности – наличие локальных расстройств коркового электрогенеза в виде периодического или продолженного регионального замедления, наличие или отсутствие специфической эпилептиформной активности.

Для выявления патологической активности исследуемым проводились стандартные провокационные пробы:

1. проба активации (открыть – закрыть глаза, проводилась трехкратно, в том числе для оценки реактивности основного ритма на ЭЭГ);

2. проба с фотостимуляцией: использовались следующие частоты в порядке возрастания: 3 Гц, 5 Гц, 10 Гц, 15 Гц, 16 Гц, 20 Гц, 3-27 Гц по нарастанию, стимуляция проводилась с открытыми и закрытыми глазами по 30 сек, с периодами отдыха по 10 сек между группами стимулов;

3. проба с гипервентиляцией: проба с ритмичным медленным форсированным дыханием в течение 3-5 минут.

Проба с открытием – закрытием глаз позволяет:

1. оценить реактивность регистрируемых ритмов - при открывании глаз обычно происходит подавление основного затылочного ритма в виде уменьшения его амплитуды;

2. является способом идентификации основного затылочного ритма;

3. может провоцировать появление непродолжительной эпилептиформной активности – признак фотосенситивности, известный как eye-closure sensitivity.

Во время пробы с фотостимуляцией происходит:

1. падение амплитуды основного (затылочного) ритма;

2. усвоение ритма фотостимуляции. Усвоение может происходить на отдельных или большинстве частот (гармоники, субгармоники).

3. Возможно возникновение:

– фотомиоклонического ответа («фотомиоклонии», «орбитальный фотомиоклонус»), проявляющийся в виде полиспайков, которые возникают синхронно со световыми вспышками, отражая ритмические подергивания мышц в области лба, лица, век;

– фотопароксизмального ответа, то есть провокация патологической эпилептиформной активности.

Проведение гипервентиляции вызывает снижение парциального давления CO₂ в крови (гипокапния), вазоконстрикцию и снижение мозгового кровотока. Указанные изменения приводят к изменению функционального состояния

отдельных нейронов и нейронных сетей, повышая уровень синхронизации работы нервных клеток.

На ЭЭГ во время гипервентиляции можно зарегистрировать:

1. дезорганизацию нормальной ритмики ЭЭГ, повышение количества медленных колебаний (дельта и тета-диапазона). Изменения могут постепенно усиливаться по ходу гипервентиляции;
2. появление диффузных билатеральных разрядов медленных дельта-волн;
3. патологическую эпилептиформную активность (субклиническую или клинический паттерн эпилептического приступа).

При количественном анализе применяли математически-статистические методы обработки ЭЭГ - результатов исследования. Традиционно при оценке результатов ЭЭГ-исследования используется только ее визуальный анализ, имеющий целый ряд ограничений ввиду невозможности диагностировать то или иное патологическое состояние по объективным количественным критериям. В этой связи в нашем исследовании был применен математический анализ ЭЭГ, базирующийся на современных методах статической обработки результатов электрофизиологических исследований.

При данном анализе ЭЭГ используются наиболее сложные в вычислительном отношении спектрально-аналитические методы. На Рисунке 2.3 отображены основные методы вычислительного анализа ЭЭГ.



Рисунок 2.3 – Схематичное представление методики вычислительного анализа ЭЭГ

Для обработки данных ЭЭГ отбирали наиболее информативные фрагменты и переводили их из программы «Энцефалан» в Excel, где проводили формирование баз данных. Затем в Excel осуществляли спектральный анализ Фурье.

Одним из классических методов компьютерной ЭЭГ, имеющим серьезное физиологическое обоснование и используемым практически во всех современных ЭЭГ-системах, является спектральный анализ ЭЭГ. Спектральный анализ сигнала или его разложение в ряд Фурье (преобразование Фурье) является методом, позволяющим раскрыть ритмическую структуру ЭЭГ-сигнала. Математически метод базируется на том факте, что любой сигнал, заданный на конечном интервале времени, может быть представлен в виде суммы взаимно ортогональных синусоидальных волн с различными частотами. Преобразование Фурье представляет собой комплексную функцию частоты, описывающую распределение амплитуд и фаз этих волн. Если в анализируемом сегменте ЭЭГ

присутствует какой-либо характерный ритм, это вызовет всплеск на его спектре. Поскольку преобразование Фурье является комплексной функцией и не имеет явного физического смысла, чаще используется квадрат модуля преобразования Фурье (спектр мощности), а также корень квадратный из этой величины – среднеквадратическое напряжение.

Технически, спектральный анализ ЭЭГ-сигналов в системе производится путем применения алгоритма быстрого преобразования Фурье к выделенному фрагменту ЭЭГ-длительности кратной эпохе анализа в 1 с (1 с, 2 с ... и т.д.). Для уменьшения эффектов просачивания спектра, обусловленного небольшой длиной эпохи анализа (особенно проявляющихся в низкочастотной области спектра ЭЭГ), перед применением сигнал быстрого преобразования Фурье подвергается оконному взвешиванию с использованием окна Ханна. Статистическую устойчивость оценок спектра мощности обеспечивает их вычисление на перекрывающихся эпохах анализа и последующая фильтрация гауссовым окном.

По ЭЭГ-сигналу могут быть вычислены различные частотные характеристики (представляющие собой зависимость конкретного спектрального показателя от частоты): амплитудный спектр, спектр мощности, фазовый спектр, кросс-спектр, когерентность, когерентная мощность и другие.

Полученные спектры помогают оценить характеристики ЭЭГ-сигнала (амплитуду и мощности) в зависимости от частоты, а также разделить ЭЭГ-сигнал на нужные нам частотные диапазоны.

Амплитудно-частотная характеристика или амплитудный спектр $A(f)$ является наиболее информативной и наиболее используемой в биологических и медицинских исследованиях частотной характеристикой.

На рисунке 2.4 приведены примеры спектров ЭЭГ. Как видно из сравнения, уменьшение эпохи анализа ведет к значительному снижению детализированности спектра (разрешения по частоте). С другой стороны, большое разрешение ведет к появлению различных случайных флуктуаций (вследствие влияния вытекания мощности, модуляции и др.), для нивелирования которых может оказаться полезным сглаживание спектра.

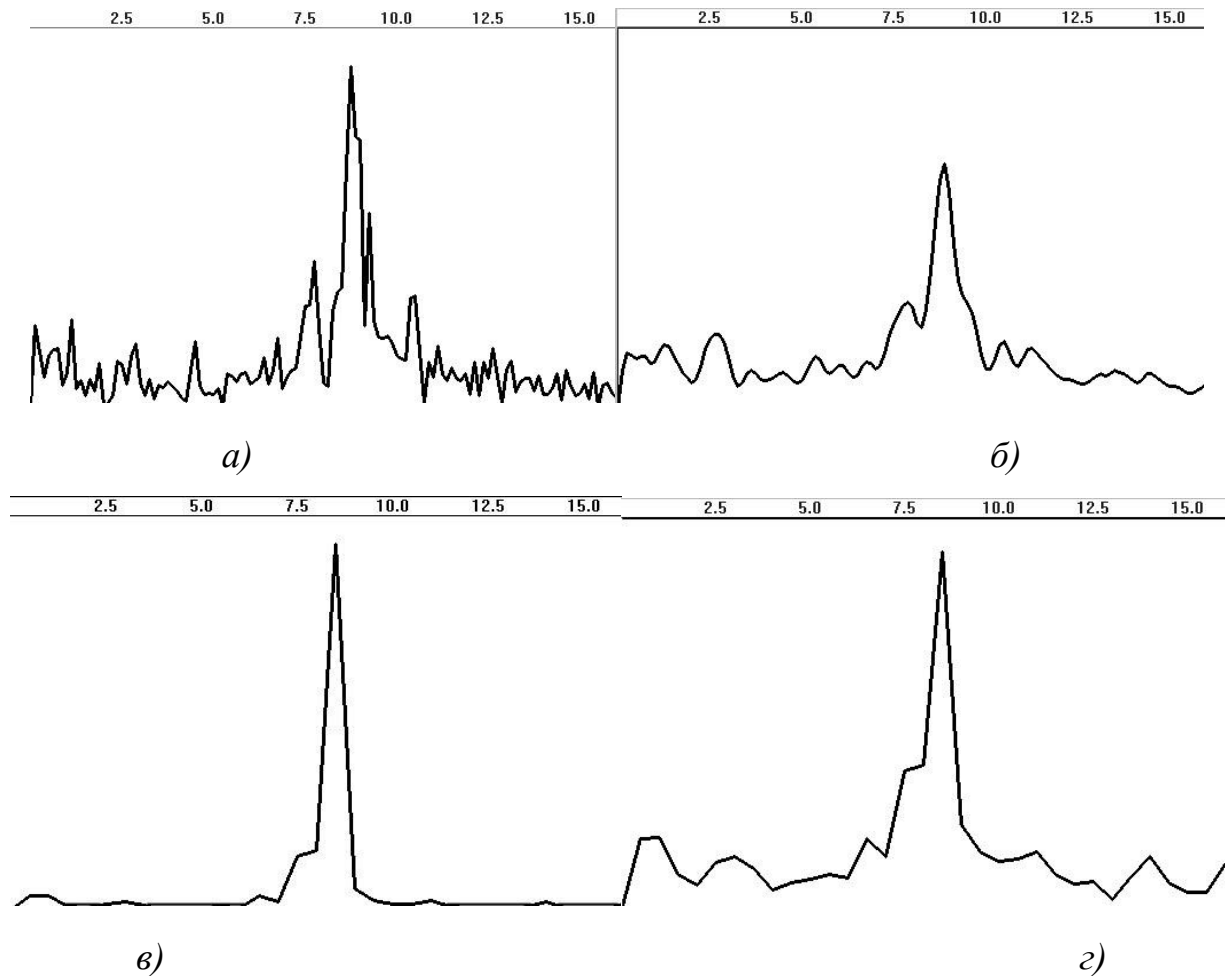


Рисунок 2.4 – Спектры ЭЭГ с доминированием альфа-ритма на частоте 8 Гц:
а – АЧХ на эпохе 8 с; *б* – АЧХ на эпохе 2 с; *в* – АЧХ на эпохе 8 с с тремя
 сглаживаниями; *г* – спектр мощности на эпохе 2 с

Спектр мощности представляет собой амплитудный спектр, возведенный в квадрат $P(f)=A(f)^2$.

Однако у спектра мощности по сравнению с амплитудно-частотной характеристикой есть три принципиальных недостатка: 1) интуитивно понятно, что амплитуда спектральных гармоник измеряется в милливольтках регистрируемого на скальпе напряжения, но далеко не просто понять, что означают измерения, выполненные в милливольтках в квадрате; 2) человеческий ум легко ориентируется в линейных соотношениях между несколькими переменными или измерениями, однако ему намного труднее воспринимать нелинейные соотношения (в данном случае квадратичные); 3) если сравнить

графики амплитудно-частотной характеристики и спектра мощности, то на последнем будут доминировать лишь отдельные пики (чаще всего – один главный пик), остальные же будут иметь пренебрежительно малую величину, тем самым соотношения взаимной значимости различных спектральных составляющих будут визуально и численно резко искажены.

На основе любой спектральной характеристики могут быть вычислены обобщенные спектральные показатели для всех интересующих исследователя частотных диапазонов. В качестве таких показателей в ЭЭГ-анализаторах обычно фигурируют следующие (Рисунок 2.5):

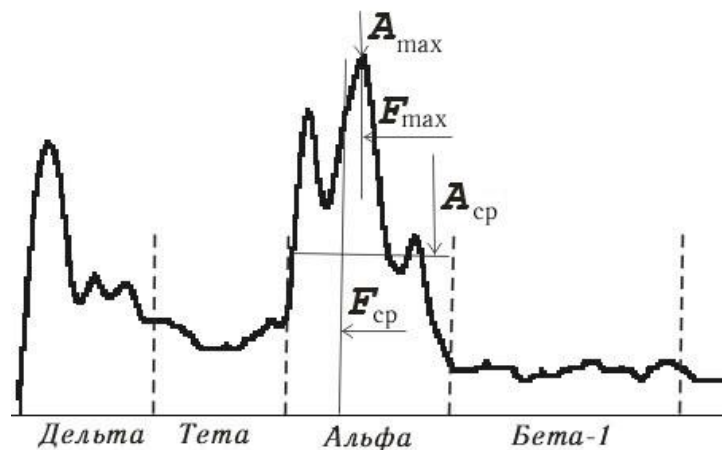


Рисунок 2.5 – Обобщенные спектральные показатели на примере альфа-диапазона

Примечание – A_{max} – максимальная амплитуда спектра в частотном диапазоне; F_{max} – частота максимальной по амплитуде гармоники; A_{cp} – средняя амплитуда спектра в частотном диапазоне; F_{cp} – средневзвешенная частота, соответствует центру тяжести фигуры, ограниченной кривой спектра в диапазоне, вычисляется по формуле:

$$F_{cp} = F_1 + (F_1 - F_m) \frac{1}{mA_{cp}} \sum_{i=1}^m A_i i, \quad (1)$$

где m – число гармоник в частотном диапазоне; F_1 , F_m – частотные границы диапазона; A_i – амплитуда i -й гармоники.

В исследовательской практике из этих показателей наиболее употребительным является A_{cp} .

В нашей работе сделан акцент на исследование спектра мощности (мощностной спектр ЭЭГ), так как он позволяет оценить мощность ЭЭГ-сигнала в

заданных диапазонах частот (например, в стандартных диапазонах: дельта, тета, альфа, бета), и по ним определить статистические различия спектров (между парами одноименных отведений двух записей или между всеми парами отведений одной записи). Оценивались относительные значения мощности по каждой частотной составляющей, имеющие более важное значение чем абсолютные значения мощности, так как они отражают представленность каждого ритма по отношению к общей биоэлектрической активности в общей структуре ЭЭГ.

Также в работе оценивался среднечастотный показатель основного альфа-ритма и его амплитуда, суммарная биоэлектрическая активность в различных областях. Под среднечастотным показателем подразумевается доминирующая частота в альфа-спектре (8–13 Гц), относящегося к основному доминирующему ритму фоновой активности ЭЭГ и определяющаяся с использованием усредненного математического анализа. Под суммарной биоэлектрической активностью подразумевается ее математическое производное – мощность суммарной биоэлектрической активности. Она обусловлена количеством синхронно осциллирующих нейронов, локализующихся в непосредственной близости от регистрирующего электрода [99].

Данные параметры (относительная мощность по ритмам в выбранных отведениях и мощность суммарной биоэлектрической активности, среднечастотный показатель альфа-ритма и также его амплитудные характеристики) можно получить из готовых таблиц в программе «Энцефалан».

Пошаговая инструкция: По умолчанию программа «Энцефалан» делит спектр на 6 диапазонов (дельта1, дельта2, тета, альфа, бета1, бета2), но необходимо вручную через настройки программы выбрать только 4 стандартных диапазона: дельта (0,5-4 Гц) - за счет объединения дельта1 и дельта2 в дельта, тета (4-8 Гц), альфа (8-13 Гц) и бета (13-50 Гц) - за счет объединения бета1 и бета2 в бета. Алгоритм настройки представлен на рисунке 2.6.

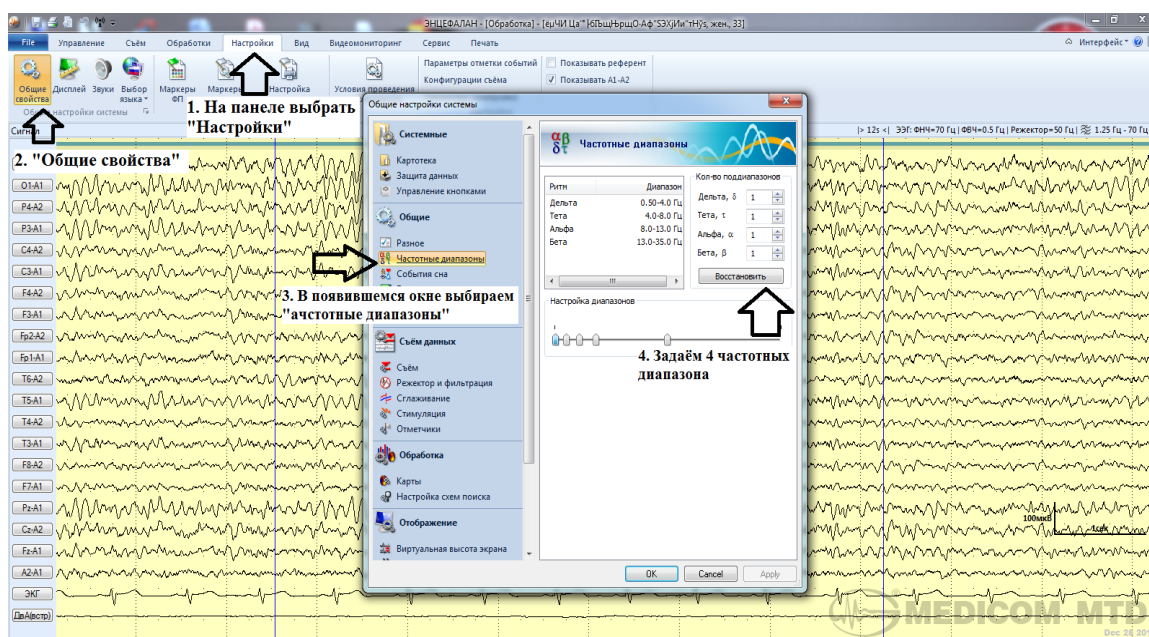


Рисунок 2.6 – Алгоритм настройки частотных диапазонов в программе «Энцефалан» в меню «Настройки»

После настройки диапазонов ЭЭГ переходят в меню «Обработка», программа сама строит спектры для каждого фрагмента и осуществляет расчет всех спектральных характеристик по всем отведениям и ритмам, а также дает расчет суммарной БЭА, отображает их в графическом виде и в табличном.

На Рисунке 2.7 изображена таблица абсолютных значений мощности, которая отображается первой по умолчанию при переходе в режим представления данных спектрального анализа в табличной форме. Нам необходимо перейти на закладку таблицы с относительными значениями мощности (Рисунок 2.8).

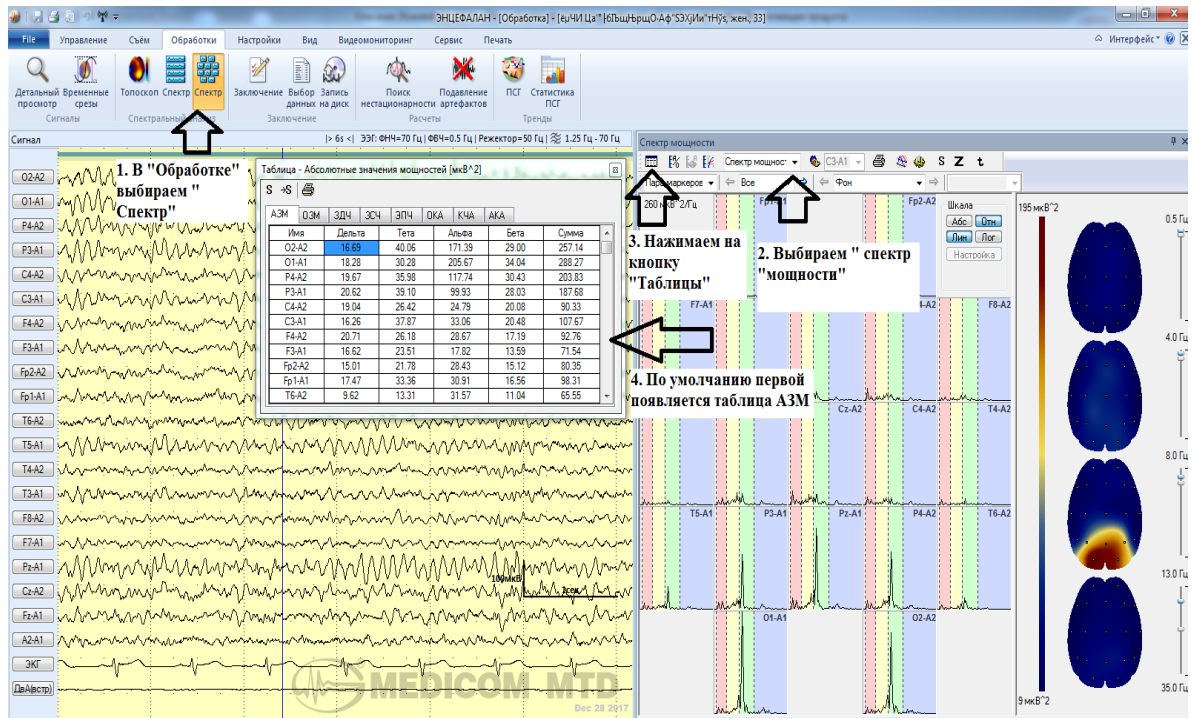


Рисунок 2.7 – Алгоритм проведения спектрального анализа и выбора окна «Таблицы спектральных характеристик ЭЭГ» с выбранной вкладкой «Абсолютные значения мощности (АЗМ)» в меню «Обработка» – «Спектральный анализ»

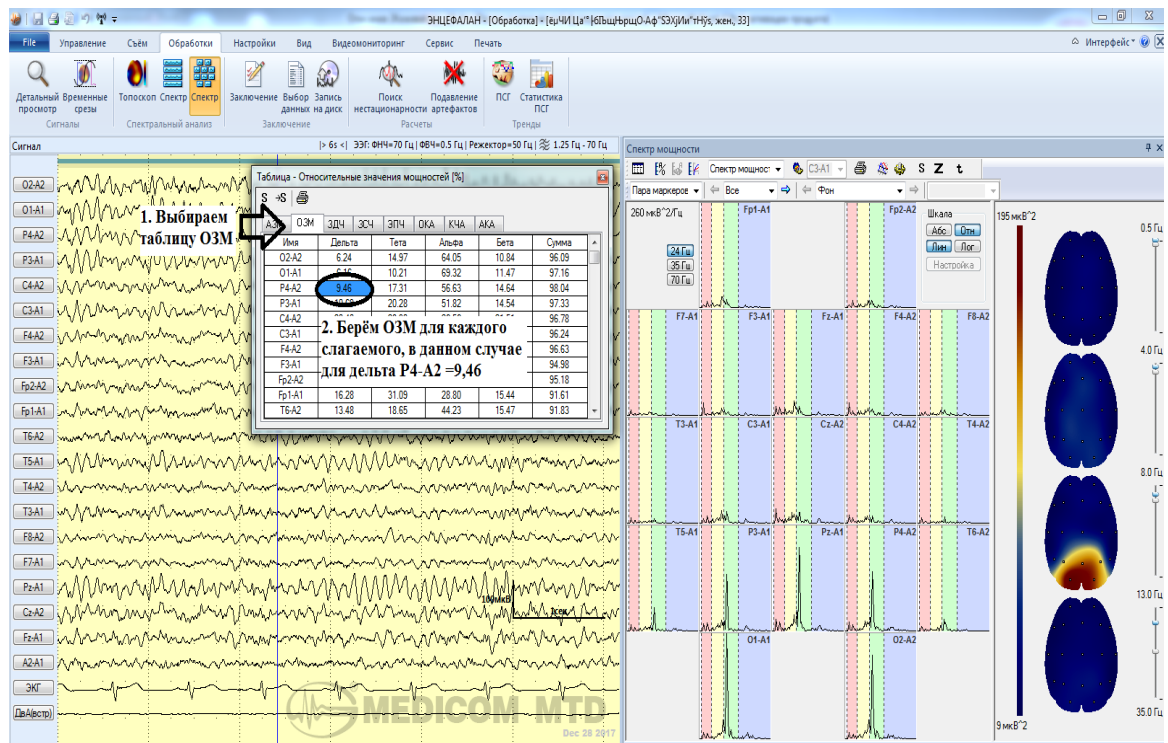


Рисунок 2.8 – Окно «Таблицы спектральных характеристик ЭЭГ» с выбранной вкладкой «Относительные значения мощности (ОЗМ)» в меню «Обработка» – «Спектральный анализ»

Таким образом, при качественном визуальном анализе ЭЭГ в всех группах обследуемых оценивали:

- основной альфа-ритм;
- наличие зональных различий;
- фоновую ритмику – бета-активность, медленно-волновые тета и дельта-ритмы;
- визуальную представленность (индекс выраженности) по всем частотным диапазонам;
- наличие билатерально-синхронных вспышек всех частотных диапазонов;
- реакции на функциональные пробы – с открытием – закрытием глаз, фотостимуляцией и гипервентиляцией;
- наличие патологической активности: региональных или диффузных замедлений, а также эпилептиформной активности.

Основой статистико-математического анализа ЭЭГ явились следующие показатели:

- среднечастотный показатель основного альфа-ритма;
- средняя амплитуда основного альфа-ритма;
- общая суммарная мощность ритмики (всех диапазонов частот) в целом, а также независимо в задних (O1 и O2) и передних (F3 и F4) отведениях;
- спектральный анализ ЭЭГ по отведениям;
- значения относительных значений мощности по основному альфа-ритму в задних (O1 O2) отведениях и медленным ритмам тета-дельта-диапазона в передних (F3 F4) отведениях;
- отношения показателей мощности альфа-ритма в задних (O1, O2) отведениях и медленных ритмов (тета-дельта – диапазона) в передних (F3, F4) отведения к общей суммарной мощности в данных отделах;

Во всех группах было выполнено построение спектров относительных значений мощности ЭЭГ для задних отведений (O1, O2) и передних отведений

(F3, F4), для оценки распределения ритмов всех частотных диапазонов. После чего графически выполнялось построение паттернов изменения мощности по всем ритмам (альфа, бета, тета, дельта) у пациентов АГ без КН, АГ с КН и сравнение их с паттернами изменения мощности у лиц из контрольной группы.

Комплекс вышеперечисленных показателей был положен в основу сопоставления особенностей ЭЭГ у больных АГ без КН и у больных АГ с КН по сравнению с контрольной группой для решения одной из основных задач исследования – установления объективных ЭЭГ-критериев наличия КН у больных АГ.

После проведенного лечения (2-й этап работы) у пациентов АГ с КН, разделенных на три подгруппы, также были проанализованы все вышеперечисленные качественные и количественные показатели с визуальной оценкой спектров ЭЭГ и проведением статистического анализа по проверке значимости различий характеристик ЭЭГ по отведениям до и после лечения.

2.3. Описание статистических методов анализа

Сбор данных осуществлялся при помощи электронных таблиц (для формирования базы данных) MSExcel версия 2017 (MSOffice, USA). Статистическую обработку данных проводили при помощи Excel, Statistica 10.0 и SPSSStatistic 26.0 (IBMStatistic, США).

Все количественные данные проверялись на подчинение нормальному закону распределения (НЗР) при помощи критериев Колмагорова-Смирнова и Шапиро-Улка (при $p > 0,05$ выборка распределяется по НЗР, при $p < 0,05$ выборка не подчиняется НЗР). Для описания количественных данных применяли средние значения и стандартные отклонения ($M \pm SD$), медиану и 25%, 75% квантили ($Me [Q_1; Q_3]$), минимальные и максимальные значения. При попарном сравнении независимых выборок использовали параметрический критерий t-Стьюдента (если выборки подчинялись НЗР) и непараметрический Манна-Уитни для независимых выборок (если выборки не подчинялись НЗР). В случаях сравнения одной

выборки до/после лечения применяли параметрический критерий t-Стьюдента для зависимых выборок (в случае, если выборки подчинялись НЗР) и непараметрический критерий Вилкоксона (в случаях, если выборки не подчинялись НЗР). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$ и статистически не значимыми при $p > 0,05$.

Для описания категориальных данных применяли абсолютные (количество человек) и относительные (% , частота встречаемости) значения. Сравнительный анализ категориальных данных проводили при помощи точного критерия Фишера и критерия χ^2 -Пирсона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$ и статистически не значимыми при $p > 0,05$.

Также в работе проводили расчет процентной разницы при изменении параметров до и после лечения.

$$\text{Процентная разница} = | (a - b) / [(a + b) / 2] | * 100\%, \quad (2)$$

Примечание – где, a = Первое число, b = Второе число.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Исходная характеристика обследуемых

В исследовании приняло участие 192 человека. Среди обследованных было 83 мужчины и 109 женщин, что составило в процентном соотношении соответственно 43% и 57%. Количество пациентов с установленным диагнозом АГ составило 148 человек (77%), в контрольную группу лиц без сердечно-сосудистых и неврологических заболеваний были включены 44 человека (22,9%). Больные АГ были подразделены на группу больных АГ без КН (1-я группа) – 49 больных и группу больных АГ с КН (2-я группа) – 99 чел.

Общая характеристика представителей 3-х групп, включенных в исследование, приведена в Таблице 3.1.

Таблица 3.1 – Характеристика представителей 3-х групп, включенных в исследование

Показатель	Лица без ССЗ и неврологических заболеваний (контрольная группа, n=44)	Больные АГ (1-я группа, n=49)	Больные АГ с КН (2-я группа, n=99)
Пол, м / ж	20/24	19/30	44/55
Возраст, годы	58,2±2,6	61,4±3,8	62±4,1
Продолжительность АГ, годы (сред)	-	5,2±1,4	6,7±2,2
Уровень АД, мм рт.ст.:			
САД	135±4,8	132±4,6	134±3,2
ДАД	79±5,6	74±3,5	78±2,8
Семейный анамнез АГ, %	15%	47%	51%
Дислипидемия, %	22%	55%	51%
Курение, %	13%	26%	22%
Нарушенная толерантность к глюкозе, %	2%	28%	32%

При включении в исследование был проведен опрос для оценки наличия или отсутствия проблем в когнитивной сфере, который включил выявление:

- субъективных жалоб на снижение памяти или трудности концентрации (снижения) внимания;
- жалоб родственников на появившиеся проблемы с памятью в виде забывчивости, трудности в выполнении профессиональных или бытовых обязанностей, странностей в поведении;
- невозможности для пациента полностью и самостоятельно изложить свой анамнез или правильно выполнять рекомендации врача;
- симптома «поворачивающейся головы», то есть переадресации вопроса родственнику в ответ на вопрос врача.

Для исследования когнитивной функции использовались нейропсихологические методы в виде Монреальской шкалы когнитивной оценки (MoCa-тест), а для исследования функциональной активности головного мозга использовались нейрофизиологические методы в виде проведения комплексного ЭЭГ-исследование, которое включало в себя как стандартный визуальный анализ, так и количественные методы обработки.

Частой причиной жалоб на снижения памяти являются эмоциональные расстройства в виде повышенной тревожности или снижения фона настроения (дистимия, депрессия), поэтому с помощью «Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS)» оценивалась эмоциональная сфера. В качестве комплексного критерия оценки основных сфер здоровья (физические и психические компоненты) проводилось тестирование по «Анкете оценки качества жизни SF – 36».

После проведения тестирования и консультации невролога группа больных АГ была разделена на две, в зависимости от наличия или отсутствия КН. Таким образом, в исследовании приняли участие три группы лиц: в 1-ю группу вошли пациенты с АГ без КН, во 2-ю – пациенты с АГ и КН; контрольную группу составили условно здоровые лица без сердечно-сосудистой и неврологической патологии.

3.2. Характеристика контрольной группы

Возраст лиц, включенных в контрольную группу, составил от 39 до 72 лет (57,2±2,6 лет). Средние значения САД соответствовали 135±4,8 мм.рт. ст., средние значения ДАД – 79±5,6 мм рт.ст.

У всех лиц контрольной группы отсутствовали жалобы на наличие когнитивного дефицита. Так, при анализе результатов анкетирования было выявлено, что среднее значение МоСа теста составило 27±2,2 баллов, что находилось в референтных границах нормы (26-30 баллов) и свидетельствовало об отсутствии КН.

Результаты по Госпитальной шкале тревоги и депрессии «HADS» показали, что среднее значение тревоги было 4±1,2 балла, а депрессии 2±2,3 балла, что также соответствовало нормальным показателям.

Результаты анкетирования по анкете качества жизни SF-36 представлены в виде средних значений (M±SD) в Таблице 3.2.

Таблица 3.2 – Результаты анкетирования по Анкете качества жизни SF-36

Показатели	Значения (баллов)
Физическое функционирование (PF)	79,2±2,3
Ролевое функционирование (RF)	91,3±1,8
Боль (BP)	69,2±5,1
Общее здоровье (GH)	82,4±2,1
Жизнеспособность (VT)	78,5±2,4
Социальное функционирование (SF)	96,3±5,6
Эмоциональное функционирование (RE)	91,2±4,2
Психологическое здоровье (MH)	89,3±6,1

Таким образом, у всех лиц контрольной группы отсутствовали КН, у них не было выявлено клинически значимых признаков тревоги и депрессии. По подавляющему большинству шкал качества жизни (за исключением шкалы физической активности) показатели были высокими и приближались к 100%.

Электроэнцефалографические показатели у лиц контрольной группы

Для лиц, включенных во контрольную группу, были характерны следующие качественные характеристики ЭЭГ:

- основной ритм альфа в пределах возрастной нормы;
- ритм чаще регулярный, организованный, реже слегка или умеренно дезорганизованный тета-волнами;
- зональные различия сохранены или незначительно сглажены;
- медленно-волновая активность низкого индекса выраженности, представлена в основном в передних отделах (лобные, височные, центральные отведения);
- бета-активность низкого индекса выраженности, в лобно-височных отделах;
- в основном отсутствуют билатерально-синхронные вспышки волн альфа, тета-диапазонов или присутствуют в малом количестве;
- отсутствует патологическая активность в виде замедлений или эпилептиформной активности.

В целом, оценивая ЭЭГ визуально в данной группе лиц без сердечно-сосудистой и неврологической патологии, мы констатируем отсутствие патологической ритмики, сохранены основной ритм и фоновые ритмы, правильное зональное распределение ритмики. Если анализировать медленно-волновую активность, то она присутствует в малом количестве: билатерально-синхронные вспышки медленных волн или отсутствуют, или имеют низкий индекс выраженности, что соответствует нормальным среднестатистическим показателям и отражает физиологические корково-подкорковые взаимоотношения.

Эпохи ЭЭГ, наиболее типичные для лиц контрольной группы, представлены на Рисунках 3.1-3.2.

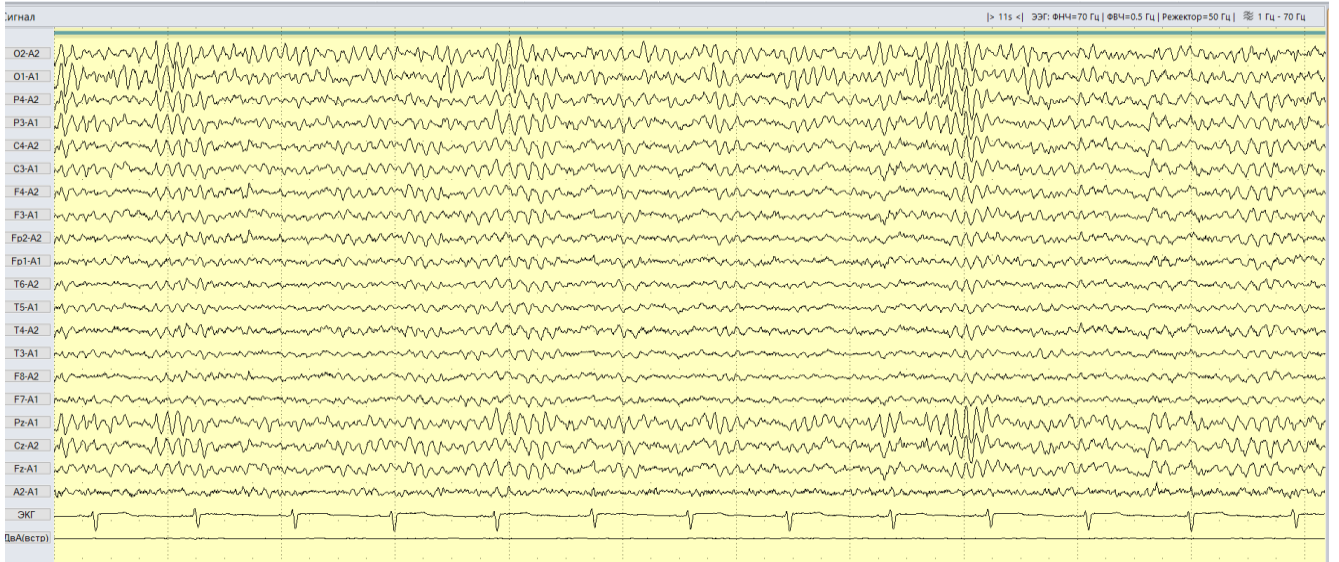


Рисунок 3.1 – Эпохи ЭЭГ (наиболее типичные) в контрольной группе

На данной эпохе ЭЭГ регистрируется хорошо организованный альфа-ритм, регулярный, с четко выраженными зональными различиями – основной альфа-ритм наиболее представлен в затылочных отделах, и по мере продвижения к лобным отделам его представленность уменьшается. Отсутствуют билатерально-синхронные вспышки медленных волн тета-дельта-диапазонов.

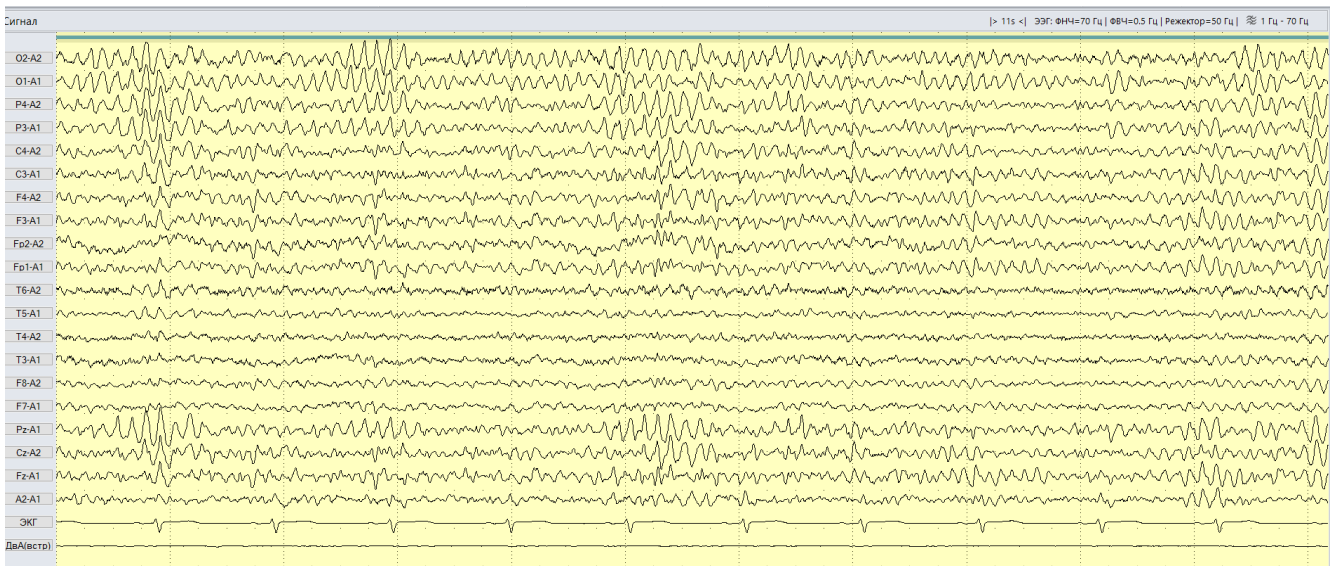


Рисунок 3.2 – Эпохи ЭЭГ (наиболее типичные) в контрольной группе

На данном рисунке также визуализируется хорошо организованный альфа-ритм, регулярный, с зональными различиями, но в отличие от предыдущего рисунка регистрируются редкие билатерально-синхронные вспышки волн альфа-диапазона, что является индивидуальным вариантом нормы.

Для лиц, включенных в контрольную группу, были характерны следующие количественные характеристики ЭЭГ.

1. Показатели основного альфа-ритма:
 - среднечастотный показатель основного альфа-ритма – $10,8 \pm 3,6$ Гц
 - средняя амплитуда основного альфа-ритма- $81,4 \pm 2,3$ мкВ
2. Анализ общей суммарной мощности.

Общая суммарная мощность в задних (O1 и O2) и передних (F3 и F4) отведениях:

- O1 $90,2 \pm 2,3$;
 - O2 $89,2 \pm 3,1$;
 - F3 $89,3 \pm 1,9$;
 - F4 $86,2 \pm 2,3$
3. Спектральный анализ спектров ЭЭГ представлен на Рисунках 3.3-3.6.

По данным рисункам, отражающим распределение частот в парных затылочных (задних) и лобных (передних) отведениях, возможно проанализировать частоту основного альфа-ритма.



Рисунок 3.3 – Суммарный относительный спектр ЭЭГ отведения O2-A2

Примечание – На данном графике в отведении O2 регистрируется пик частот (наибольшая их представленность) в диапазоне от 10 до 13 Гц.



Рисунок 3.4 – Суммарный относительный спектр ЭЭГ отведения О1-А1

Примечание – На данном графике в отведении О1 регистрируется пик частот в диапазоне от 11 до 12 Гц.



Рисунок 3.5 – Суммарный относительный спектр ЭЭГ отведения F3-A1

Примечание – На данном графике в отведении F3 регистрируется пик частот в диапазоне от 8-9 Гц.



Рисунок 3.6 – Суммарный относительный спектр ЭЭГ отведения F4-A2

Примечание – На данном графике в отведении F4 видим пик частот в диапазоне от 10-13 Гц.

На представленных выше графиках мы оценивали частоту основного альфа-ритма, который встречается во всех отведениях, с максимумом представленности в задних отделах (затылочные отведения O1-O2), поэтому для анализа были выбраны отведения O1, O2 и для сравнения, наиболее удаленные от них, передние отведения (лобные отведения F3, F4). В результате мы зарегистрировали хорошо заметные пики (выступающая часть графика) по индексу выраженности в диапазоне альфа-частот (от 8 до 13 Гц) как в затылочных, так и в лобных отведениях, что свидетельствовало о значимом увеличении мощности в диапазоне определенной частоты по альфа-ритму. Также больший процент основного альфа-ритма имеет устойчивую частоту на определенной величине в альфа-диапазоне, т.е. является достаточно регулярным (без колебания частот), что и характерно для нормальной ЭЭГ.

4. Показатели относительной мощности по основному альфа-ритму и ритмам тета-дельта-диапазонов:

1. Относительные значения мощности (ОЗМ) по основному альфа-ритму в задних (O1 O2) отведениях и медленным ритмам тета-дельта-диапазона в передних (F3 F4) отведениях.

– ОЗМ альфа-ритма в O1 – $75,2 \pm 4,1$, ОЗМ альфа-ритма в O2 – $72,8 \pm 3,9$

- ОЗМ тета-ритма в F3 – $5,2 \pm 0,9$, ОЗМ тета-ритма в F4 – $4,3 \pm 0,8$
- ОЗМ дельта-ритма в F3 – $7,8 \pm 1,2$, ОЗМ дельта-ритма в F4 – $7,6 \pm 1,2$
- 2. Отношения показателей мощности альфа-ритма в задних (O1, O2) отведениях и медленных ритмов (тета-дельта – диапазона) в передних (F3, F4) отведения к общей суммарной мощности:
 - показатель относительной мощности альфа ритма в отведениях O1 и O2 (затылочные отделы) к общей суммарной мощности составил 81%
 - показатель относительной мощности тета+дельта ритма в отведениях F3 и F4 (лобные отделы) к общей суммарной мощности составил 14%.

Данные показатели мощностей отражают высокую представленность ритма альфа-диапазона в задних отделах головного мозга (O1-O2), в областях его наибольшей локализации, а также достаточно низкую представленность медленных ритмов тета-дельта-диапазона в зоне их максимальной локализации в передних отделах (F3-F4), причем полученные показатели соответствуют среднестатистическим показателям у взрослого человека (альфа-ритма более 50%, тета-дельта-ритм: не более 30%), что характерно для нормы.

Таким образом, качественный и количественный анализ ЭЭГ у лиц контрольной группы свидетельствует об отсутствии у них патологических изменений биоэлектрической активности головного мозга, что коррелирует и с результатами тестов, не выявивших КН.

3.3. Общая характеристика двух групп пациентов с АГ и их сравнительная характеристика с лицами контрольной группы

Возраст пациентов с АГ находился в диапазоне от 42 до 79 лет ($61,7 \pm 3,9$ года).

Все больные АГ получали адекватную антигипертензивную терапию, которая обеспечивала им достижение целевого уровня АД. Средние показатели АД у больных из 1-й группы составили: САД $132 \pm 4,6$ мм.рт.ст., ДАД $74 \pm 3,5$ мм.рт.ст; у пациентов из 2-й группы: САД $134 \pm 3,2$ мм.рт.ст.; ДАД $78 \pm 2,8$

мм.рт.ст. Таким образом, все пациенты в исследуемых группах достигли целевых значений АД.

3.3.1. Жалобы пациентов с АГ (1-й и 2-й групп наблюдения)

У всех пациентов с АГ, включенных в данное исследование, не было свидетельства родственников о когнитивном снижении за последнее время, все больные правильно и полно излагали свой анамнез и выполняли рекомендации врача, также отсутствовал симптом «поворачивающейся головы».

Больные 1-й группы (АГ без КН) предъявляли преимущественно неспецифические жалобы на повышенную утомляемость, периодические головные боли, нарушения сна.

В отличие от представителей 1-й группы, больные, включенные во 2-ю группу (АГ с КН) предъявляли жалобы, свидетельствующие о субъективно ощущаемом ими нарушении когнитивных процессов. Частота наличия жалоб на КН во 2-й группе представлена в Таблице 3.3.

Таблица 3.3 – Жалобы пациентов с АГ с КН (n=99)

Симптомы	Абс., чел	Отн., %
Снижение управляющих функций (планирование, контроль, целеполагание)	80	81,1
Замедленность при выполнении когнитивных задач	76	80,4
Снижение концентрации внимания	76	76,4
Снижение памяти	68	68,9
Головная боль	66	66,9
Головокружение	43	43,2
Нарушения сна	54	54,7
Утомляемость	57	57,4
Повышенная тревожность	25	25,0
Эмоциональная лабильность (изменение настроения)	14	14,2

Результаты клинического тестирования по данным «MoCa», «HADS» и «SF-36»

Распределение результатов оценки когнитивных функций по MoCa-тесту в группах пациентов с АГ представлено в Таблице 3.4.

Таблица 3.4 – Распределение результатов оценки когнитивных функций по MoCa-тесту в группе пациентов с АГ

MoCa-тест	Пациенты с АГ (n=148)	
	Абс., чел.	Отн., %
1-я группа (26 баллов и выше)	49	33
2-я группа (19-25 баллов)	99	67

Обращает внимание, что значения MoCa-теста у больных 1-й группы находились в пределах нормы и практически не отличались от аналогичного показателя в контрольных группе. Что касается больных 2-й группы, то полученные показатели данного теста указывали на наличие умеренных КН. Средний балл у лиц 1-й группы составил $27,6 \pm 1,2$, у больных из 2-й группы - $24,9 \pm 2,5$ баллов;

По результатам оценки эмоциональной сферы по «HADS» пациентов с АГ в двух группах на момент начала исследования были получены следующие значения: уровень тревоги был $6 \pm 1,5$ баллов и уровень депрессии был равен $6,9 \pm 1,8$ баллов. К группе риска никто не относился и значимых клинических состояний в виде тревоги и депрессии выявлено не было.

Результаты оценки общего состояния здоровья пациентов с АГ по шкале «SF-36» представлены в Таблице 3.5.

Таблица 3.5 – Результаты оценки общего состояния здоровья пациентов с АГ по шкале «SF-36»

Показатели	1-я группа	2-я группа	Контрольная группа	p _{1к}	p _{2к}
Физическое функционирование (PF)	75±1,4	68,3±3,5	79,2±2,3	0,01*	0,01*
Ролевое функционирование (RP)	63,8±2,3	43±2,7	91,3±1,8	0,003*	0,001*
Боль (BP)	64,2±1,9	45,6±3,1	69,2±5,1	0,04*	0,001*
Общее здоровье (GH)	63,4±1,5	48,6±3,2	82,4±2,1	0,01*	0,001*
Жизнеспособность (VT)	68,2±2,3	56,6±6,7	78,5±2,4	0,02*	0,001*
Социальное функционирование (SF)	94,8±2,1	81,1±5,3	96,3±5,6	0,04*	0,01*
Эмоциональное функционирование (RE)	69,2±1,7	62,3±4,1	91,2±4,2	0,02*	0,0001*
Психологическое здоровье (MH)	79,6±2,2	60,8±3,9	89,3±6,1	0,01*	0,01*

Примечание – * – различия статистически значимы при $p < 0,05$ согласно критерию Манна-Уитни, где p_{1к} – уровень значимости при сравнении между 1 группой и контрольной, p_{2к} – уровень значимость при сравнении между 2 группой и контрольной.

Таким образом, при оценке общего состояния здоровья пациентов с АГ по шкале «SF-36» отмечается снижение всех показателей, отражающих физическое и психологическое благополучие, более выраженное у пациентов 2-й группы (АГ с КН).

3.3.2. Электроэнцефалографические показатели у больных АГ 1-й и 2-й групп

Качественный анализ ЭЭГ пациентов с АГ 1-й и 2-й групп:

Для всех пациентов с АГ, включенных во 1-ю и 2-ю группы по визуальным характеристикам были установлены сходные параметры ритмов ЭЭГ:

– уменьшение индекса выраженности альфа-ритма,

- нерегулярность основного альфа-ритма, в виде его дезорганизации тета-дельта – активностью («дезорганизованный» тип ЭЭГ),
- сглаживание зональных различий по основному альфа-ритму,
- увеличение индекса выраженности тета- и дельта-ритмов, с акцентом в лобно-центральных отделах – «дезорганизованный тип» ЭЭГ
- появление диффузных вспышек волн тета/дельта-диапазонов, в основном не превышающих амплитуду основной ритмики,
- увеличение быстрой бета-активности, генерализованно или с акцентом в передних отделах,
- у части пациентов наблюдался «плоский тип» ЭЭГ в виде наличия полиритмичной ЭЭГ с уменьшением по амплитуде и по индексу выраженности основного альфа-ритма, часто с наложениями ЭКГ – артефактов в монополярном монтаже.

Сравнительные особенности качественных характеристик ЭЭГ пациентов 1, 2 групп и лиц контрольной группы представлены в Таблице 3.6.

Таблица 3.6 – Сравнительные особенности качественных характеристик ЭЭГ пациентов 1, 2 групп и лиц контрольной группы

1-я, 2-я группа	контрольная группа
<ul style="list-style-type: none"> – уменьшение индекса выраженности альфа-ритма, – нерегулярность основного альфа-ритма, в виде его дезорганизации тета-дельта – активностью («дезорганизованный» тип ЭЭГ), – чаще сглаживание зональных различий по основному альфа-ритму, – увеличение индекса выраженности тета- и дельта-ритмов, с акцентом в лобно- 	<ul style="list-style-type: none"> – основной ритм альфа в пределах возрастной нормы, чаще высокого индекса; – ритм чаще регулярный, организованный, реже слегка или умеренно дезорганизованный тета-волнами; – зональные различия сохранены или незначительно сглажены; – медленно-волновая активность низкого индекса выраженности, представлена в основном в передних отделах (лобные, височные,

центральных отделах – «дезорганизованный тип» ЭЭГ – увеличение быстрой бета-активности, генерализованно или с акцентом в передних отделах, – появление диффузных вспышек волн тета/дельта-диапазонов, в основном не превышающих амплитуду основной ритмики, – у части пациентов наблюдался «плоский тип» ЭЭГ в виде наличия полиритмичной ЭЭГ с уменьшением по амплитуде и по индексу выраженности основного альфа-ритма, часто с наложениями ЭКГ – артефактов в монополярном монтаже. – отсутствует патологическая активность в виде региональных замедлений или эпилептиформной активности.

центральные отведения); – бета-активность низкого индекса выраженности, в лобно-височных отделах; – в основном отсутствуют билатерально-синхронные вспышки волн альфа, тета-диапазонов или присутствуют в малом количестве; – отсутствует патологическая активность в виде региональных замедлений или эпилептиформной активности.

Эпохи ЭЭГ, наиболее типичные для больных с АГ, представлены на Рисунках 3.7-3.10.

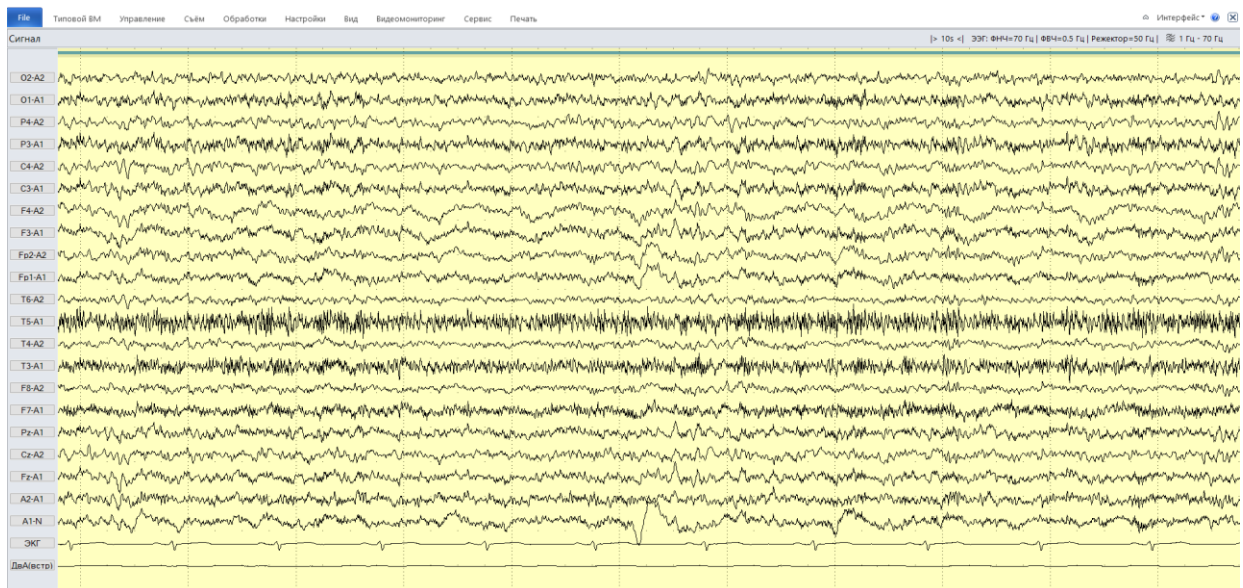


Рисунок 3.7 – Эпоха ЭЭГ (наиболее типичная) у больных АГ в виде «дезорганизованного типа ЭЭГ»

На данном рисунке мы видим, что альфа-ритм не однороден, в его структуру встраиваются волны тета-дельта-диапазонов, что определяет его дезорганизованность, также видно отсутствие зональные различий – альфа-ритм не находится только в задних (О1-О2 затылочных отделах), а переходит и на все остальные отделы (центральные, лобные, височные отделы).

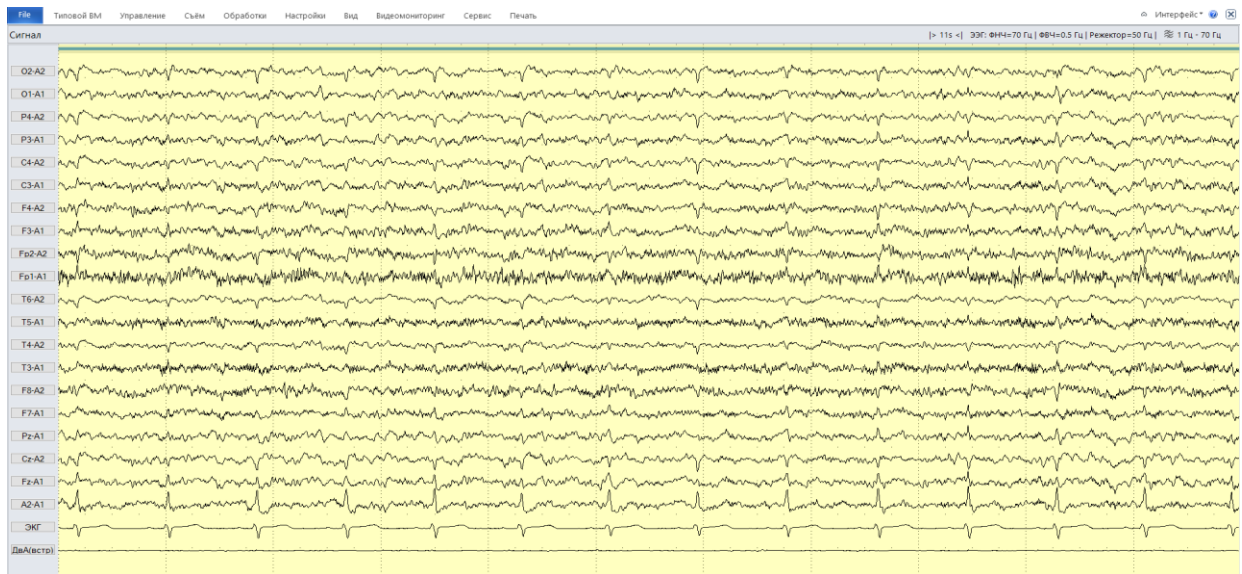


Рисунок 3.8 – Эпоха ЭЭГ (наиболее типичная) у больных АГ в виде «плоского типа ЭЭГ»

На данном фрагменте ЭЭГ регистрируется уменьшение амплитуды основного альфа-ритма – уплощение биоэлектрической активности, исчезновение зональных различий, наложения на всей эпохе по всем отведениям артефактов ЭКГ.

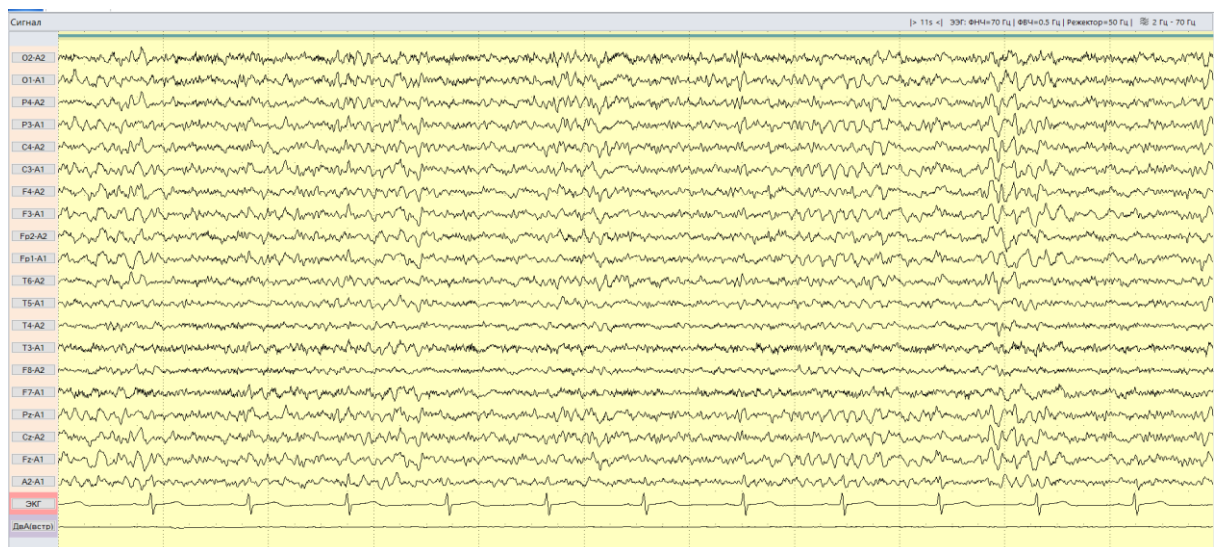


Рисунок 3.9 – Эпоха ЭЭГ (наиболее типичная) у больных АГ в виде «дезорганизованного типа ЭЭГ»

На данном рисунке отражено характерное для больных АГ увеличение количества медленно-волновой активности по всем отведениям, а также в виде появления билатерально-синхронных всплесков волн тета-дельта-диапазона диффузно, превышающих амплитуду основной альфа-активности.

Таким образом, при визуальном анализе ЭЭГ пациентов как 1-й, так и 2-й групп обращает на себя внимание следующая общая тенденция:

- снижение индекса выраженности основного альфа-ритма, неправильная его зональная организация, увеличение медленно-волновой активности диффузно или в передних отделах, а также в виде билатерально-синхронных всплесков. Преобладают такие варианты ЭЭГ как «дезорганизованный тип» или «плоский тип», в отличие от «организованного типа» ЭЭГ в контрольной группе. Причем более выраженные отличия, а именно, увеличение медленно-волновой активности диффузно или в передних отделах, а также в виде билатерально-синхронных всплесков, наблюдались во 2-й группе пациентов АГ с КН.

Данные изменения отражают тот факт, что в процессе прогрессирования когнитивной дисфункции происходит значимое снижение амплитудных и пространственных характеристик альфа-ритма и повышение медленно-волновой активности или диффузно, или с акцентом в передних лобно-центральных отделах, также могут регистрироваться билатерально-синхронные всплески различного частотного диапазона.

Однако это изменения ЭЭГ являются неспецифическими и могут быть обнаружены при других заболеваниях.

Представленные выше данные свидетельствуют об отсутствии существенных различий между больными 1-й и 2-й групп при качественном анализе ЭЭГ, что не позволяет опираться на визуальную оценку ЭЭГ для объективизации КН.

Количественный анализ ЭЭГ пациентов АГ 1-й и 2-й групп:

Для пациентов, включенных в 1 и 2 группы были характерны следующие **количественные характеристики ЭЭГ:**

1. При проведении сравнительного анализа основных количественных характеристик ЭЭГ у больных 1-й и 2-й групп в сопоставлении с группой контроля были получены результаты, представленные в Таблице 3.7.

Таблица 3.7 – Результаты сравнительного анализа количественных характеристик ЭЭГ в 1, 2 и контрольной группах

№	Характеристика (параметр) ЭЭГ	Контрольная группа	1 группа (АГ без КН)	2 группа (АГ с КН)	p
1.	Частота основного ритма (усредненная) составила, Гц	10,8±3,6	9,11±2,1	8,34±1,4	p _{1К} =0,01* p _{2К} =0,001* p ₁₂ =0,01
2.	Амплитуда основного ритма (усредненная), мкВ	81,4±2,3	61,3±3,2	59,1±3,3	p _{1К} =0,01* p _{2К} =0,001* p ₁₂ =0,03*
3.	Суммарная биоэлектрическая активность (усредненная)	88,7±3,1	67±5,6	58,6±4,2	p _{1К} =0,01* p _{2К} =0,001* p ₁₂ =0,01*
4.	Средний показатель относительной мощности тета+дельта ритма в отведениях F3 и F4 (лобные отделы) к основной ритмике, %	14±1,2	39±1,3	60±5,1	p _{1К} =0,01* p _{2К} =0,0001* p ₁₂ =0,001*
5.	Средний показатель относительной мощности альфа ритма в отведениях О1 и О2 (затылочные отделы) к основной ритмике, %	81±3,8	62,3±4,3	55±6,2	p _{1К} =0,01* p _{2К} =0,001* p ₁₂ =0,01*

Примечание – * – различия статистически значимы при p<0,05 согласно критерию Манна-Уитни, где p_{1К} – уровень значимости при сравнении между 1 группой и контрольной, p_{2К} – уровень значимости при сравнении между 2 группой и контрольной, p₁₂ – уровень значимости при сравнении 1 и 2 групп.

Таким образом, в 1-й и 2-й группах пациентов частота и амплитуда основного ритма, суммарная биоэлектрическая активность, показатель средней относительной мощности альфа ритма в отведениях О1 и О2 (затылочные отделы) к основной ритмике были статистически значимо ниже, а показатель средней относительной мощности тета+дельта ритма в лобных отделах к мощности основной ритмики в передних отделах статистически значимо выше, чем в контрольной группе. Обращает на себя внимание более выраженное отличие данных показателей во 2-й группе в сравнении с нормой ($p_{2K}=0,001^*$), особенно по критерию среднего показателя относительной мощности тета+дельта ритма в отведениях F3 и F4 (лобные отделы) к основной ритмике (%) ($p_{2K}=0,0001^*$). Различия в показателях между 1-й и 2-й группами больных АГ были также статистически достоверны во всем параметрам с наибольшей разницей по среднему показателю относительной мощности тета+дельта ритма в отведениях F3 и F4 (лобные отделы) к основной ритмике – 39 % и 60%.

У всех пациентов 1-й группы (АГ без КН) показатель средней относительной мощности тета+дельта ритма в лобных отделах к мощности основной ритмики в передних отделах не превышал таким образом 40%, что позволило нам предположить, что для больных АГ без КН данное значение будет являться пороговым. Соответственно значение показателя средней относительной мощности тета+дельта ритма в лобных отделах к мощности основной ритмики в передних отделах более 40% с электроэнцефалографической точки зрения может отражать наличие КН у больных АГ. Следует отметить, что в доступной нам литературе отсутствуют нормативы процентной представленности медленно-волновой активности, в том числе ее мощности, как в норме, так и при различных патологических состояниях головного мозга.

Так как альфа-ритм отражает оптимальное состояние висцеральных, корково-подкорковых взаимовлияний и обеспечивает оптимальный гомеостаз, показатели снижение альфа-ритма по частоте, амплитуде и относительно мощности у больных с КН могут отражать процессы растормаживания подкорковых структур и угнетения нормального альфа-ритма, с постепенным

замещением его ритмами иной частоты, общим нарастанием медленно-волновых колебаний при увеличении когнитивного дефицита [130, 115].

2. Спектральный анализ ЭЭГ по отведениям: построение спектров относительных значений мощности ЭЭГ, визуальная оценка спектров.

Для более полного определения характеристик основного альфа ритма ЭЭГ покоя в различных отведениях, а не только его усредненного анализа, была проведена математическая обработка данных ЭЭГ при помощи анализа Фурье в программе Excel, а также построены спектры по каждому отведению. При этом анализировали не абсолютные, а относительные (так называемые нормированные) значения мощности (каждое значение мощности делили на общую мощность спектра ЭЭГ). В отличие от оценки абсолютных значений мощности, показатели относительной выраженности ритмической составляющей ЭЭГ в большей степени связаны не с амплитудой, а с индексом (представленностью колебаний) каждого частотного диапазона, что дает более правильные представления о присутствии ритмов того или иного диапазона по каждому из отведений.

На Рисунках 3.10-3.17 представлены суммарные относительные спектры ЭЭГ для анализируемых отведений. В 1-й и 2-й группах были проанализированы 4 отведения ЭЭГ, как и в контрольной группе – задние (O1, O2), где максимально выражен основной альфа-ритм и передние (F3, F4), где выраженность альфа-ритма минимальна, для того чтобы оценить распределение ритмов всех частотных диапазонов.

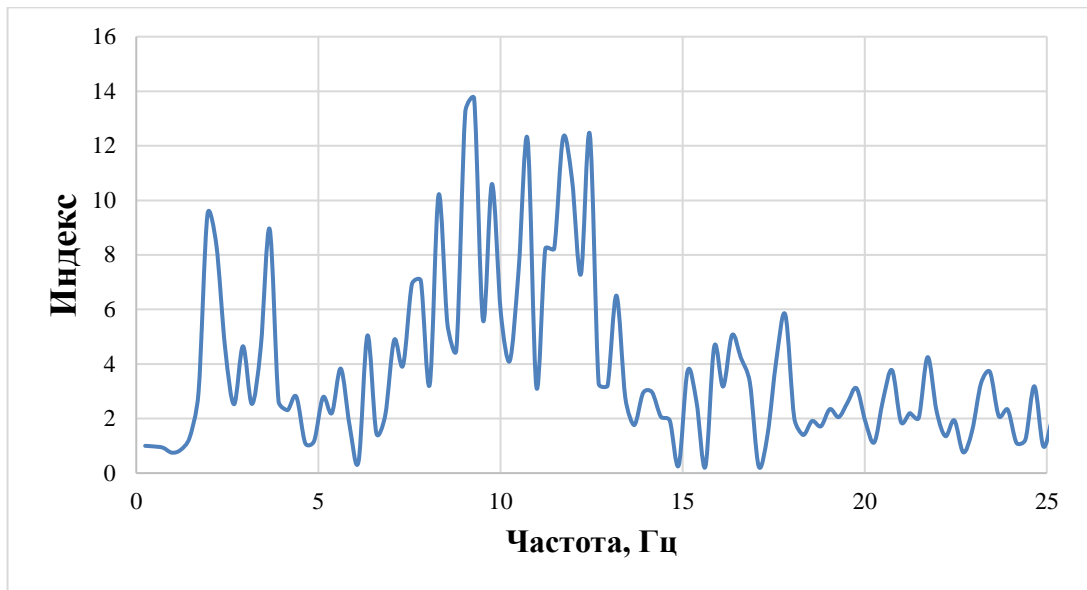


Рисунок 3.10 – Суммарный относительный спектр для отведения О2-А2 у пациентов 1-й группы

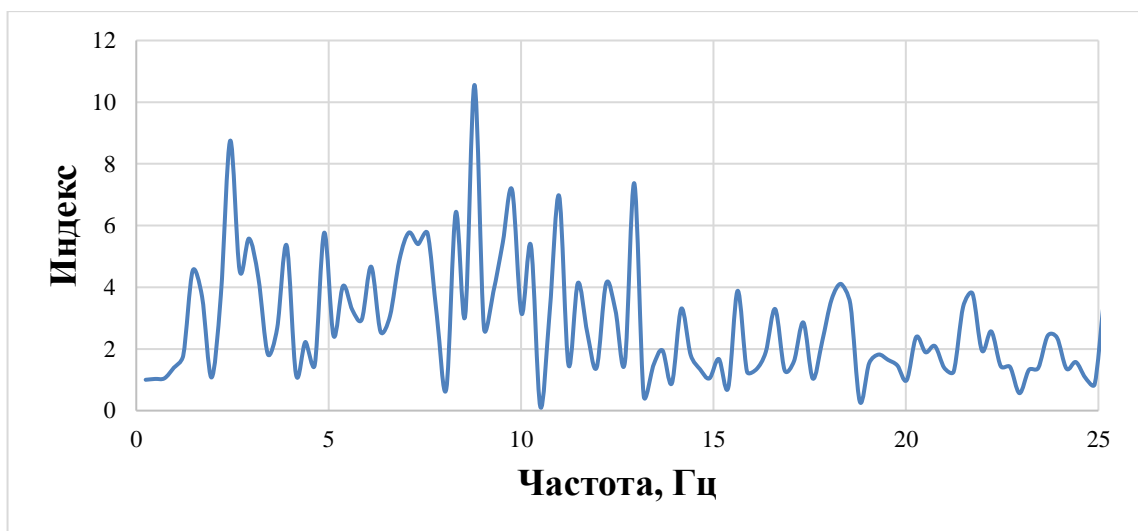


Рисунок 3.11 – Суммарный относительный спектр ЭЭГ отведения О2-А2 у пациентов 2-й группы

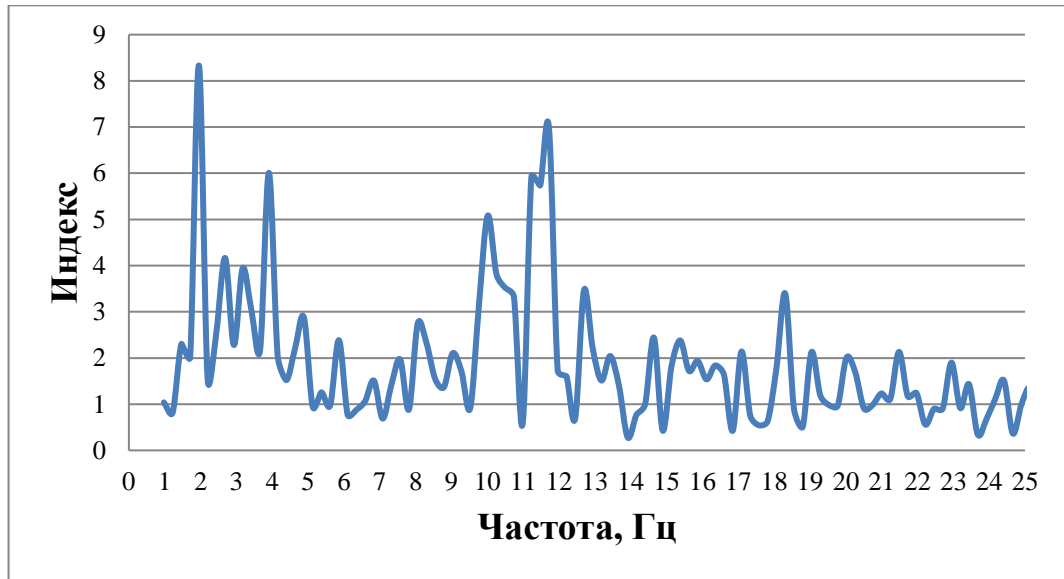


Рисунок 3.12 – Суммарный относительный спектр ЭЭГ отведения О1-А1 у пациентов 1-й группы

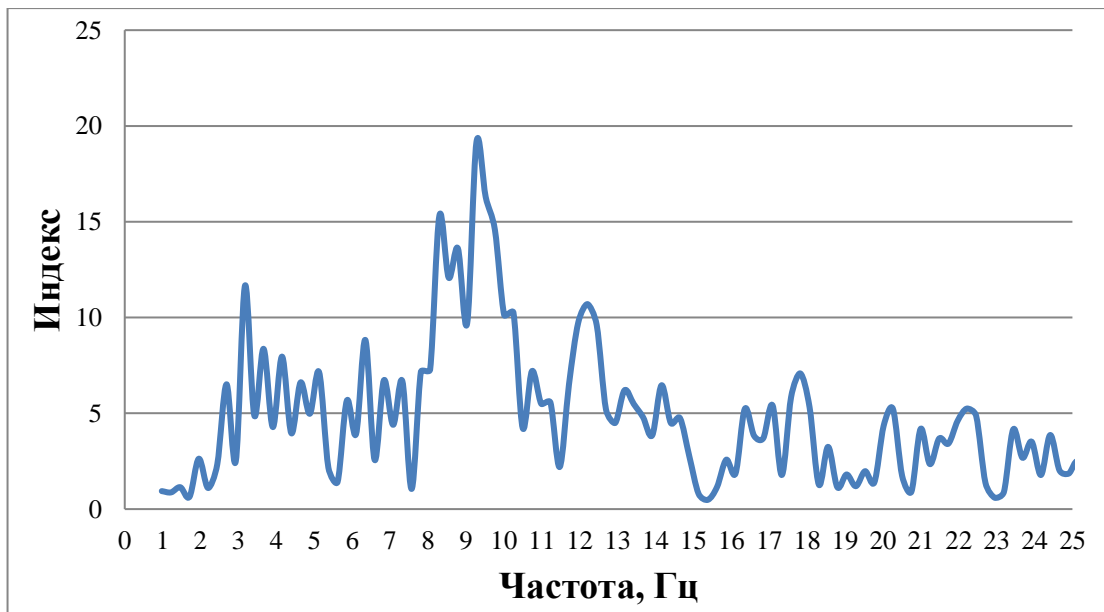


Рисунок 3.13 – Суммарный относительный спектр ЭЭГ отведения О1-А2 у пациентов 2-й группы

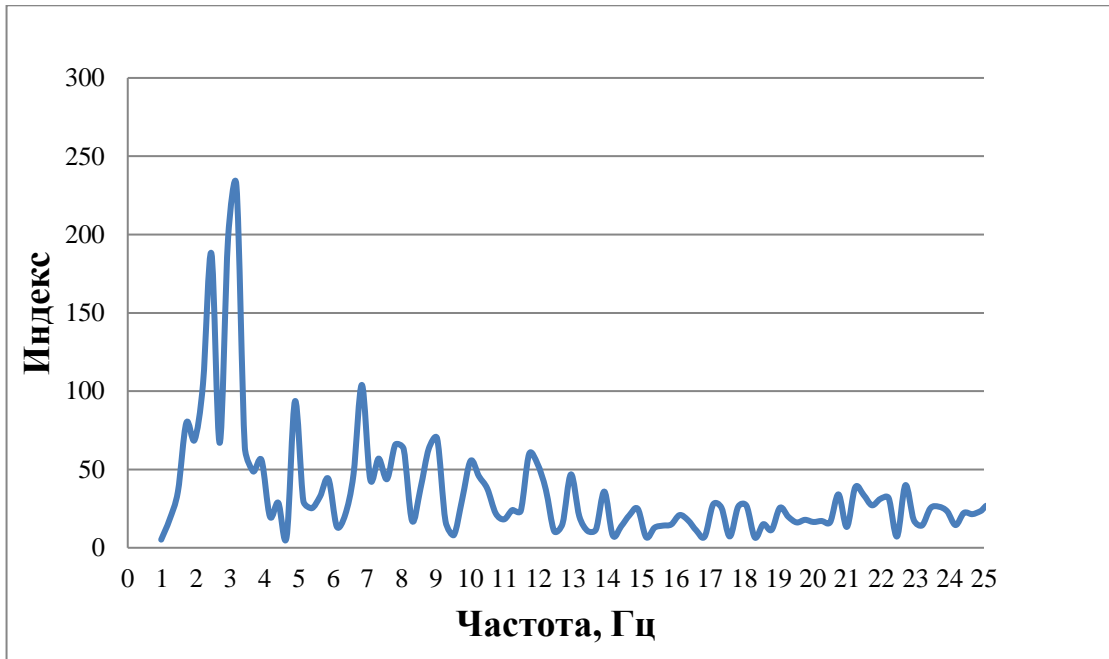


Рисунок 3.14 – Суммарный относительный спектр ЭЭГ отведения F3-A1 у пациентов 1-й группы

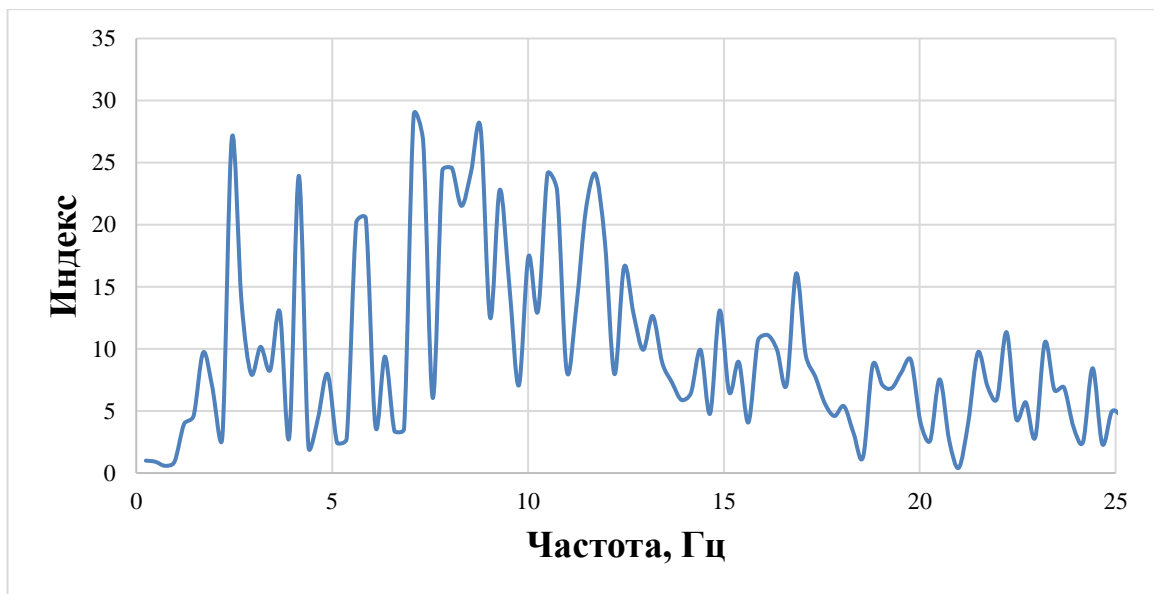


Рисунок 3.15 – Суммарный относительный спектр ЭЭГ отведения F3-A1 у пациентов 2-й группы

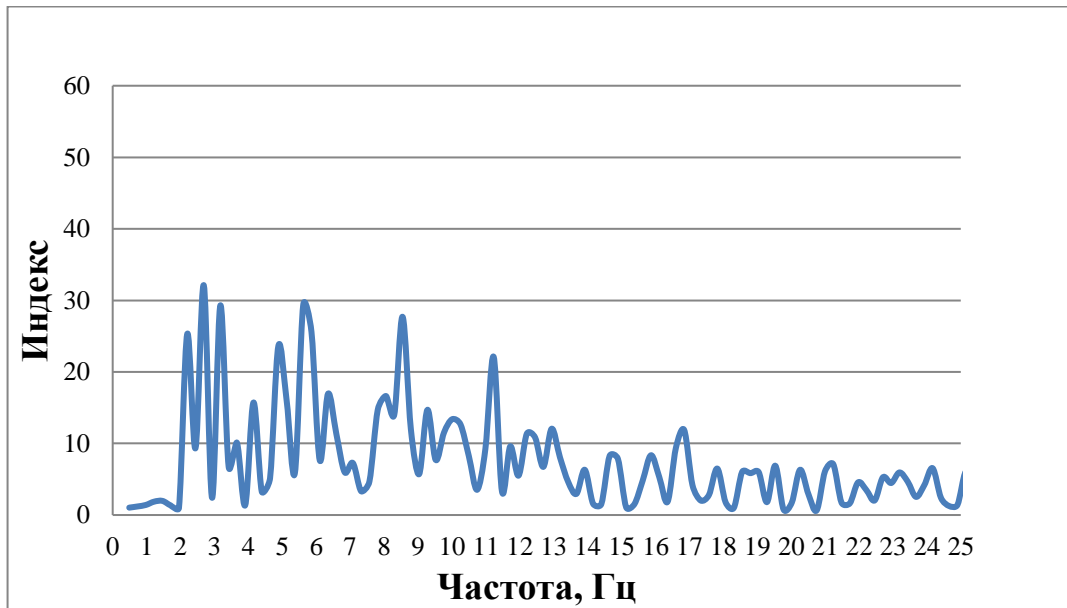


Рисунок 3.16 – Суммарный относительный спектр ЭЭГ отведения F4-A2 у пациентов 1-й группы

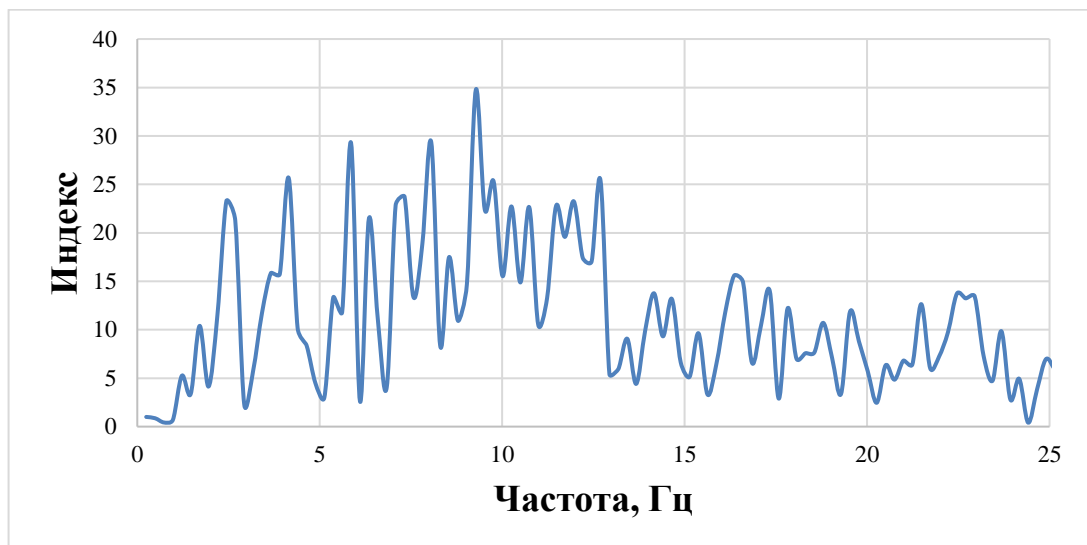


Рисунок 3.17 – Суммарный относительный спектр ЭЭГ отведения F4-A1 у пациентов 2-й группе

На данных графиках 1-й и 2-й групп регистрируется мономорфная кривая без доминирующей частоты в альфа-диапазоне как в задних отведениях (O1, O2), так и в передних (F3, F4), т.е. основной ритм нерегулярный и имеет колебания в спектре частот от 8-12 Гц, не имеет хорошо выраженного пика по доминирующей частоте - «альфа-пика». При этом альфа-активность смещена влево по частоте (в сторону низких частот) и ниже по амплитуде, чем в ранее оцениваемой контрольной группе. Таким образом, можно сделать вывод, что у большинства

пациентов с АГ отсутствует альфа-пик (доминирующая частота) по основному альфа-ритму, по сравнению с лицами без АГ, независимо от наличия или отсутствия КН.

3. Построение паттернов изменения мощности по основным ритмам ЭЭГ (альфа, бета, тета, дельта) у пациентов 1-й и 2-й групп и сравнение их с паттернами изменения мощности у лиц контрольной группы.

Для более наглядного представления о значимости различий между относительными значениями мощностей у лиц контрольной группы в сравнении с 1-й и 2-й группами по каждому ритму, во всех 16 отведениях были построены схематичные представления изменения мощности (в сравнении). На рисунках снижение относительной мощности изображено стрелкой вниз, а увеличение - стрелкой вверх (при сравнении каждой группы с контрольной). При этом интенсивность изменений выражена цветом - при более выраженных изменениях кружок окрашен более темной палитрой.

На Рисунке 3.18 представлены паттерны для дельта-, тета-, альфа- и бета-ритмов ЭЭГ в контрольной группе по сравнению с ЭЭГ у пациентов 1-й группы (АГ без КН).

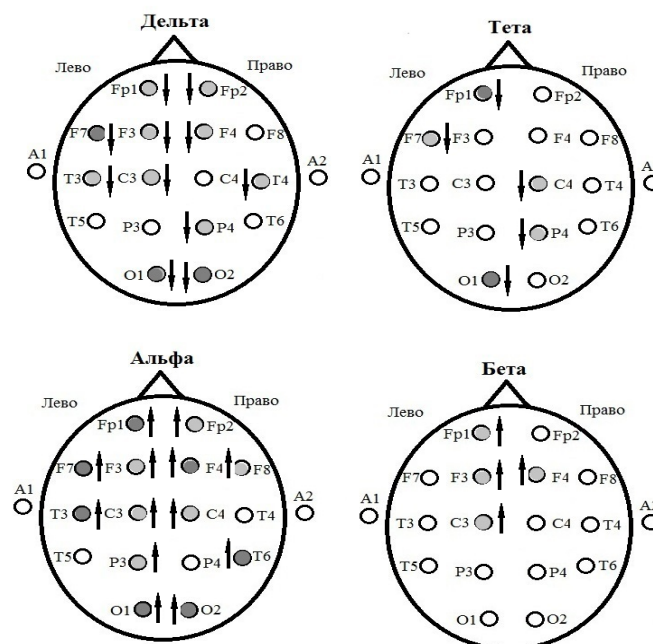


Рисунок 3.18 – Паттерны для дельта-, тета-, альфа- и бета-ритмов ЭЭГ в контрольной группе по сравнению с ЭЭГ у пациентов 1-й группы (АГ без КН)

На Рисунке 3.19 представлены паттерны для дельта-, тета-, альфа- и бета-ритмов ЭЭГ в контрольной группе по сравнению с ЭЭГ у пациентов 2-й группы (АГ с КН).

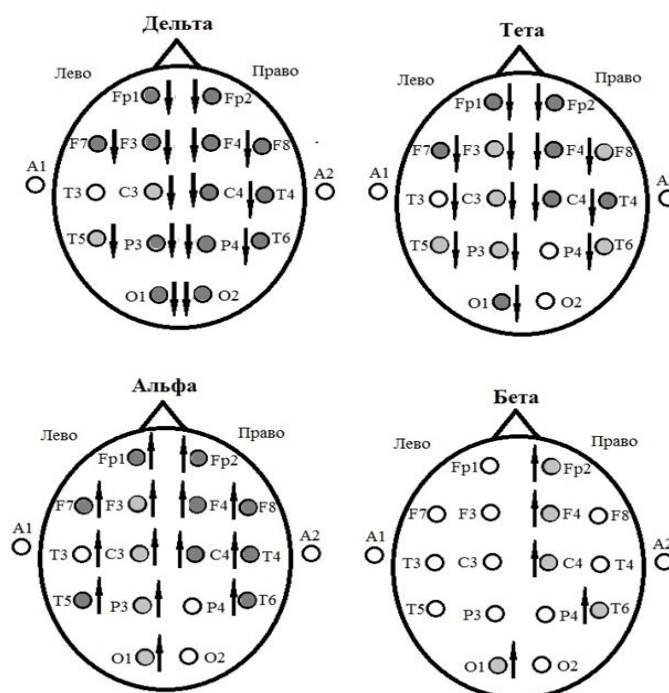


Рисунок 3.19 – Паттерны для дельта-, тета-, альфа- и бета-ритмов ЭЭГ в контрольной группе по сравнению с ЭЭГ у пациентов во 2-й группе (АГ с КН)

В контрольной группе наблюдается значимое снижение мощности по дельта и тета-ритмам практически во всех отведениях, с акцентом в лобно-центрально-височные отделы. По альфа-ритму, напротив, заметно значимое преобладание в контрольной группе основного ритма по мощности во всех отведениях, что характерно для нормы.

Таким образом, практически все пациенты с АГ 1-й и 2-й групп имеют достоверно меньшую мощность по основному альфа-ритму, наблюдаемую во всех отведениях, по медленно-волновой тета-дельта-активности, напротив, большую мощность, наиболее выраженную в передних (лобно-центральных) отделах. По интенсивности выраженности изменений нужно отметить заметно большую мощность медленно-волновой активности во всех отведениях, с акцентом на передние (лобно-центрально) отделы во 2-й группе пациентов (АГ с КН).

Резюме

В целом, при сравнении лиц контрольной группы без сердечно-сосудистых и неврологических заболеваний с пациентами 1-й и 2-й групп с диагнозом АГ, были выявлены следующие особенности:

– у представителей 1-й и 2-й групп отсутствовали признаки когнитивного снижения в течение последнего времени в виде свидетельства родственников, правильных ответов на вопросы и затруднений при выполнении тестов, также отсутствовал симптом «поворачивающейся головы»;

– неспецифические жалобы на общую утомляемость, слабость, головокружение, нарушения сна, повышенную эмоциональную лабильность (смену настроения), присутствовали в той или иной мере у больных 1-й и 2-й групп;

– у пациентов 2-й группы имели место жалобы, указывающие на наличие умеренных КН: снижение управляющих функций (планирование, контроль, целеполагание) в 81,1% случаев, замедленность при выполнении когнитивных задач в 80,4% случаев, снижение концентрации внимания в 76,4% случаев, реже наблюдались жалобы на снижение памяти – в 68,9% случаев;

– при оценке общего состояния здоровья пациентов АГ по шкале «SF-36» определяется снижение всех показателей, отражающих физическое и психологическое благополучие, по сравнению группой контроля, что в целом приводило к снижению качества жизни пациентов. При этом более сниженными были значения показателей во 2-й группе пациентов АГ;

– при анализе эмоциональной сферы по «HADS» в трех группах уровень тревоги и депрессии был в референтных границах нормы;

– при оценке когнитивных функций по MoCa-тесту средний балл у лиц 1-й группы был в референтных границах нормы (26-30 баллов), тогда как средний балл у пациентов 2-й группы был ниже – $24,9 \pm 2,5$ баллов;

– при качественном (визуальном) анализе ЭЭГ больных 1-й и 2-й групп были выявлены неспецифические изменения основного и фоновых ритмов ЭЭГ: снижение индекса выраженности основного альфа-ритма, изменение его зональной локализации, увеличение медленно-волновой активности как диффузно, так и в передних отделах, иногда в виде билатерально-синхронных вспышек. Чаще встречались «дезорганизованный тип» и «плоский тип» ЭЭГ, в отличие от «организованного типа» ЭЭГ в контрольной группе. Причем более выраженные визуальные отличия, а именно, увеличение медленно-волновой активности диффузно или в передних отделах, а также в виде билатерально-синхронных вспышек, наблюдались во 2-й группе пациентов АГ с КН. В то же время следует подчеркнуть, что качественный анализ ЭЭГ не позволил установить те специфические особенности ЭЭГ, которые бы явились характерными для больных АГ с КН;

– после проведения количественного анализа ритмики ЭЭГ и сопоставления полученных результатов в 1-й и 2-й группах с результатами контрольной группы были выявлены следующие особенности: во 1-й и 2-й группах пациентов частота и амплитуда основного ритма, суммарная биоэлектрическая активность, показатель средней относительной мощности альфа ритма в отведениях О1 и О2 (затылочные отделы) к основной ритмике были статистически значимо ниже, а показатель средней относительной мощности тета+дельта ритма в лобных отделах к мощности основной ритмики в передних отделах статистически значимы выше, чем в контрольной группе. Обращает на себя внимание более выраженное различие данных показателей во 2-й группе в сравнении с нормой ($p=0,001^*$), особенно по критерию среднего показателя относительной мощности тета+дельта ритма в отведениях F3 и F4 (лобные отделы) к основной ритмике (%) ($p=0,0001^*$). Различия в показателях между 1-й и 2-й группами больных АГ были также статистически достоверными по всем параметрам с наибольшей разницей по среднему показателю относительной мощности тета+дельта ритма в отведениях F3 и F4 (лобные отделы) к основной ритмике, (%) 39 % и 60%.

У всех пациентов 1-й группы (АГ без КН) показатель средней относительной мощности тета+дельта ритма в лобных отделах к мощности основной ритмики в передних отделах не превышал таким образом 40%, что позволило нам предположить, что для больных АГ без КН данное значение будет являться пороговым. Соответственно значение показателя средней относительной мощности тета+дельта ритма в лобных отделах к мощности основной ритмики в передних отделах более 40% может с электроэнцефалографической точки зрения может отражать наличие КН у больных АГ.

Для получения более полных и достоверных характеристик ЭЭГ проводили не только усредненный анализ частот, амплитуд и мощностей ритмов головного мозга, но и оценили каждый ритм ЭЭГ покоя в различных отведениях по отдельности, используя показатель относительной мощности. Было установлено, что большинство пациентов 1-й и 2-й групп имеют достоверно меньшую мощность по основному альфа -ритму, наблюдаемую во всех отведениях, а по медленно-волновой тета-дельта-активности, напротив, большую мощность, наиболее выраженную в передних (лобно-центральных) отделах. По интенсивности выраженности изменений у пациентов 2-й группы (АГ с КН) отмечалась большая мощность патологической медленно-волновой активности во всех отведениях, с акцентом на передние (лобно-центральны) отделы.

Практически у всех пациентов 1-й и 2-й групп наблюдалась мономорфная кривая без доминирующей частоты в альфа-диапазоне – отсутствовал пик по основному альфа-ритму (альфа-пик), т.е. альфа ритм был не регулярный, в отличие от регулярного основного ритма у лиц из контрольной группы с выраженным пиком по доминирующей частоте.

При анализе ЭЭГ у всех пациентов с АГ (без КН и с КН) были выявлены визуальные различия по сравнению с лицами контрольной группы. Поскольку они являются неспецифическими, рекомендовать их использовать как ЭЭГ – корреляты некорректно, в связи с чем именно количественный анализ ритмики ЭЭГ на ранних стадиях может служить способом, отражающим появление и

дальнейшее развитие когнитивной дисфункции, то есть являться более объективным способом оценки.

Таким образом, результаты данного этапа исследования позволили установить отличные от контрольной группы и группы больных АГ без КН изменения показателей качественной и количественной ЭЭГ у больных с КН и выявить основной количественный ЭЭГ-критерий, который характерен только для больных АГ с КН. Его использование в клинической практике позволит объективизировать наличие КН.

ГЛАВА 4. ЭФФЕКТЫ ЦЕРЕБРОПРОТЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С КОГНИТИВНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ

4.1. Характеристика подгрупп пациентов АГ с КН после лечения

В соответствии с дизайном исследования всех больных 2-й группы (АГ с КН), рандомизировали на 3 равные по количеству человек клинические подгруппы, в соответствии с назначенным режимом церебропротективной терапии, используя методику конвертов:

- 1 подгруппа (33 человека) получала вазоактивные препараты: винпоцетин 10 мг по 1 таблетке 3 раза в день;
- 2 подгруппа (33 человека) получала нейротропную терапию: холина альфосцерат 400 мг по 1 таблетке 3 раза в день;
- 3 подгруппа (33 человека) получала комбинированную терапию вазоактивными и нейротропными препаратами.

В соответствии с критерием χ^2 -статистически значимых различий между тремя исследуемыми подгруппами по исходным клиническим жалобамне было. Это свидетельствует о том, что пациенты в каждой подгруппе находились в одинаковом состоянии и предъявляли сходные жалобы. Так, снижение управляющих функций (планирование и осуществление контроля над повседневной деятельностью) наблюдалось у 32 человек (96,9%) из 1 подгруппы, у 26 человек (80%) из 2 подгруппы и у 22 человек (66,6%) из 3 подгруппы; замедленность при выполнении когнитивных задач была зафиксирована у 28 человек (84,8%) из 1 подгруппы, у 26 человек (78,8%) из 2 подгруппы и у 22 человек (66,6%) из 3 подгруппы; жалобы на снижение памяти были зарегистрированы у 23 человек (69,7%) из 1 подгруппы, у 22 человек (66,7%) из 2 подгруппы и у 23 человек (69,7%) из 3 подгруппы, а снижение (затруднение) внимания - у 31 человека (93,9%) из 1 подгруппы, у 23 человек (71,1%) из 2 подгруппы и у 22 человек (60,6%) из 3 подгруппы. Согласно критерию

χ^2 статистически значимых различий не было ($p \geq 0,05$).

Повторное обследование больных было проведено через 3 мес. церебропротективной терапии.

4.1.1. Динамика специфических жалоб в подгруппах больных АГ с КН

Во всех трех подгруппах отмечалась положительная динамика как в отношении когнитивных жалоб (улучшение планирования и контроля над текущими делами, повышение скорости выполнения когнитивных задач, улучшение памяти и внимания), так и в отношении неспецифических жалоб, предъявляемых пациентами ранее. Они достоверно реже жаловались на приступы головной боли, головокружения, у половины пациентов нормализовался сон, наблюдалось уменьшение общей слабости и утомляемости, более стабильным стало и эмоциональное состояние пациентов. Динамика жалоб оценивалась при помощи критерия Мак-Немара и отражена в Таблицах 4.1-4.3, где стрелкой указана направленность изменений (увеличение/уменьшение).

Таблица 4.1 – Динамика жалоб у больных АГ с КН 1-й подгруппы на фоне церебропротективной терапии

Симптом	До лечения чел., %	После лечения чел. (%)	p	Как изменилось
снижение контроля, планирования, целеполагания	32 (96,9)	7 (21,2)	<0,001*	↓78,1%
замедленность при выполнении когнитивных задач	28 (84,8)	11 (33,3)	0,004*	↓60,7%
снижение памяти	23 (69,7)	8 (24,2)	<0,001*	↓65,2%
нарушение концентрации внимания	31 (93,9)	9 (27,2)	<0,001*	↓70,9%
головная боль	27 (81,8)	6 (18)	<0,001*	↓77,8%
головокружение	13 (39,4)	2 (6)	0,002*	↓84,62%
нарушение сна	19 (57,6)	1 (3)	<0,001*	↓94,74%
утомляемость	27 (81,8)	6 (18)	<0,001*	↓77,8%
повышенная тревожность	6 (18)	1 (3)	0,046*	↓83,3%
эмоциональная лабильность	13 (39,4)	2 (6)	<0,002*	↓84,6%

Примечание – * – различия статистически значимы при $p \leq 0,05$.

Таблица 4.2 – Динамика жалоб у больных АГ с КН 2-й подгруппы на фоне церебропротективной терапии

Симптом	До лечения чел., %	После лечения чел. (%)	p	Как изменилось
снижение контроля, планирования, целеполагания	26 (80)	6 (18,1)	<0,001*	↓76,9%
замедленность при выполнении когнитивных задач	26 (78,8)	9 (27,3)	<0,001*	↓65,4%
снижение памяти	22 (66,7)	8 (24,2)	<0,001*	↓63,6%
нарушение концентрации внимания	23 (71,1)	10 (30,3)	<0,001*	↓56,5%
головная боль	33 (100)	14 (42,2)	<0,001*	↓57,6%
головокружение	20 (60,6)	11 (33,3)	0,027*	↓45%
нарушение сна	20 (60,6)	11 (33,3)	0,027*	↓45%
утомляемость	33 (100)	6 (18,1)	<0,001*	↓81,8%
повышенная тревожность	26 (78,8)	6 (18,1)	<0,001*	↓76,9%
эмоциональная лабильность	0 (0)	0 (0)	-	-

Примечание – * – различия статистически значимы при $p \leq 0,05$.

Таблица 4.3 – Динамика жалоб у больных АГ с КН 3-й подгруппы на фоне церебропротективной терапии

Симптом	До лечения чел.	После лечения чел. (%)	p	Как изменилось
снижение контроля, планирования, целеполагания	22 (66,6)	8 (24,2)	<0,001*	↓63,6%
замедленность при выполнении когнитивных задач	22 (66,6)	10 (30,3)	0,004*	↓54,5%
снижение памяти	23 (69,7)	11 (33,3)	0,004*	↓52,2%
нарушение концентрации внимания	22 (60,6)	4 (12,1)	<0,001*	↓81,8%
головная боль	11 (33,3)	3 (3)	0,017*	↓72,7%
головокружение	11 (33,3)	1 (3)	0,002*	↓90,9%
нарушение сна	33 (100)	16 (48,5)	<0,001*	↓51,5%
утомляемость	22 (66,6)	6 (18,1)	<0,001*	↓72,7%
повышенная тревожность	22 (66,6)	8 (24,2)	<0,001*	↓63,6%
эмоциональная лабильность	10 (30,3)	2 (6)	<0,001*	↓80%

Примечание – * – различия статистически значимы при $p \leq 0,05$.

При проведении сравнительного анализа результатов динамики субъективных жалоб во всех трех подгруппах методом χ^2 -Пирсона, а также апостериорного post-hoc анализа с поправкой Бонферрони, можно отметить, что достоверные положительные результаты (отрицательная динамика всех жалоб) были отмечены во всех трех подгруппах после лечения ($p \leq 0,05$).

Результаты тестирования

1. Монреальская шкала оценки (MoCa-теста)

По результатам оценки когнитивных функций у пациентов до и после лечения было установлено, что согласно критерию Манна-Уитни, результаты тестирования статистически значимо улучшились после лечения.

Результаты оценки когнитивных функций согласно Монреальской шкале в 3-х подгруппах больных АГ с КН представлены в таблице 4.4.

Таблица 4.4 – Результаты оценки когнитивных функций согласно Монреальской шкале в 3-х подгруппах больных АГ с КН

	1 подгруппа (n=33)	2 группа (n=33)	3 группа (n=33)
до лечения	25,7±2,8	24,9±3,2	24,1±1,6
после лечения	26,1±2,1	26,8±4,1	27,3±1,9
p	0,01*	0,03*	0,001*

Примечание – * – различия показателей в группах «до лечения» и «после лечения» считаются значимыми только при условии, если уровень значимости $p \leq 0,05$.

Представленные в таблице данные свидетельствуют о том, что во всех трех подгруппах наблюдалась положительная динамика в виде увеличения баллов по Монреальской шкале, при этом достоверно более значимая положительная динамика выявляется в 3-й подгруппе пациентов, которая принимала комбинированную нейропротективную терапию.

2. Госпитальная шкала тревоги и депрессии «HADS»

По результаты анкетирования пациентов с АГ и КН по «HADS» показатели шкалы согласно критерию Манна-Уитни статистически значимо уменьшились после лечения:

– в **1-й подгруппе** пациентов уровень тревоги до лечения в среднем составлял $5,4 \pm 2,1$ балла, а после лечения $2,6 \pm 0,6$ балла ($p=0,01$), депрессия до лечения оценивалась в $6,8 \pm 1,7$ балла, а после лечения в $3,4 \pm 0,9$ балла ($p=0,01$) (Рисунок 4.1)

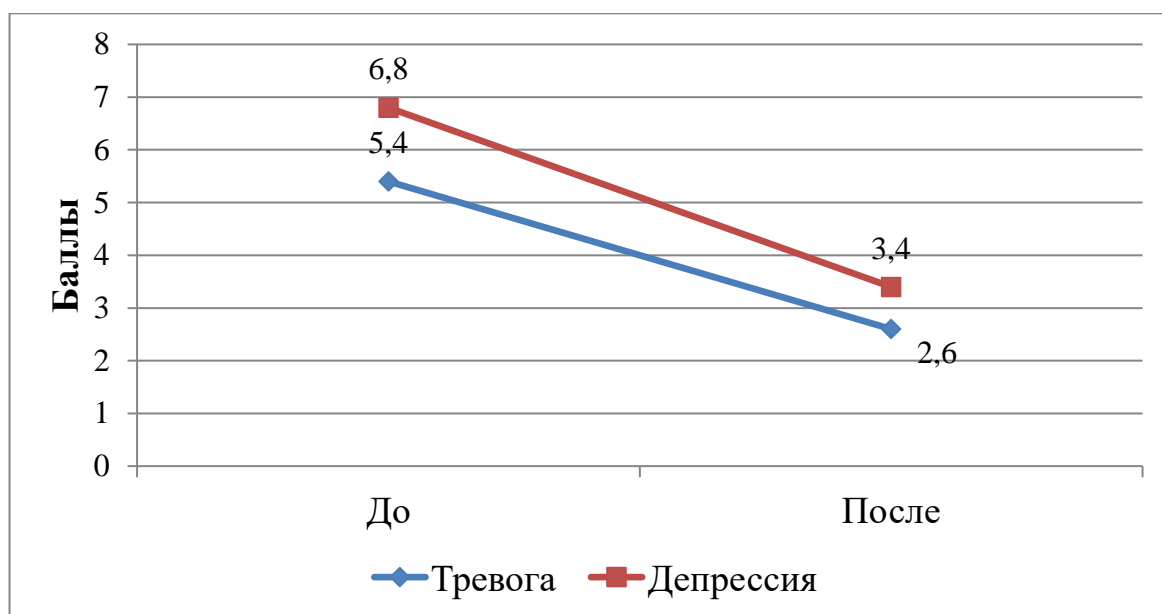


Рисунок 4.1 – Динамика изменений ответов пациентов 1 подгруппы при анкетировании при помощи теста «HADS»

– во **2-й подгруппе** пациентов тревога до лечения была в среднем $6 \pm 1,2$ баллов, а после лечения $3,8 \pm 0,3$ балла ($p=0,01$), депрессия до лечения оценивалась в $6,8 \pm 2,3$ балла, а после лечения в $4,2 \pm 1,2$ балла ($p=0,01$) (Рисунок 4.2)

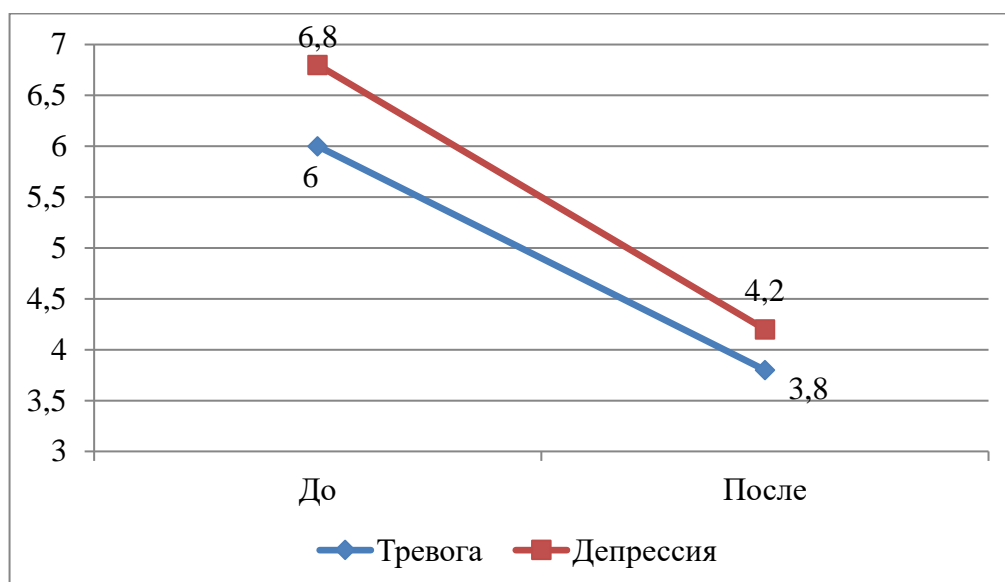


Рисунок 4.2 – Динамика изменений ответов пациентов 2 подгруппы при анкетировании при помощи теста «HADS»

– в 3-й подгруппе пациентов тревога до лечения была в среднем $6,6 \pm 1,3$ балла, а после лечения $5,6 \pm 0,8$ балла ($p=0,01$), депрессия до лечения оценивалась в $7 \pm 1,5$ балла, а после лечения в $4,3 \pm 0,7$ балла ($p=0,01$) (Рисунок 4.3)

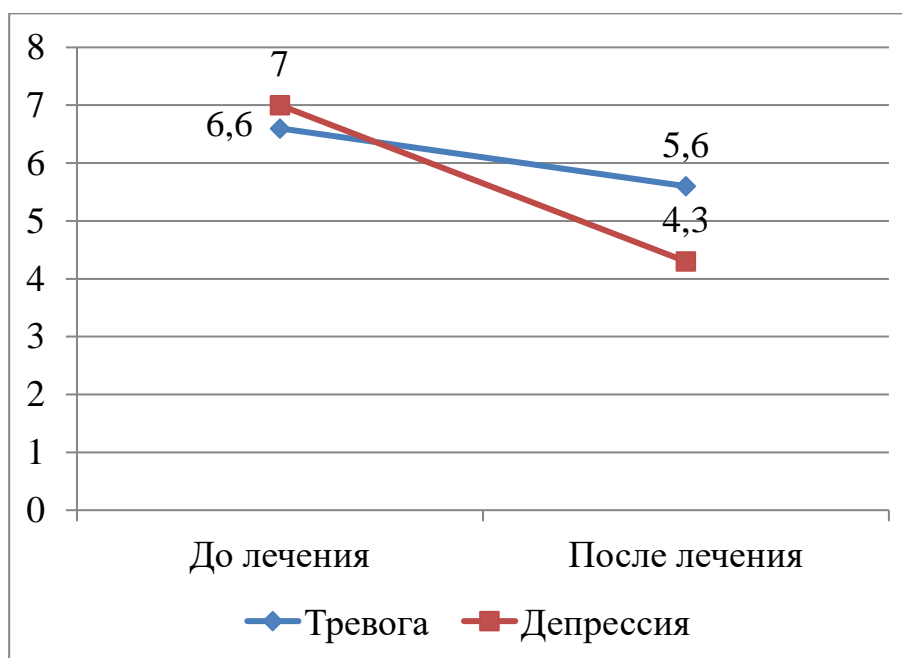


Рисунок 4.3 – Динамика изменений ответов пациентов 3 подгруппы при анкетировании при помощи теста «HADS»

Результаты анкетирования больных 3-х подгрупп АГ с КН по «HADS» до и после лечения представлены в Таблице 4.5:

Таблица 4.5 – Результаты анкетирования больных 3-х подгрупп АГ с КН по «HADS» до и после лечения

	1 подгруппа (n ₁ =33)		2 подгруппа (n ₂ =33)		3 подгруппа (n ₃ =33)	
	Тревога	Депрессия	Тревога	Депрессия	Тревога	Депрессия
До лечения	5,4±2,1	6,8±1,7	6±1,2	6,8±2,3	6,6±1,3	7,0±1,5
После лечения	2,6±0,6	3,4±0,9	3,8±0,3	4,2±1,2	5,6±0,8	4,3±0,7
p	0,01*	0,01*	0,01*	0,01*	0,01*	0,01*

Примечание – * – различия показателей в группах «до лечения» и «после лечения» считаются значимыми только при условии, если уровень значимости $p \leq 0,05$.

При сравнении данных показателей, во всех трех подгруппах отмечалась положительная динамика по шкалам тревоги и депрессии, несмотря на то, что по бальной шкале они были клинически не значимыми. Самые лучшие результаты по этим двум параметрам, отражающим эмоциональное благополучие, были отмечены в 1-й подгруппе пациентов – улучшение в среднем на 2,8 баллов (60%) по шкале тревоги, и в среднем на 3,4 балла (50%) по шкале депрессии.

3. Анкета качества жизни «SF-36»

По итогам анкетирования пациентов с АГ и КН во всех трех подгруппах наблюдалась положительная динамика:

– в 1-й подгруппе физическое функционирование (PF) улучшилось на 17,3%, ролевое функционирование (RF) – на 62%, показатель интенсивности боли увеличился на 17%, общее состояние здоровья (GH) увеличилось на 24%, жизненная активность (VT) почти практически не изменилась, социальное функционирование (SF) увеличилось на 9,5%, ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE), изменилось на 12%, психическое здоровье (MH) повысилось на 17,7%.

Графически результаты анкетирования больных 1-й подгруппы представлены на Рисунке 4.4.

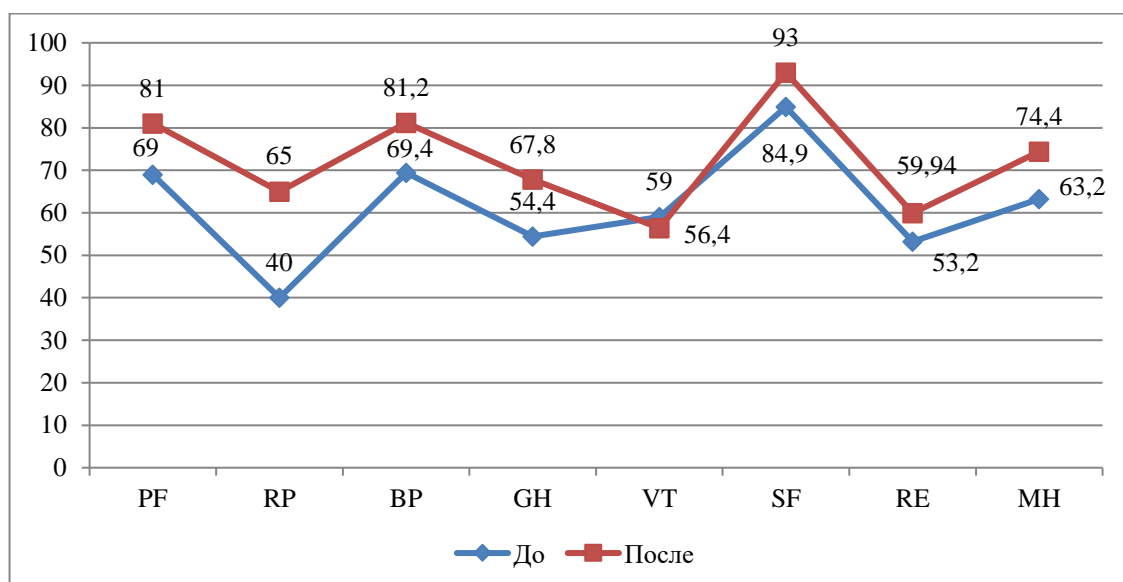


Рисунок 4.4 – Динамика изменений ответов пациентов 1-й подгруппы при анкетировании при помощи теста SF-36

– во 2-й подгруппе физическое функционирование улучшилось на 27,7%, ролевое функционирование – улучшилось на 21,7%, показатель интенсивности боли увеличился на 4,8%, общее состояние здоровья – на 40%, жизненная активность (VT), как и в 1-й подгруппе существенно не изменилась, социальное функционирование повысилось на 7%, ролевое функционирование, изменилось на 13,4%, а психическое здоровье – на 6,7%.

Графически результаты анкетирования больных 2-й подгруппы представлены на Рисунке 4.5

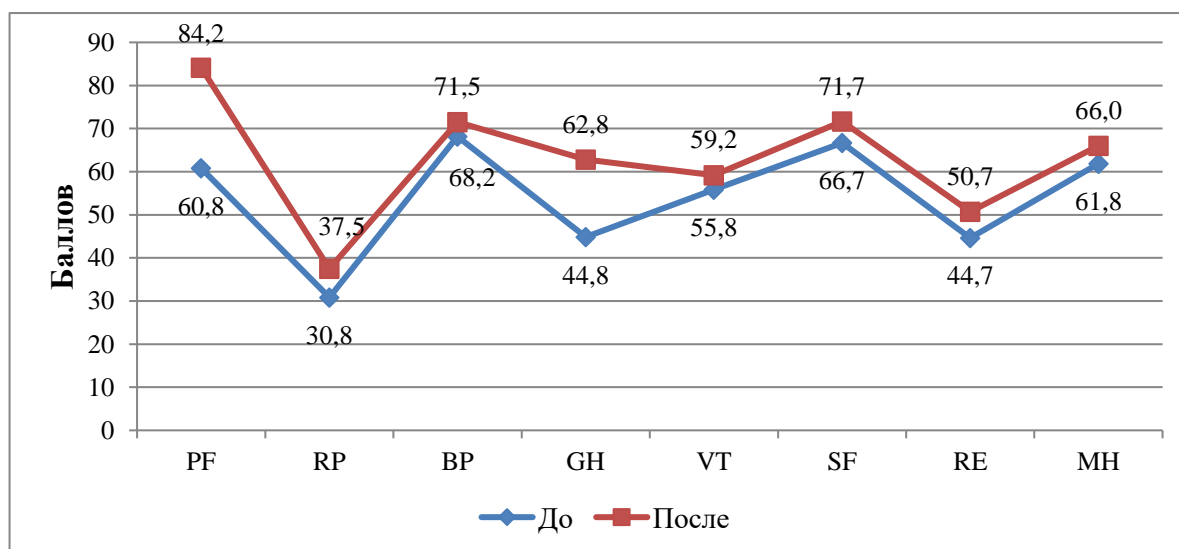


Рисунок 4.5 – Динамика изменений ответов пациентов 2-й подгруппы при анкетировании при помощи теста SF-36

– в 3-й подгруппе физическое функционирование улучшилось на 2,27%, ролевое функционирование улучшилось на 20%, показатель интенсивности боли увеличился на 14,2%, общее состояние здоровья увеличилось на 17%, жизненная активность увеличилась на 12% (с 55 до 61,7 баллов), социальное функционирование изменилось недостоверно на 1,7%, ролевое функционирование увеличилось на 6,7%, а психическое здоровье – на 27 %.

Графически результаты анкетирования больных 3-й подгруппы представлены на Рисунке 4.6

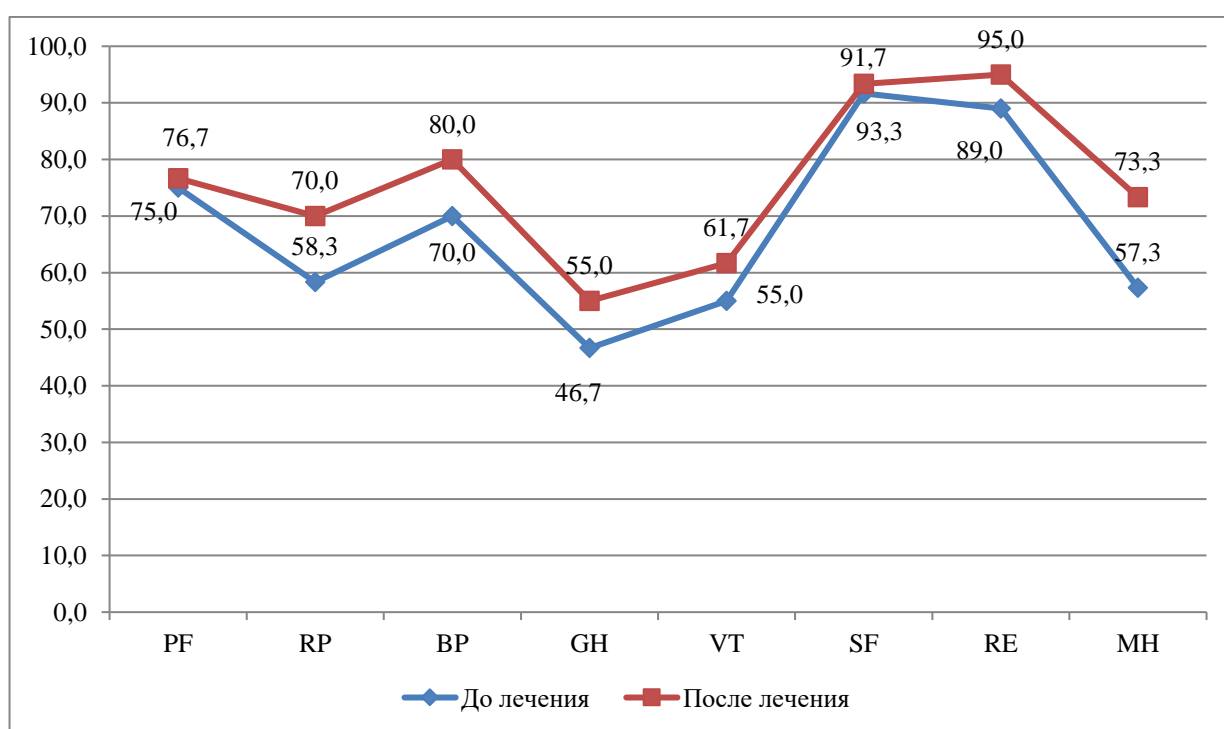


Рисунок 4.6 – Динамика изменений ответов пациентов 3-й подгруппы при анкетировании при помощи теста SF-36

Результаты анкетирования больных АГ с КН по анкете качества жизни до и после церебропротективной терапии представлены в таблице 4.6.

Таблица 4.6 – Результаты анкетирования пациентов по анкете качества жизни «SF-36» до и после церебропротективной терапии

	1 подгруппа (n ₁ =33)		2 подгруппа (n ₂ =33)		3 подгруппа (n ₃ =33)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
PF	69±3,6	81±5,6	60,8±2,3	84,2±1,2	75±2,6	76,7±5,3
p	0,01*		0,01*		0,12	
RP	40±1,2	65±2,1	30,8±3,4	37,5±2,1	58,3±1,3	70±0,8
p	0,01*		0,01*		0,01*	
BP	69,4±4	81,2±2	68,2±1,8	71,5±2,5	70±3,2	80±2,7
p	0,03*		0,03*		0,03*	
GH	54,4±1,2	67,8±3,6	44,8±3,6	62,8±2,3	46,7±2,4	55±2,2
p	0,01*		0,001*		0,05*	
VT	59±7,2	56,4±2,3	55,8±5,4	59,2±1,3	55±1,5	61,7±3,6
p	0,06		0,06		0,03*	
SF	84,9±3,3	93±1,23	66,7±2,6	71,7±1,6	91,7±0,8	93,3±2,8
p	0,06		0,04*		0,06	
RE	53,2±2,3	59,9±5,6	44,7±2,3	50,7±1,5	89±1,6	95±1,8
p	0,07		0,07		0,01*	
MH	63,2±0,5	74,4±3,5	61,8±3,6	66,0±2,3	57,3±2,9	73,3±2,5
p	0,03*		0,03*		0,003*	

При сравнении подгрупп методом ANOVA положительные результаты по SF-36 тесту отмечаются во всех трех подгруппах ($p \leq 0,05$), однако в 1-й и во 2-й подгруппах пациентов более выраженные положительные изменения отмечались по параметрам, составляющим Физический компонент здоровья, а в 3-й подгруппе более отчетливая положительная динамика выявлялась по параметрам, характеризующим Психологический компонент здоровья.

4.2. Сравнительная характеристика качественных и количественных характеристик ЭЭГ у больных АГ с КН до и после лечения

Параметры ЭЭГ в каждой подгруппе пациентов регистрировались до и через 3 месяцев терапии, что позволяло оценить влияние проведенного лечения на основные показатели ЭЭГ.

4.2.1. Качественный анализ ЭЭГ у больных АГ с КН на фоне церебропротективной терапии

Как отмечалось ранее, до лечения у больных были выявлены следующие изменения на ЭЭГ: сглаживание зональных различий по основному альфа-ритму, увеличение быстрой бета-активности, увеличение тета-дельта-активности в передних отделах, основной ритм был нерегулярный, умеренно дезорганизованным тета-активностью.

После лечения у большинства больных АГ с КН из всех трех подгрупп наблюдались схожие неспецифические изменения на ЭЭГ:

- нарастание индекса выраженности основного альфа-ритма,
- увеличение амплитуды основного альфа-ритма в затылочно-теменных отделах,
- появление более четких зональных различий,
- уменьшение диффузной бета-активности,
- уменьшение выраженности медленно-волновой активности диффузно и/или в передних отделах, в том числе и в виде билатерально-синхронных вспышек тета-дельта-диапазонов.

Эти данные могут являться неспецифическими критериями положительной ЭЭГ-динамики на фоне проводимой церебропротективной терапии и подтверждают имеющиеся в научной литературе данные, что в процессе прогрессирования когнитивной дисфункции происходит значимое снижение амплитудных и пространственных характеристик альфа-ритма и повышение

медленно-волновой активности.

Примеры типичных эпох ЭЭГ больных АГ с КН после соответствующей церебропротективной терапии представлены на Рисунках 4.7-4.9.

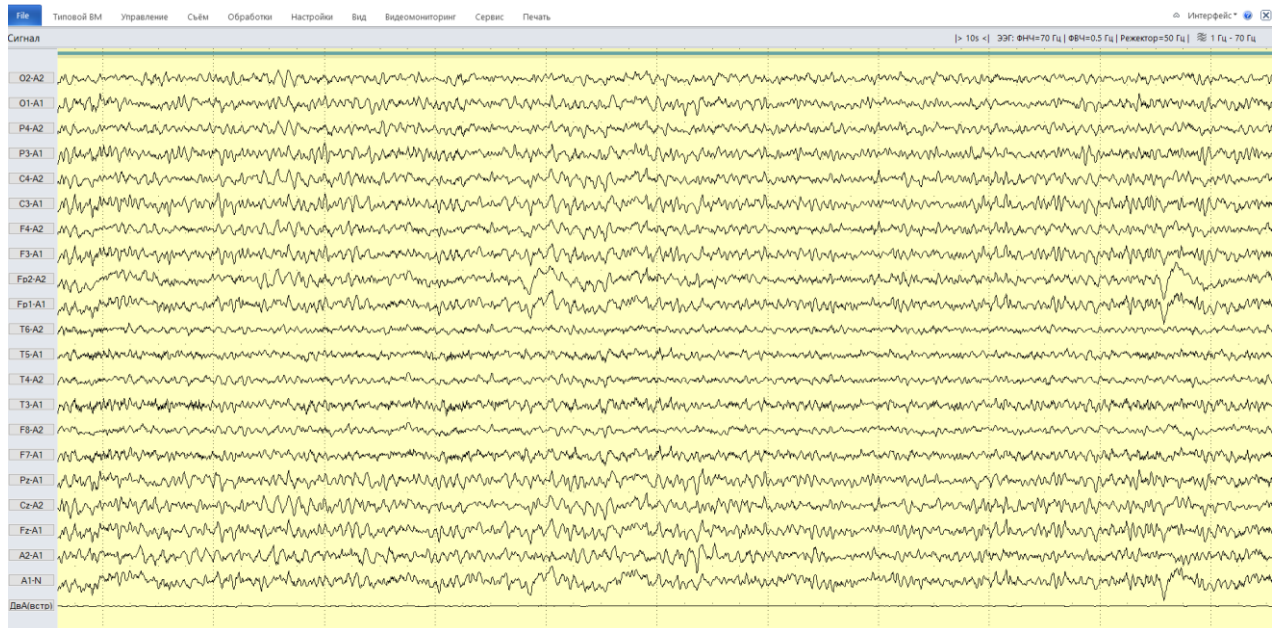


Рисунок 4.7 – Пример типичной эпохи ЭЭГ больного АГ с КН 1-й подгруппы после лечения

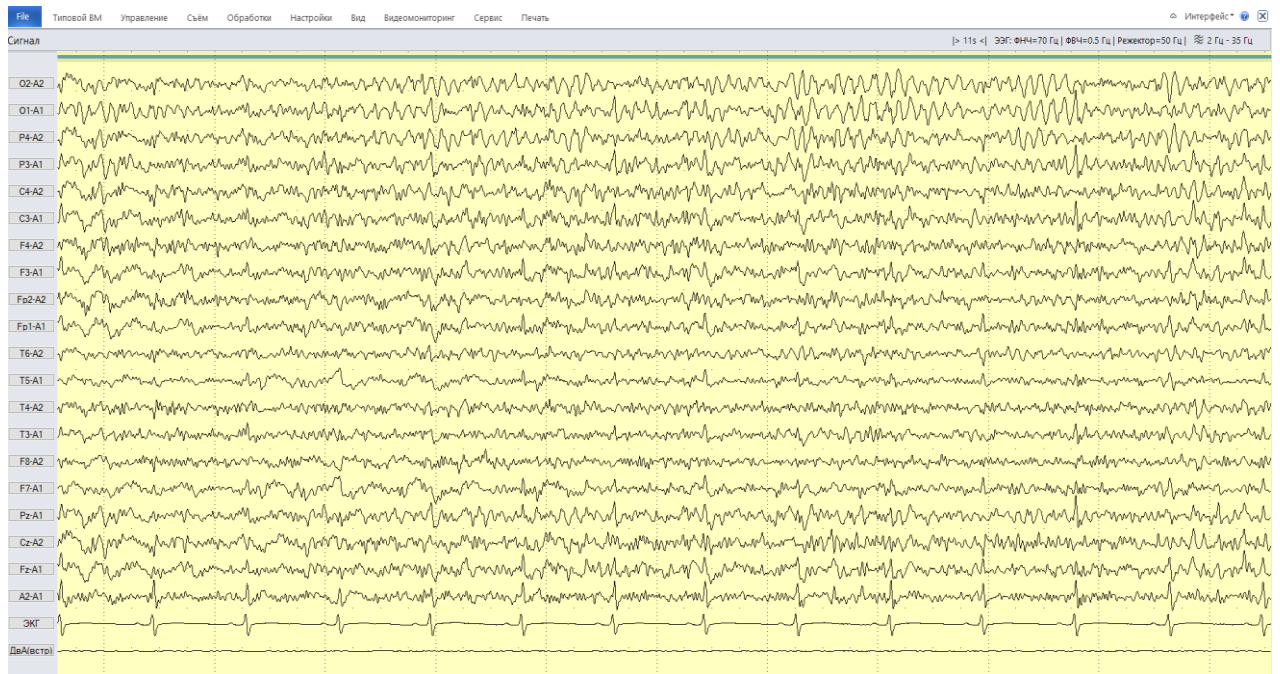


Рисунок 4.8 – Пример типичной эпохи ЭЭГ у больного АГ с КН 2-й подгруппы после лечения

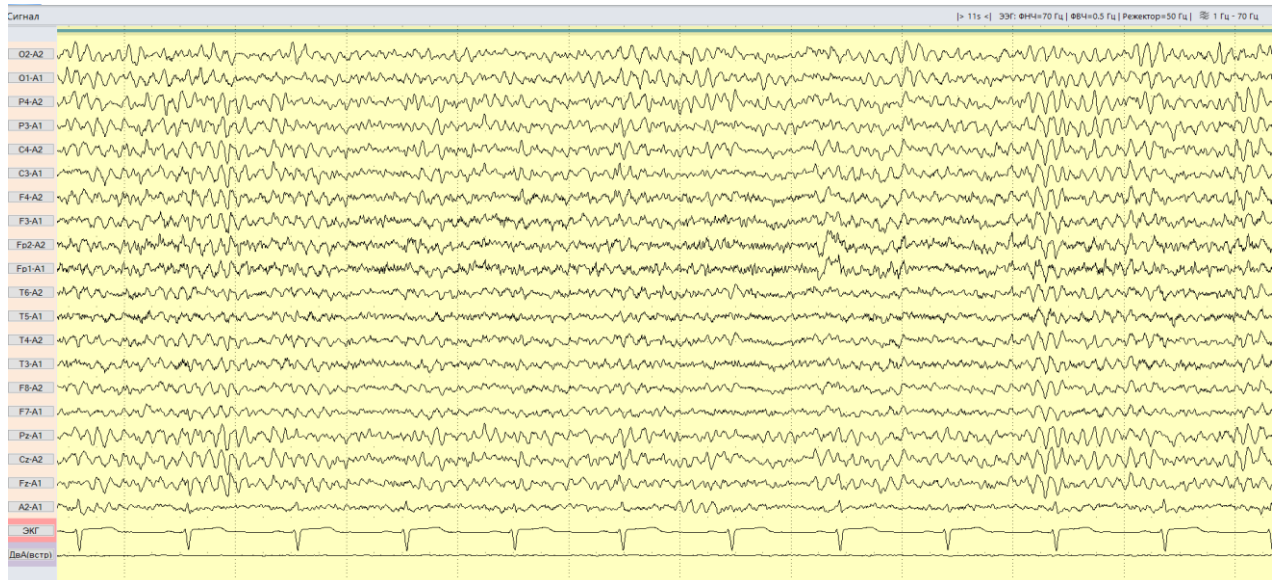


Рисунок 4.9 – Пример типичной эпохи ЭЭГ у больного АГ с КН 3-й подгруппы после лечения

4.2.2. Количественный анализ ЭЭГ у больных АГ с КН на фоне церебропротективной терапии

1. Результаты математического (количественного) анализа частоты, амплитуды и относительных мощностей основных ритмов ЭЭГ в 3-х подгруппах больных АГ с КН, получавших различные режимы церебропротективной терапии, и их сравнение с соответствующими показателями контрольной группы представлены в Таблицах 4.7 – 4.9

Таблица 4.7 – Сравнительная динамика количественных показателей основного альфа-ритма в подгруппах больных АГ с КН через 3 мес. различных режимов церебропротективной терапии

Подгруппы больных		Частота, Гц	Амплитуда, мкВ	Относительное значение мощности O1	Относительное значение мощности O2
1 подгруппа (n=33)	До	8,6±1,2	74±3,7	54,6±2,8	56,8±2,7
	После	9,9±0,67	82,3±5,1	73,1±2,2	70,3±2,5
	p до/после	0,002*	0,003*	0,001*	0,001*

Продолжение Таблицы 4.7					
2 подгруппа (n=33)	До	8,1±0,8	53,7±4,5	54,6±4,2	53,2 ±3,8
	После	10,3±1,2	64,7±3,8	69,4±2,3	61,8±3,2
	р до/после	0,02*	0,003*	0,18	0,09
3 подгруппа (n=33)	До	8,32±2,3	56,3±1,3	39±1,9	22,8±3,4
	После	10,93±2,5	63±0,8	74,3±2,9	39,8±3,3
	р до/после	0,001*	0,001*	0,001*	0,001*
Контроль		10,8±3,6	81,4±2,3	75,2±4,1	72,8±3,9
Контроль/1-я подгруппа до лечения (р)		0,001*	0,001*	0,001*	0,001*
Контроль/ 2-я подгруппа до лечения (р)		0,003*	0,002*	0,01*	0,001*
Контроль/3-я подгруппа до лечения (р)		0,001*	0,002*	0,001*	0,001*
Контроль/1-я подгруппа после лечения (р)		0,78	0,85	0,83	0,01*
Контроль/ 2-я подгруппа после лечения (р)		0,82	0,87	0,82	0,02*
Контроль/3-я подгруппа после лечения (р)		0,83	0,45	0,91	0,04*

Примечание – * – различия показателей в группах «до лечения» и «после лечения» считаются значимыми при условии, если уровень значимости $p \leq 0,05$.

Приведенные в Таблице 4.7 результаты свидетельствуют о том, что частота основного альфа-ритма после лечения увеличилась в 1-й подгруппе на 15,1%, во 2-й подгруппе на 27,1%, в 3-й подгруппе на 31,3%. В среднем, частота основного ритма после лечения у всех больных увеличилась на 24,5%. Отмечается статистически значимое нарастание частоты альфа-ритма после лечения во всех трех подгруппах ($p \leq 0,05$), более значимое – во 2-й и 3-й подгруппах пациентов.

Амплитуда основного ритма после лечения увеличилась в 1-й подгруппе на

11%, во 2-й подгруппе на 20,4% и в 3-й подгруппе на 11,9%. В среднем, амплитуда основного ритма после лечения у всех больных увеличилась на 14,4%. После лечения во всех трех подгруппах амплитуда альфа-ритма была сопоставимой с амплитудой альфа-ритма в контрольной группе. Наиболее отчетливая динамика амплитуды альфа-ритма была выявлена у больных 2-й подгруппы.

Относительная мощность альфа-ритма (средний показатель) в отведениях О1 и О2 (затылочные отделы) к основной ритмике составил в 1-й подгруппе 70%, во 2-й подгруппе 76%, в 3-й подгруппе 88%. Таким образом, отношение относительной мощности альфа ритма в отведениях О1 и О2 к основной ритмике увеличилось в 1-й подгруппе на 30%, во 2-й подгруппе на 34%, в 3-й подгруппе на 42%. В среднем, во всех трех подгруппах увеличение отношения относительной мощности альфа к основной ритмике в отведениях О1 и О2 (затылочные отделы) было на 35,3%. Сравнительный анализ динамики данного показателя во всех трех подгруппах позволил установить, что в 3-й подгруппе она была максимальной.

Показатели суммарной мощности биоэлектрической активности головного мозга до и после лечения (в задних О1 О2 и передних F3 F4 отведениях) и их сравнение с показателями в контрольной группе представлены в Таблице 4.8.

Таблица 4.8 – Сравнительная динамика показателей суммарной мощности биоэлектрической активности головного мозга в подгруппах больных АГ с КН через 3 мес. различных режимов церебропротективной терапии

Подгруппы больных		Общая суммарная мощность			
		Относительное значение мощности О1	Относительное значение мощности О2	Относительное значение мощности F3	Относительное значение мощности F4
1-я подгруппа (n=33)	До лечения	82,3±3,1	76,6±2,8	66,8±5,2	56,1±6,9
	После лечения	90,7±4,1	88,2±5,1	89,3±6,4	87,6±7,8
	Р до/после	0,001*	0,001*	0,001*	0,007*

Продолжение Таблицы 4.8					
2-я подгруппа (n=33)	До лечения	70,9±3,7	69,3 ±3,2	46,6±3,9	42,3 ±3,5
	После лечения	78,3±2,5	78,1±4,3	54,7±4,3	55,8±5,3
	р до/после	0,02*	0,001*	0,08	0,07
3-я подгруппа (n=33)	До лечения	34,8±3,2	39,6±6,3	38,1±13,2	41,2±9,2
	После лечения	86,9±7,6	90±8,5	85,4±8,4	89,1±5,7
	р до/после	0,001*	0,001*	0,001*	0,001*
Контрольная группа		90,2±2,3	89,2±3,1	89,3±1,9	86,2±2,3
Контроль/1-я подгруппа до лечения		0,01*	0,01*	0,01*	0,01*
Контроль/2-я подгруппа до лечения		0,01*	0,01*	0,01*	0,01*
Контроль/3-я подгруппа до лечения		0,01*	0,01*	0,01*	0,01*
Контроль/1-я подгруппа после лечения		0,76	0,83	0,91	0,87
Контроль/ 2-я подгруппа после лечения		0,03*	0,01*	0,01*	0,01*
Контроль/3-я подгруппа после лечения		0,82	0,91	0,75	0,96

Примечание – * – различия показателей в группах «до лечения» и «после лечения» считаются значимыми при условии, если уровень значимости $p \leq 0,05$.

В соответствии с представленными в таблице результатами, суммарная мощность биоэлектрической активности головного мозга после лечения увеличилась в 1-й подгруппе на 13%, во 2-й – на 11%, в 3-й – на 21%. В среднем, общая суммарная мощность основного ритма после лечения у всех больных увеличилась на 15%, оптимальная динамика по отношению к норме наблюдалась в 3-й подгруппе пациентов.

Результаты оценки отношения относительной мощности тета+дельта ритма в отведениях F3 и F4 (лобные отделы) к мощности всей ритмике в лобных отделах до и после лечения представлены в Таблице 4.9.

Таблица 4.9 – Сравнительная динамика показателя отношения относительной мощности тета+дельта ритма в отведениях F3 и F4 (лобные отделы) к мощности всей ритмике в лобных отделах в подгруппах больных АГ с КН через 3 мес. различных режимов церебропротективной терапии

Подгруппы больных		Тета-ритм		Дельта-ритм	
		Относительное значение мощности F3	Относительное значение мощности F4	Относительное значение мощности F3	Относительное значение мощности F4
1-я подгруппа (n=33)	До лечения	13,7±3,4	10,6±2,8	12,5±4,2	17,1±3,4
	После лечения	11,7±2,6	9,4±3,1	9,3±1,7	11,4±2,7
	Р до/после	0,07	0,62	0,001*	0,001*
2-я подгруппа (n=33)	До лечения	13,3±2,1	13,1±1,8	15,3±2,3	15,8±2,5
	После лечения	11,3±2,3	12,5 ±1,5	12,1±1,9	11,8±2,1
	Р до/после	0,12	0,6	0,11	0,32
3-я подгруппа (n=33)	До лечения	10,1±1,7	12,6±4,3	19,2±4,1	17,2±4,9
	После лечения	5,9±1,8	3,7±2,4	8,7±2,08	7,5±3,9
	Р до/после	0,003*	0,001*	0,001*	0,001*
Контрольная группа		5,2±0,9	4,3±0,8	7,8±1,2	7,6±1,2
Контроль/1-я подгруппа до лечения		0,01*	0,01*	0,01*	0,01*
Контроль/2-я подгруппа до лечения		0,001*	0,02*	0,01*	0,01*
Контроль/3-я подгруппа до лечения		0,01*	0,01*	0,01	0,01*

Продолжение Таблицы 4.9				
Контроль/1-я подгруппа после лечения	0,01*	0,01*	0,06	0,04*
Контроль/ 2-я подгруппа после лечения	0,02*	0,01*	0,01*	0,01*
Контроль/3-я подгруппа после лечения	0,03*	0,01*	0,72	0,89

Примечание – * – различия показателей в группах «до лечения» и «после лечения» считаются значимыми при условии, если уровень значимости $p \leq 0,05$.

Отношение среднего показателя относительной мощности тета+дельта ритма в отведениях F3 и F4 (лобные отделы) к мощности всей ритмики в лобных отделах до лечения в среднем у пациентов всех трех подгрупп составило 60% (в 1-й подгруппе – 44%, во 2-й подгруппе – 64%, в 3-й подгруппе – 74%), в сравнении с группой контроля, у которой этот показатель был равен 14%.

После лечения величина данного показателя уменьшилась в 1-й подгруппе на 32,3%, во 2-й подгруппе на 47% и в 3-й подгруппе на 59,4%. В среднем, в подгруппах больных АГ степень уменьшения показателя относительной мощности тета+дельта к мощности всей ритмики в отведениях F3 и F4 (лобные отделы) составила 46,6%. Более значимое уменьшение мощности медленно-волновых ритмов в передних отделах отмечалось во 2-й и 3-й подгруппах пациентов ($p \leq 0,05$). Таким образом, после лечения этот показатель приблизился к значениям контрольной группы (статистически значимых различий не наблюдалось $p \geq 0,05$).

2. Спектральный анализ ЭЭГ

Как отмечалось ранее, исходное отсутствие на ЭЭГ альфа-пика у больных АГ с КН являлось одним из проявлений измененной ЭЭГ у данного контингента.

На рисунках 4.10-4.17 представлены относительные спектры мощности

ритмов ЭЭГ для передних и задних отведений до и после лечения в 1-й, 2-й и 3-й подгруппах.

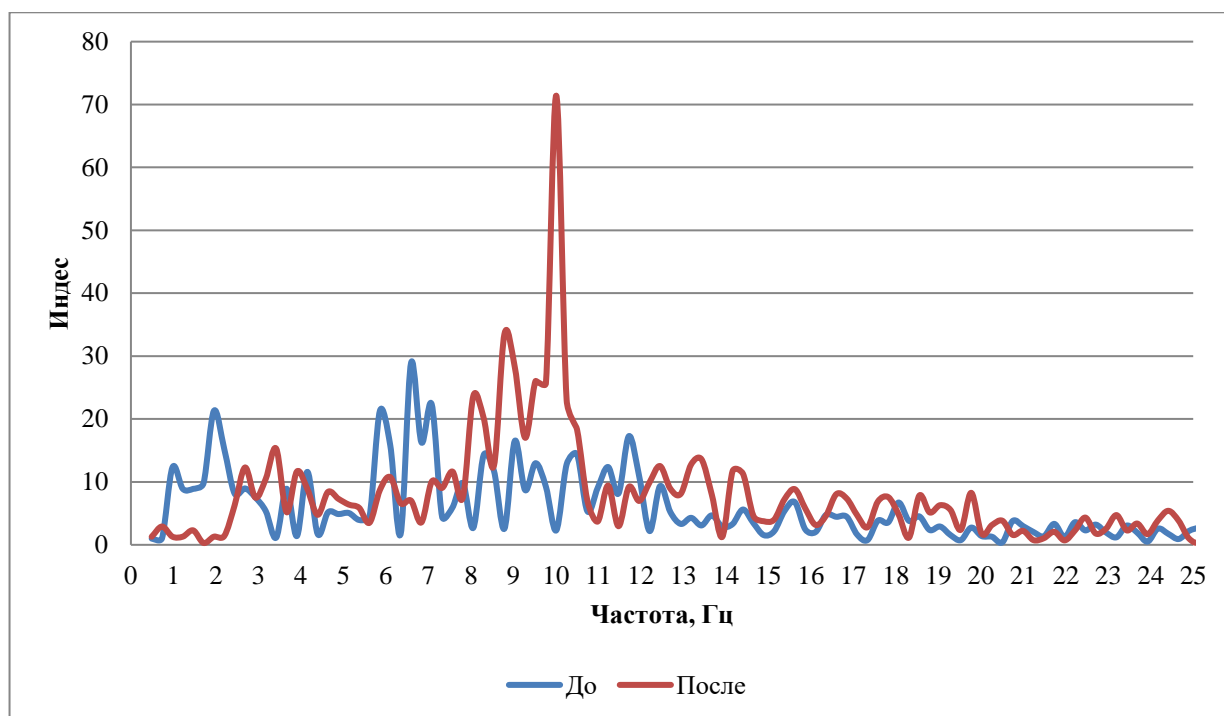


Рисунок 4.10 – Относительные спектры мощности для отведений O2-A2 у больных 1-й подгруппы

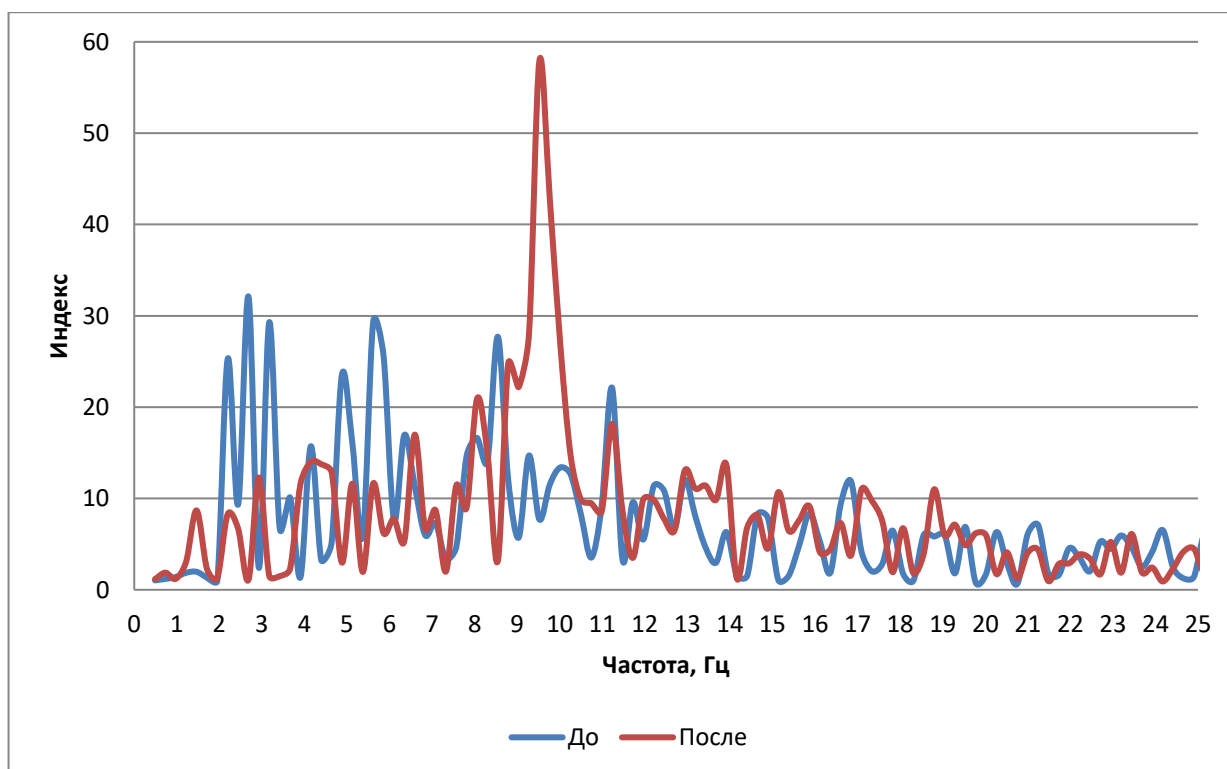


Рисунок 4.11 – Относительные спектры мощности для отведений F4-A2 у больных 1-й подгруппы



Рисунок 4.12 – Относительные спектры мощности для отведений О2-А2 у больных 2-й подгруппы

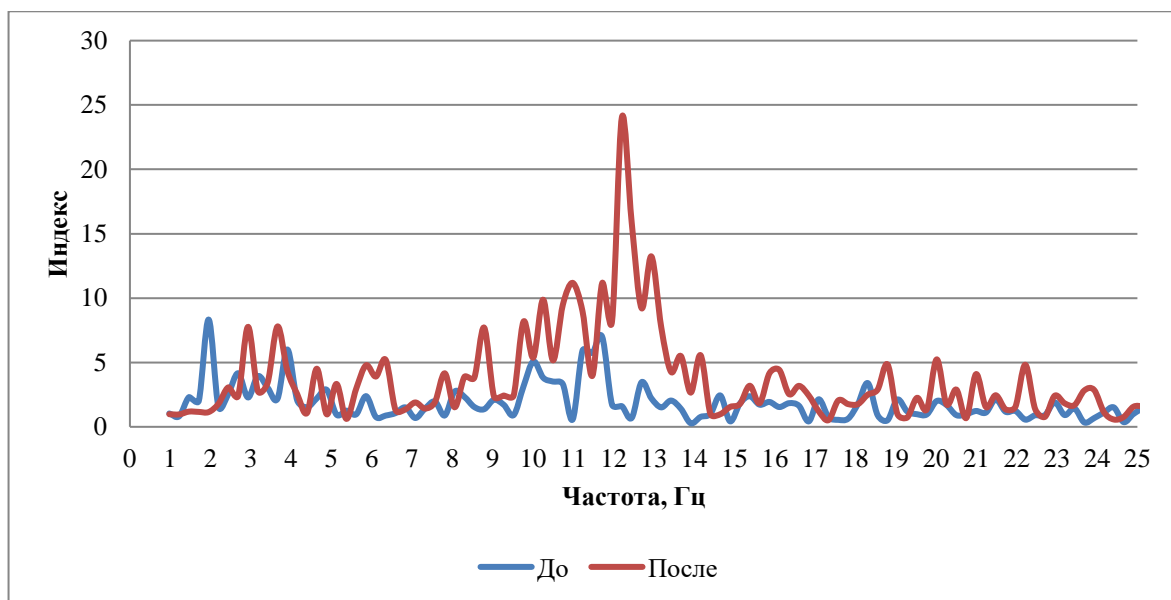


Рисунок 4.13 – Относительные спектры мощности для отведений О1-А1 у больных 2-й подгруппы

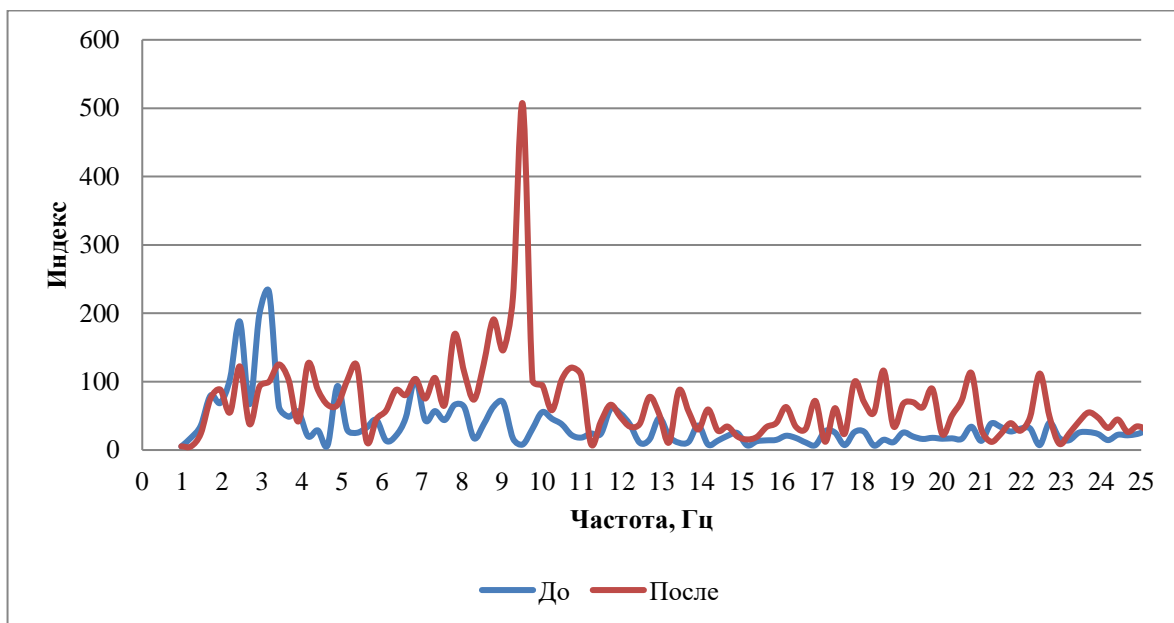


Рисунок 4.14 – Относительные спектры мощности для отведений F3-A1 у больных 2-й подгруппы

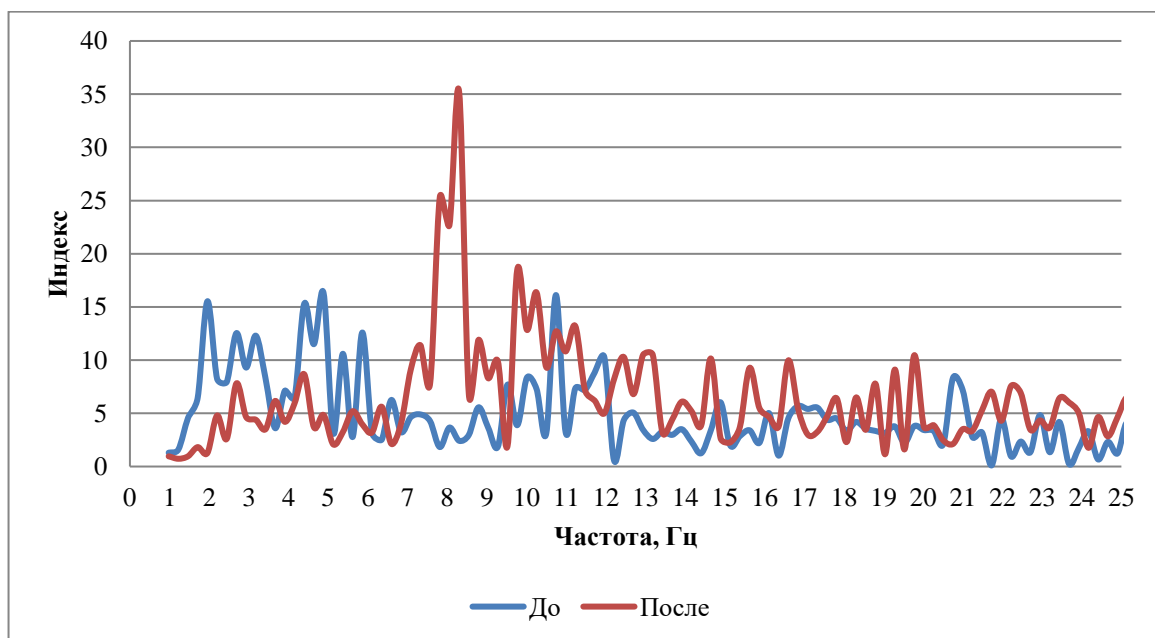


Рисунок 4.15 – Относительные спектры мощности для отведений P4-A2 у больных 2-й подгруппы

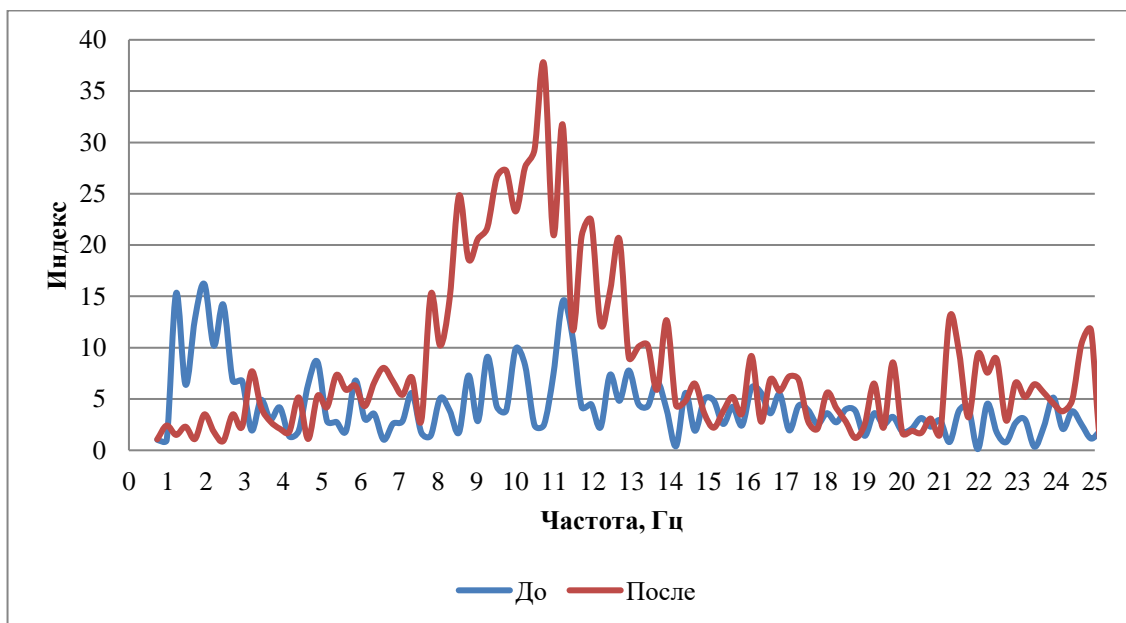


Рисунок 4.16 – Относительные спектры мощности для отведений O2-A2 у больных 3-й подгруппы

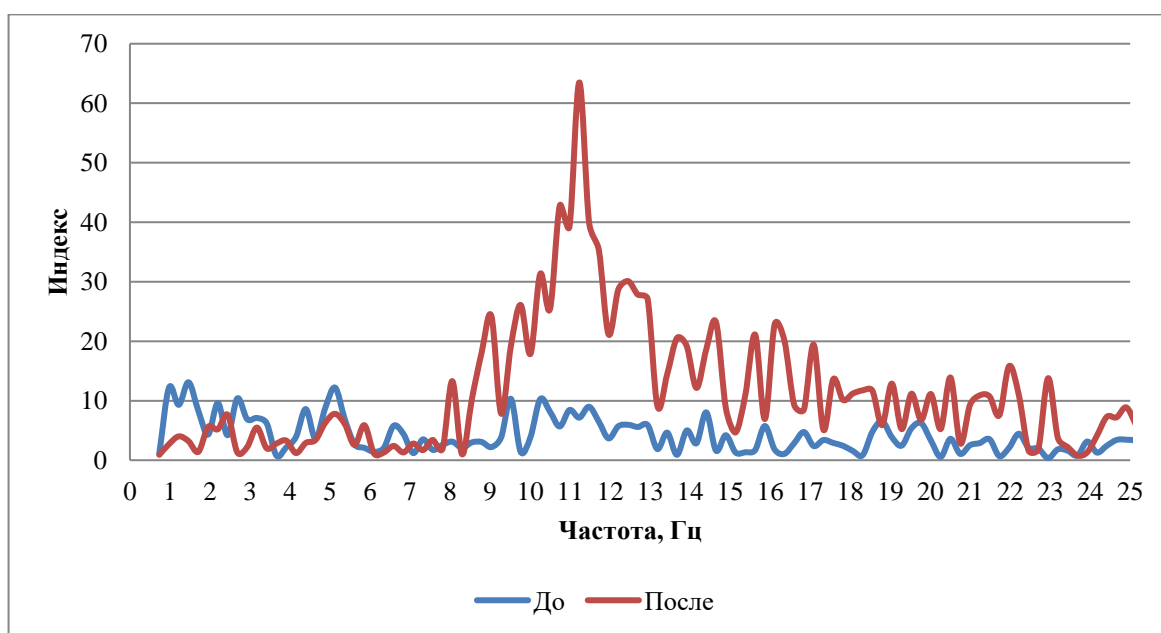


Рисунок 4.17 – Относительные спектры мощности для отведений O1-A1 у больных 3-й подгруппы

Таким образом, для представленных выше спектров относительных значений мощностей для задних отведений (O2-O1) и передних отведений (F4 - F3) для больных из всех трех подгрупп характерно следующее: до лечения кривые имеют мономорфный характер, без выраженного частотного пика.

После лечения во всех трех подгруппах отмечается появление хорошо

заметного альфа-пика в основном диапазоне альфа-волн (около 9, 10, 11, 11,5 Гц), по сравнению с мономорфной плоской кривой, без выраженного частотного преобладания, до лечения. Его частота может служить мерой индивидуальной активности альфа-волн. Так, в состоянии физиологического покоя с закрытыми глазами в теменно-затылочной области частота максимального спектрального пика и индивидуальная альфа-частота (IAF) высоко коррелируют между собой.

3. Сравнительный анализ полученных результатов относительных значений мощностей всех ритмов ЭЭГ до и после лечения для каждой исследуемой подгруппы

Для выборок, которые подчинялись нормальному закону распределения (согласно критерию Шапиро-Уилка и Колмагорова–Смирнова $p < 0,05$) применяли метод t-критерия Стьюдента, а для выборок, которые не подчинялись нормальному закону распределения, применяли критерий Манна-Уитни. После полученных данных о значимости различий между относительными значениями мощностей по каждому ритму в каждом отведении были построены схематичные представления изменений мощности до и после лечения для каждой из трех подгрупп.

3.1 Статистический анализ значимости различий характеристик ЭЭГ по отведениям до и после лечения у пациентов 1-й подгруппы представлен в Таблице 4.10.

Согласно данным, представленным в Таблице 4.10, после лечения в 1-й подгруппе наблюдается повышение мощности по основному альфа-ритму преимущественно справа в задних (O2, T6, P4) и передних (F4, F8, T4) отделах, сопровождающееся снижением мощности медленных ритмов тета-дельта-диапазона также преимущественно справа в передних и в задних отведениях (F4, F8, T4, P4, T6, O2).

Таблица 4.10 – Средние значения относительных значений мощности ЭЭГ больных 1-й подгруппы до и после лечения

		O2	O1	P4	P3	C4	C3	F4	F3	Fp2	Fp1	T6	T5	T4	T3	F8	F7
δ	До лечения	24,3	14,57	9,7	34,7	9,4	8,9	30,8	8,07	14,9	10,7	38,2	13,4	19,7	7,77	15,6	15,2
	После лечения	5,11	12,1	3,2	4,2	5,75	7,7	11,2	6,09	12,9	9,55	14,5	7,4	15	4,5	8,6	7,75
θ	До лечения	14,9	8,12	10,6	18,4	7,71	12,2	31,8	9,4	16,5	14,4	21,3	5,08	44,9	13,2	40,3	5,47
	После лечения	7,5	7,66	5,05	6,8	7,9	10,9	19,2	2,68	4,55	6,3	11,5	7,5	12,3	5,49	21,1	3,4
α	До лечения	8,25	10,42	7,7	9,7	8,8	13,5	18,3	3,47	4,85	19,5	12,4	6,08	15,1	6,28	16,6	4,48
	После лечения	16,5	16,3	38,2	31,3	112	178	34	8,3	14,5	25,9	19,3	18,2	65,4	9,88	37,2	5
β	До лечения	2,7	4,17	3,14	4,46	3,8	6,95	10,5	4,3	11,2	8,7	9,6	2,79	5,1	4,77	9,6	2,14
	После лечения	4,3	4,8	12,4	9,6	36	70,2	17,2	1,32	2,47	3,68	14,5	6,57	16,5	3,48	21,4	2,15

Примечание – светло-серый цвет ячеек (□) означает, что различие показателя относительного значения мощности по основным ритмам ЭЭГ до и после лечения достоверно и соответствует $p \leq 0,05$; темно-серый цвет ячеек (■) означает, что различие показателя относительного значения мощности до и после лечения достоверно и соответствует $p \leq 0,01$.

После получения результатов о значимости различий между относительными значениями мощностей по каждому ритму в каждом отведении были построены схематичные представления изменений мощности до и после лечения. Данные схемы представлены на Рисунке 4.18.

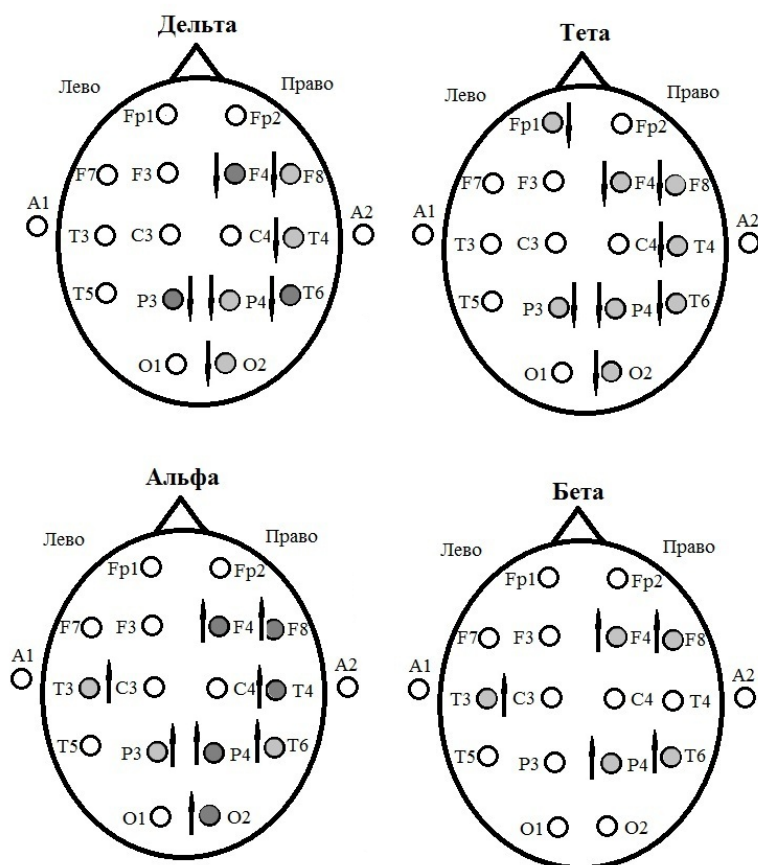


Рисунок 4.18 – Паттерны для дельта-, тета-, альфа- и бета-ритмов ЭЭГ у больных 1-й подгруппы

На рисунке 4.18 стрелками схематично представлены изменения мощности в каждом из отведений и по каждому ритму в отдельности. Стрелка вверх отображает увеличение мощности после лечения, стрелка вниз – ее уменьшение; количественную меру изменений отображает интенсивность окрашивания точек отведений, в котором данное изменение происходило.

Таким образом, в 1-й подгруппе в диапазоне альфа-ритма среднее значение относительное значение мощности после лечения значительно увеличилось в лобном отделе в отведении F4 на 85%, в центральном отделе значимых изменений не было, в теменных отделах относительное значение мощности увеличилось на

396% и 222% в отведениях P4 и P3 соответственно, в висках увеличилось на 55%, 333%, 58% и 122% в отведениях T6, T4, T3 и F8 соответственно, а в затылочной области значимые изменения альфа-ритма были в отведении O2 (относительное значение мощности увеличилось на 100%). В диапазоне бета-ритма значимые изменения были только в отведениях P4, F4, T6, T3 и F8, относительное значение мощности в них после лечения увеличилось на 294%, 63%, 51%, 27% и 122% соответственно. В диапазоне тета-ритма среднее относительное значение мощности значительно уменьшилось после лечения в лобном отделе в отведениях F4 и Fp1 на 39% и 56% соответственно; в центральных отделах статистически значимых изменений не было; в теменных отделах относительное значение мощности уменьшилось на 52% и 63% в отведениях P4 и P3 соответственно, в височных отделах уменьшилось на 46%, 72% и 47% только в правых отведениях T6, T4 и F8 соответственно; в лобном отделе в отведении O2 среднее относительное значение мощности уменьшилось на 49%. В диапазоне дельта-ритма статистически значимые изменения регистрировались в лобном отделе только в отведении F4: среднее относительное значение мощности уменьшилось на 63%; в центральных отделах статистически значимых изменений не было, зато в теменных отделах относительное значение мощности уменьшилось на 67% и на 87% в отведениях P4 и P3 соответственно; в височных отделах относительное значение мощности значительно уменьшилось в отведениях T6, T4 и F8 на 62%, 23% и 44% соответственно, а в затылочном отделе относительное значение мощности после лечения значительно уменьшилось на 78% в отведении O2. Данные изменения свидетельствуют о том, что после лечения анализировать изменения мощности по основному альфа-ритму, а также по медленно-волновым ритмам тета- и дельта-диапазонов целесообразно в зонах локализации этих ритмов, учитывая существующие в норме зональные различия их распределения.

3.2. Статистический анализ значимости различий характеристик ЭЭГ по отведениям до и после лечения у пациентов 2-й подгруппы.

Принцип построения Таблицы 4.11 и Рисунка 4.19 аналогичен вышеописанному для 1-й подгруппы больных.

Таблица 4.11 – Средние относительные значения мощности по всем отведениям до и после лечения 2-й подгруппы

		O2	O1	P4	P3	C4	C3	F4	F3	Fp2	Fp1	T6	T5	T4	T3	F8	F7
δ	До	5,22	2,98	4,99	6,22	29,8	10,1	22,9	113,2	53,8	52,2	32,3	22,2	13,4	6,83	25,3	3,45
	После	4,07	3,09	6,11	3,96	6,5	4,5	2,1	51,6	8,9	5,4	2,3	4,65	2,82	3,42	2,4	2,5
θ	До	5,07	2,62	6,95	6,87	35,5	13,4	23,1	85,9	51,5	56,9	41,51	17,1	11,7	4,53	30,2	4,83
	После	2,34	1,46	3,83	3,53	3,8	2,76	2	42,3	11	4,7	8,2	2,65	1,95	3,95	1,8	16,8
α	До	4,7	3,52	13,2	6,26	5,4	4,2	2,7	13,7	20,2	9,2	6,1	2,9	1,17	3,39	1,63	5,55
	После	14,2	17,62	15,17	13,4	5,51	13,3	27,6	43,4	60,9	14,9	23,7	38,9	25,3	7,62	60,8	12,4
β	До	2,96	0,59	5,29	4,76	3,3	9,3	1,3	47,2	10,2	6,5	5,12	12,9	11,1	4,16	28,5	1,58
	После	1,92	0,94	3,72	3,3	24,3	1,84	6,2	19,8	21,7	2,76	8,26	2,66	1,4	2,18	1,33	62,6

Примечание – светло-серый цвет ячеек (□) означает, что различие показателя относительного значения мощности по основным ритмам ЭЭГ до и после лечения достоверно и соответствует $p \leq 0,05$; темно-серый цвет ячеек (■) означает, что различие показателя относительного значения мощности до и после лечения достоверно и соответствует $p \leq 0,01$.

После получения результатов о значимости различий между относительными значениями мощности по каждому ритму в каждом отведении были построены схематичные представления изменений мощности до и после лечения. Данные схемы представлены на Рисунке 4.19.

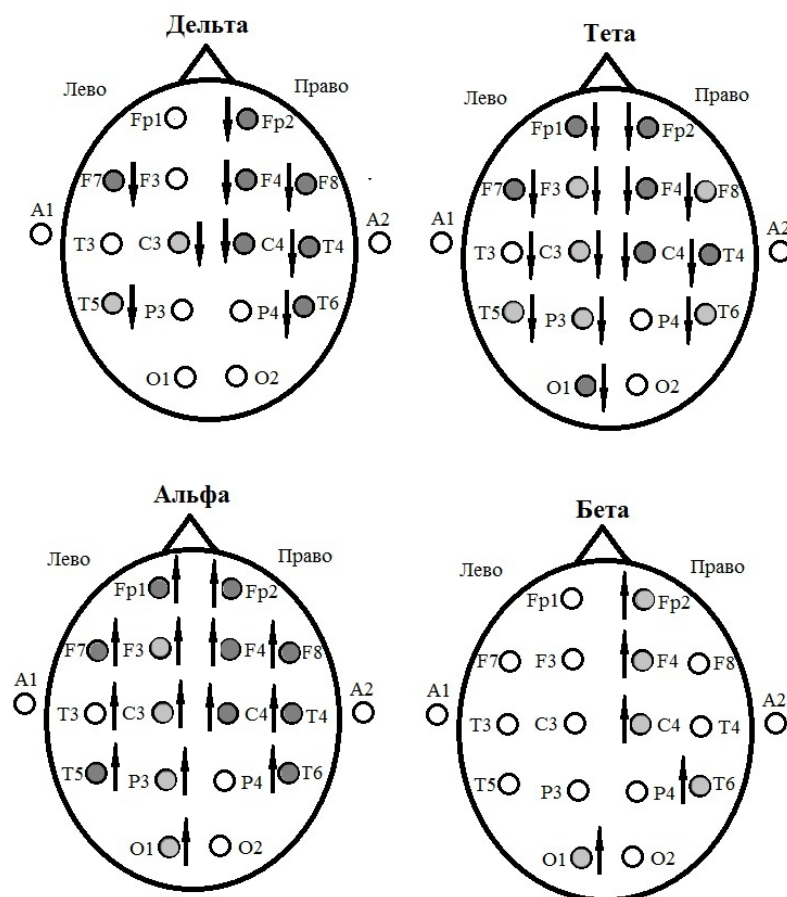


Рисунок 4.19 – Паттерны для дельта-, тета-, альфа- и бета-ритмов ЭЭГ у больных 2-й подгруппы

Установлено, что относительное значение мощности альфа-ритма после лечения увеличилось во всех отведениях ЭЭГ: в лобном отделе на 201% (Fp2), на 61,9% (Fp1), 922% (F4), 216% (F3), 3630% (F8), в затылочных на 202% и на 400% в отведениях O2 и O1 соответственно, в теменных на 14,9% и на 114% в отведениях P4и P3 соответственно, в центральных на 2% и на 216% в отведениях C4 и C3 соответственно, в височных отделах на 2062% (T4), на 53% (T3), на 288% (T6) и на 1241% (T5).

Относительное значение мощности в области бета-ритма после лечения значительно увеличилось только в пяти отведениях: Fp2 (на 98%), F4 (на 68%), C4 (на 97%), T6 (на 86%) и O1 (на 42%).

Что касается мощности медленно-волновых ритмов, относительное значение мощности тета-ритма после лечения уменьшилось преимущественно во всех отделах головного мозга: в лобном отделе на 83,4% (Fp2), 89,6% (Fp1), 91,3% (F4), 50,7% (F3), 60,9% (F8) и на 54% в отведении F7. Мощность дельта- ритма после лечения преимущественно уменьшилась в правом полушарии в лобном отделе на 83,4% в отведении Fp2, на 90% в отведениях F4 и в F8, в центральном отделе на 77,8% и 55,4% в отведениях C4 и C3 соответственно, в височном отделе на 78,9%, 79% и 72,4% в отведениях T4, T5 и T6 соответственно.

Согласно полученным данным во 2-й подгруппе больных АГ с КН в большинстве отведений было выявлено достоверно значимое увеличение мощности по альфа-ритму и снижение мощности по тета-ритму, что объективно отражает положительную динамику ЭЭГ на фоне проводимой церебропротективной терапии.

3.3 Статистический анализ значимости различий характеристик ЭЭГ по отведениям до и после лечения у пациентов 3-й подгруппы.

Принцип построения Таблицы 4.12 и Рисунка 4.20 аналогичен вышеописанному для предыдущих подгрупп больных.

Таблица 4.12 – Средние значения относительные значения мощности ЭЭГ больных АГ 3-й подгруппы до и после лечения

		O2	O1	P4	P3	C4	C3	F4	F3	Fp2	Fp1	T6	T5	T4	T3	F8	F7
δ	До	22,1	15,2	9,76	2,67	5,23	2,79	4,89	4,37	16,3	22,8	4,05	3,96	20	31,9	19,1	4,97
	После	3,56	2,68	4,5	2,3	3,02	2,5	3,5	1,61	3,08	5,78	1,92	2,54	4,79	3,99	2,72	1,8
θ	До	14,8	12,01	9,04	3,24	5,66	2,65	3,24	2,97	9,69	3,99	3,83	4,47	21,2	11,1	16,6	4,22
	После	2,86	2,57	2,9	1,64	1,68	1,72	3,31	1,04	2,52	2,6	0,44	0,94	1,66	4,4	1,12	0,6
α	До	5,78	5,09	6,18	2,24	8,4	5,82	5,21	5,84	6,3	6,55	5,78	1,01	1,73	7,81	1,24	6,6
	После	20,4	26,01	14,3	6,58	18,2	12,3	8,74	11,29	13,61	28	9,71	8,64	32,6	12,3	30,7	36,2
β	До	3,08	3,06	13,9	5,69	6,26	4,72	3,6	4,08	13,5	4,81	8,47	0,79	32,3	6,25	2,7	5,23
	После	13,2	11,3	4,15	2,11	1,6	1,62	2,77	0,86	1,95	15,5	0,67	7,89	1,74	6,48	9,7	0,44

Примечание – светло-серый цвет ячеек (□) означает, что различие показателя относительного значения мощности по основным ритмам ЭЭГ до и после лечения достоверно и соответствует $p \leq 0,05$; темно-серый цвет ячеек (■) означает, что различие показателя относительного значения мощности до и после лечения достоверно и соответствует $p \leq 0,01$.

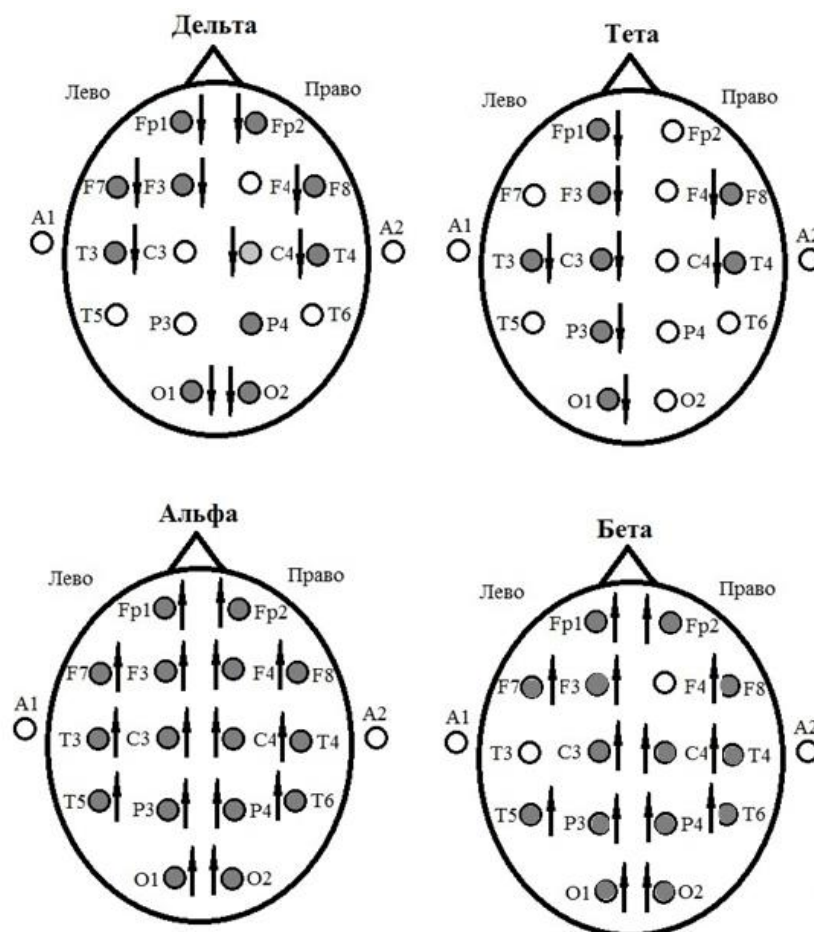


Рисунок 4.20 – Паттерны для дельта-, тета-, альфа- и бета-ритмов ЭЭГ у больных 3-й подгруппы

В диапазоне альфа-ритма наблюдается значимое увеличение средней мощности по всем отведениям: O2 и O1 на 252% и 411%, P4 и P3 на 131 и 193%, C4 и C3 на 116% и 111%, F4 и F3 на 67% и 93%, Fp2 и Fp1 на 116% и 327%, T6 и T5 на 67% и 755%, T4 и T3 на 178% и 57%, F8 и F7 на 375% и 448% соответственно.

Также значимое увеличение ОЗМ имело место и в диапазоне бета-ритма: O2 и O1 на 328% и 269%, P4 и P3 на 70% и 62%, C4 и C3 на 74% и 65%, F3 на 78%, Fp2 и Fp1 на 85% и 222%, T6 и T5 на 92% и 898%, T4 на 94%, F8 и F7 на 259% и 91% соответственно.

В диапазоне тета-ритма наблюдалась асимметрия по левому полушарию, и среднее значение мощности значительно уменьшилось после лечения в отведениях O1 на 78%, P3 на 49%, C3 на 35%, F3 на 64%, Fp1 на 35%, T4 на 92%, T3 на 60%,

F8 на 93%.

В диапазоне дельта-ритма среднее относительное значения мощности через 3 мес. церебропротективной терапии уменьшилось на 83% в отведении O2, на 82% в отведении O1, на 53% в отведении P4, на 42,2% в отведении C4, на 63% в отведении F3, на 81% в отведении Fp2, на 74% в отведении Fp1, на 76% в отведении T4, на 87% в отведении T3, на 85% и 63% в отведениях F8 и F7 соответственно.

В данной подгруппе после лечения отмечено значимое увеличение мощности ритмики в альфа-диапазоне по всем отведениям, а по медленно-волновым ритмам (тета и дельта - диапазона), напротив, наблюдалось значимое уменьшение мощности в передних отделах (Fp1 Pp2 F3 F8 F7 F8 T3 T4), по дельта-ритму – и в задних отделах (O1 O2), что объективно отражает положительную динамику ЭЭГ.

Обращает внимание тот факт, что уровень достоверности различий относительных значений мощности по основным ритмам ЭЭГ до и после лечения был наибольшим ($p \leq 001$) в 3-й подгруппе больных.

При сравнительном анализе относительных значений мощностей по всем отведениям ЭЭГ до и после лечения во всех трех подгруппах наблюдается следующая закономерность: после лечения регистрируется повышение мощности по основному альфа-ритму, преимущественно в задних отведениях (O2, O1, P3, P4, T6, P4), реже в передних отделах (F4, F8, T4), и четкое снижение мощности в диапазоне медленных ритмов тета-дельта-диапазона в передних отведениях (F4, F3, F8, F7, T4, T3, Fp1, Fp2).

В соответствии с полученными нами результатами и данными литературы, увеличение мощности основного ритма и снижение мощности медленно-волновых ритмов может служить объективными критериями положительной ЭЭГ-динамики на фоне проводимой терапии. Наиболее отчетливо эти изменения проявлялись у больных 2-й и 3-й подгрупп.

Резюме

Анализ качественных и количественных параметров ЭЭГ (частоты и амплитуды основного альфа- ритма, значения общей суммарной мощности, показателя относительная мощности альфа ритма в отведениях О1 и О2 (затылочные отделы), показателя отношения относительной мощности тета+дельта ритма в отведениях F3 и F4 (лобные отделы) к мощности всей ритмике в передних отделах) в подгруппах больных АГ с КН, получавших различные церебропротективные режимы терапии, позволил установить, что через 3 мес. терапии они в целом приблизились к показателям ЭЭГ в контрольной группе.

Проведенный статистический анализ значимости различий характеристик ЭЭГ по всем отведениям до и после лечения показал, чтоположительная динамика регистрируется во всех подгруппах больных. Она проявляется повышением частоты и мощности по основному альфа-ритму, повышение суммарной мощности биоэлектрической активности, преимущественно в задних отведениях и четким снижением мощности в диапазоне медленных ритмов тета-дельта-диапазона в передних отведениях. Нам представляется, что в реальной клинической практике критериями эффективности церебропротективной терапии могут служить такие показатели ЭЭГ, как изменение частоты альфа-ритма и его мощности в затылочных отделах, а также динамика суммарной биоэлектрической активности головного мозга. Данные показатели, как свидетельствуют наши результаты, информативны и не требуют углубленной статистической обработки ЭЭГ.

На основании спектрального анализа ЭЭГ после лечения в трех подгруппах больных АГ с КН было зарегистрировано появление отчетливо заметного альфа-пика в основном диапазоне альфа-волн по сравнению с мономорфной плоской кривой, без выраженного частотного преобладания, до лечения.

При сравнении динамики относительных значений мощности в подгруппах больных после лечения, более значимые изменения по индексу увеличения

мощности основного альфа-ритма, и соответствующее уменьшение мощности по медленно-волновым ритмам (тета и дельта-диапазонов) наблюдались во 2-й и 3-й подгруппах больных.

Данные изменения параметров ЭЭГ после лечения сопровождались уменьшением субъективных жалоб пациентов, а также объективным увеличением количества баллов по MoCa-тесту, SF-36 тесту (Физическому и Психологическому компоненту здоровья), при уменьшении количества баллов по Госпитальной шкале тревоги и депрессии «HADS». Таким образом они могут быть расценены как объективные ЭЭГ-маркеры положительной динамики когнитивных функций у больных АГ с КН.

Таким образом, для того, чтобы оценить эффективность церебропротективной терапии у пациентов АГ с КН нами предлагается с помощью количественной ЭЭГ оценить в динамике среднечастотный показатель и относительное значение мощности основного альфа-ритма в затылочных отведениях. В качестве второго информативного показателя целесообразно анализировать суммарную биоэлектрическую активность головного мозга. Если частота и относительное значение мощности альфа-ритма или суммарная биоэлектрическая активность возрастают, то подобные изменения могут свидетельствовать о эффективности церебропротективной терапии.

В то же время для углубленной всесторонней оценки динамики биоэлектрической активности головного мозга в условиях церебропротективной терапии, специалистами в области ЭЭГ могут дополнительно использоваться такие информативные количественные параметры, как относительные значения мощности по основным ЭЭГ-ритмам (при помощи спектрального анализа ЭЭГ).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Являясь ключевым патогенетическим звеном всего сердечно-сосудистого континуума, АГ находится в центре внимания многих клиницистов, причем, не только кардиологов, но и представителей смежных специальностей: терапевтов, неврологов, нефрологов и других. Это связано с ее высокой распространенностью во всех возрастных диапазонах и значительным вкладом в общую структуру заболеваемости и смертности [12]. АГ встречается как у лиц среднего трудоспособного возраста, так и у пожилых людей, доля которых значительно выросла в результате увеличения общей продолжительности жизни.

В последнее время появилось большое количество доказательств негативного влияния АГ на морфо-функциональное состояние головного мозга уже с самых ранних этапов ее развития [144]. При этом, рассматривая АГ как значимый фактор риска поражения органов-мишеней, применительно к церебральной патологии выявлена связь не только с хронической ишемией мозга и инсультом, но и нарушением когнитивных функций в целом. Во многих исследованиях подтверждена ведущая роль АГ в развитии и прогрессировании когнитивных расстройств, вплоть до деменции [151, 214]. Существует множество причинно-следственных связей, в соответствии с которыми хронически существующая гипертензия может вызывать развитие неблагоприятных структурных и функциональных нарушений головного мозга. Среди основных патологических механизмов, причиной которых предполагается АГ, рассматривают острую церебральную ишемию и кровоизлияния, ускоренную атрофию головного мозга, церебральную микроваскулярную рефракцию и эндотелиальную дисфункцию, нарушение гематоэнцефалического барьера и нейровоспаление, которое влияет на развитие амилоидных патологий [225]. Длительная АГ со временем приводит к развитию хронической ишемии мозга – медленно прогрессирующему диффузно-очаговому поражению головного мозга (дисциркуляторной энцефалопатии), обусловленному хроническим нарушением кровообращения. Нередко АГ сочетается с атеросклерозом, что способствует

дальнейшему ухудшению кровоснабжения головного мозга и ведет к прогрессированию дисциркуляторной энцефалопатии и дальнейшему усугублению когнитивных расстройств [24].

Раннее выявление и лечение КН считается одной из важнейших задач для снижения глобального бремени деменции на качество жизни всего населения. Принципиально важным является и тот факт, что при возникновении КН из социально-трудовой жизни общества выпадает не только сам пациент с КН или деменцией, но и его родственники, осуществляющие уход и лечение за ним долгие годы. В настоящее время деменция выявляется более чем у 5% лиц пожилого возраста; значительно шире распространены умеренные когнитивные расстройства, которые с течением времени более чем в половине случаев перерастают в деменцию. Согласно прогнозируемым результатам проведенных эпидемиологических исследований, в 2050 г. количество пациентов с КН, достигающими степени деменции, составит 115,4 млн человек (для сравнения: в 2006 г. таких пациентов было 26,6 млн человек) [227]. В связи с этим актуальность раннего выявления КН и коррекции их факторов риска представляются одной из приоритетных задач ведения больных АГ в современном обществе.

Одним из важных критериев эффективности гипотензивных препаратов при лечении АГ является их влияние на состояние органов-мишеней. Имеющиеся исследования доказывают, что эффективная антигипертензивная терапия, основанная на контроле АД, может играть важную роль в профилактике развития КН [191] или сосудистой деменции [193]. Однако, результаты других научных работ не всегда фиксируют наличие указанного эффекта [201, 146, 192]. Таким образом, эффективность снижения АД в качестве основного способа профилактики КН остается достаточно спорной терапевтической мерой, вызывающей неизменные дискуссии, особенно в более старших возрастных группах [218]. При этом не вызывает сомнения тот факт, что оптимальная медикаментозная терапия АГ в среднем возрасте может способствовать снижению риска развития деменции [176].

В метаанализе 2013 г. антигипертензивная терапия ассоциировалась с благоприятным влиянием на когнитивные функции независимо от конкретного класса используемых антигипертензивных препаратов [171]. Выявлено, что риск развития деменции был на 9% ниже в группе активного лечения АГ по сравнению с контрольной группой. И хотя не было отмечено существенных изменений среднего уровня АД при приеме антигипертензивных препаратов разных классов, блокаторы рецепторов ангиотензина II превосходили плацебо в улучшении общего показателя когнитивных функций и были более эффективны, чем β -блокаторы, диуретики и ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента.

В кардиологической литературе, равно как и в различных проспективных исследованиях также активно обсуждается роль антагонистов кальция в реализации отчетливо выраженных церебропротективных эффектов в сопоставлении с другими классами антигипертензивных препаратов [182].

Однако, наличие большого количества больных АГ с выраженными КН свидетельствует о том, что, очевидно, церебропротективный эффект классических антигипертензивных препаратов, даже в условиях оптимальной медикаментозной терапии, может быть недостаточным и требовать дополнительного усиления.

В силу общности некоторых механизмов патогенеза у пациентов с АГ и хронической ишемией мозга целесообразным представляется применение полимодальных препаратов с плеiotропными эффектами на головной мозг, что обеспечивает лучшую коррекцию выявляемых КН [25]. При этом большинство экспертов указывает на пользу дополнительного медикаментозного воздействия на КН у этой категории больных [70]. Стратегия же выбора лекарственной терапии КН определяется степенью их тяжести [108]. Как показали многочисленные исследования, на этапе недементных КН препараты ингибиторов центральной ацетилхолинэстеразы (галантамин, донепезил, ривастигмин) и мемантина (Мемантин Канон) недостаточно эффективны и не замедляют прогрессирование умеренных КН до деменции [205], поэтому при лечении легких и умеренных КН более целесообразно использовать вазоактивные и нейрометаболические препараты, прием которых можно считать

патогенетической терапией недементных КН сосудистой этиологии.

Однако, проблема заключается не только в необходимости усиления церебропротективной терапии у значительного процента больных АГ с КН. Следует отметить, что на сегодняшний день практически не существует общедоступных методов объективизации КН, равно как и их количественных эквивалентов. Широко распространенное для этих целей скрининговое тестирование все же является в определенной степени субъективным методом оценки самого факта наличия и выраженности КН. Наибольшей информативностью оно характеризуется уже при выраженных КН, по сути являющихся проявлениями деменции. В то же время очевидно, что чем раньше диагностированы и скорректированы КН, тем ниже риск последующего развития деменции у больных АГ.

Использование для диагностики когнитивной дисфункции Монреальской школы диагностики (MoCa-тест), позволяет диагностировать умеренные когнитивные нарушения, но требует специальной подготовки и времени. Для выявления легких когнитивных нарушений необходимо проводить уже более расширенное нейропсихологическое исследование специально обученным неврологом или психологом. Поэтому умеренные и легкие КН, а также субъективные КН часто остаются вне зоны внимания специалистов.

Доступные методики также необходимы в клинической практике для контроля за целесообразностью назначения дополнительной церебропротективной терапией и эффективностью лечения КН. Методы нейровизуализации (МРТ, КТ) хотя и являются «золотым стандартом» в диагностике поражения головного мозга, не всегда могут помочь на ранних этапах заболевания, так как назначаются, как правило, несвоевременно (нередко уже после инсульта), а также не являются общедоступными.

Однако, в амбулаторной практике есть доступная методика, которая достаточно давно используется при исследовании различных неврологических заболеваний головного мозга – это электроэнцефалография (ЭЭГ). На сегодняшний день наиболее широко изучены изменения ЭЭГ при тяжелых КН,

достигающих степени деменции. На додементных этапах применяемый на практике визуальный анализ ЭЭГ дает неспецифические, трудно поддающиеся обобщению и выводам результаты, которые могут встречаться при многих заболеваниях. Также надо учитывать, что при цереброваскулярных расстройствах, не приводящих к тяжёлой, клинически проявляющейся ишемии мозга, изменения на ЭЭГ могут отсутствовать или носить пограничный с нормой характер [105].

На современном этапе, благодаря развитию компьютерных технологий, стало возможным использовать математические (количественные) методы обработки ЭЭГ, а именно спектральный и дискриминантный анализ ритмов, которые дают информацию о среднечастотных показателях каждого ритма и их спектральном анализе в различных отделах головного мозга, о мощности ритмов ЭЭГ (абсолютные, относительные значения мощностей по каждому из ритмов) и общей мощности биоэлектрической активности, об индивидуальной частоте основного альфа-ритма (“individual alpha frequency IAF”) в задних (теменно-затылочных) отделах.

С этих позиций представляется перспективной возможность получать информацию о ранних признаках возникновения КН у больных АГ с помощью проведения доступного скрининга, путем выявления ЭЭГ – коррелятов когнитивной дисфункции.

Вышеизложенное послужило основанием для проведения исследования, целью которого являлось повышение объективности диагностики КН за счет выявления возможной связи между их наличием у больных АГ и изменениями на ЭЭГ, с последующей оценкой динамики ЭЭГ-изменений на фоне различных режимов церебропротективной терапии.

В исследовании приняло участие 192 человека. Исследование было проведено в два этапа. На 1-м этапе сформировали основную группу пациентов в количестве 148 человек с установленным диагнозом АГ и контрольную группу из 44 человек, которую составили лица, сопоставимые по полу и возрасту, без сердечно-сосудистых и неврологических заболеваний. Диагноз выставлялся в соответствии с национальными клиническими рекомендациями «Артериальная

гипертензия у взрослых» (2020). Больным АГ, включенным в исследование, был выставлен диагноз: гипертоническая болезнь II стадии, 2-3 степени АГ, риск высокий. Все больные АГ получали стандартную антигипертензивную терапию, которая позволяла обеспечить у них достижение целевых значений АД. В соответствии с национальными клиническими рекомендациями «Артериальная гипертензия у взрослых» (2020) антигипертензивная терапия была представлена преимущественно комбинациями 2-х антигипертензивных препаратов (чаще фиксированными) с учетом принципов правильного подбора рациональных комбинаций. Повышение приверженности больных АГ к проводимой терапии достигалось регулярным самоконтролем АД, ведением дневников и их периодической проверкой врачом-исследователем.

После проведения тестирования и консультации невролога группа больных АГ была разделена на две группы, в зависимости от наличия или отсутствия у них КН. Таким образом, в контрольную группу вошли условно здоровые лица (44 человека), в 1-ю группу - больные АГ без КН (49 человек), а во 2-ю группу - больные АГ с КН (99 человек). Всем представителям этих групп было проведено тестирование для оценки когнитивных функций, качественный и количественный анализ ЭЭГ. Выборочно больным АГ для выявления возможных структурных изменений головного мозга была выполнена магнитно-резонансная томография.

Далее было проведено сопоставление результатов исходного ЭЭГ-исследования у лиц всех групп для выявления возможных различий между группами больных АГ, АГ с КН и группой контроля.

В целом, при сравнении результатов, полученных у лиц из контрольной группы с пациентами из 1-й и 2-й групп с диагнозом АГ, были выявлены следующие данные.

Неспецифические жалобы на общую утомляемость, слабость, головокружение, нарушения сна, повышенную эмоциональную лабильность (смену настроения), присутствовали в той или иной мере у больных обеих групп с АД. Такие неспецифические жалобы в общей популяции предъявляют практически все пациенты с АГ старше 60-65 лет, и они не имеют решающего

значения в диагностике КН. Однако, такие симптомы могут маскировать имеющиеся КН, так как многие пациенты предпочитают акцентировать внимание не на КН, а на комплексе неспецифических признаков, снижающих качество их жизни. В то же время жалобы на расстройство так называемых управляющих когнитивных функций, которые необходимы для планирования и осуществления текущей повседневной деятельности человека, связанные со способностью переключаться с одного вида деятельности на другой для достижения цели, с навыком планирования, с когнитивной гибкостью, снижением внимания, сложностью с запоминанием новой информации, пассивностью, снижением круга интересов, требуют более пристального внимания врача в плане подозрения на начальные проявления КН сосудистого характера [75].

Именно такие жалобы, указывающие на наличие умеренных КН, были выявлены у пациентов 2-й группы: снижение управляющих функций (планирование, контроль, целеполагание) в 81,1% случаев, замедленность при выполнении когнитивных задач в 80,4% случаев, снижение концентрации внимания в 76,4% случаев, сравнительно реже наблюдались жалобы на снижение памяти – в 68,9% случаев.

При оценке общего состояния здоровья пациентов АГ по шкале «SF-36» было выявлено снижение всех показателей, отражающих физическое и психологическое благополучие, по сравнению с группой контроля, что в целом приводило к снижению качества жизни пациентов. При этом более сниженными были значения показателей во 2-й группе пациентов АГ. При анализе эмоциональной сферы по «HADS» в группах больных уровень тревоги и депрессии был в референтных границах нормы. При оценке когнитивных функций по MoCa-тесту средний балл у лиц 1-й группы был в референтных границах нормы (26-30 баллов), тогда как средний балл у пациентов 2-й группы был ниже – $24,9 \pm 2,5$ баллов, что также свидетельствовало в пользу наличия у них умеренных КН.

При качественном (визуальном) анализе ЭЭГ больных 1-й и 2-й групп были выявлены неспецифические изменения основного и фоновых ритмов ЭЭГ:

снижение индекса выраженности основного альфа-ритма, изменение его зональной локализации, увеличение медленно-волновой активности как диффузно, так и в передних отделах, иногда в виде билатерально-синхронных вспышек. Чаще встречались «дезорганизованный тип» и «плоский тип» ЭЭГ, в отличие от «организованного типа» ЭЭГ в контрольной группе. Причем более выраженные визуальные отличия, а именно, увеличение медленно-волновой активности диффузно или в передних отделах, а также в виде билатерально-синхронных вспышек, наблюдались во 2-й группе больных АГ с КН. В то же время следует подчеркнуть, что качественный анализ ЭЭГ не позволил установить те специфические особенности ЭЭГ, которые бы явились характерными для больных АГ с КН.

После проведения количественного анализа ритмики ЭЭГ и сопоставления полученных результатов в 1-й и 2-й группах с результатами контрольной группы были выявлены следующие особенности: в 1-й и 2-й группах пациентов частота и амплитуда основного ритма, суммарная биоэлектрическая активность, показатель средней относительной мощности альфа ритма в отведениях О1 и О2 (затылочные отделы) к основной ритмике были статистически значимо ниже, а показатель средней относительной мощности тета+дельта ритма в лобных отделах к мощности основной ритмики в передних отделах статистически значимы выше, чем в контрольной группе. Обращает на себя внимание более выраженное различие данных показателей во 2-й группе в сравнении с нормой ($p=0,001^*$), особенно по критерию среднего показателя относительной мощности тета+дельта ритма в отведениях F3 и F4 (лобные отделы) к основной ритмике ($p=0,0001^*$). Различия в показателях между 1-й и 2-й группами больных АГ были также статистически достоверными по всем параметрам с наибольшей разницей по среднему показателю относительной мощности тета+дельта ритма в отведениях F3 и F4 (лобные отделы) к мощности основной ритмики, 39 % и 60% соответственно.

У всех пациентов 1-й группы (АГ без КН) показатель средней относительной мощности тета+дельта ритма в лобных отделах к мощности

основной ритмики в передних отделах не превышал таким образом 40%, что позволило нам предположить, что для больных АГ без КН данное значение будет являться пороговым. Соответственно значение показателя средней относительной мощности тета+дельта ритма в лобных отделах к мощности основной ритмики в передних отделах более 40% может с электроэнцефалографической точки зрения отражать наличие КН у больных АГ [96].

Для получения более полных и достоверных характеристик ЭЭГ проводили не только усредненный анализ частот, амплитуд и мощностей ритмов головного мозга, но и оценили каждый ритм ЭЭГ покоя в различных отведениях по отдельности, используя показатель относительной мощности. Было установлено, что большинство пациентов 1-й и 2-й групп имеют достоверно меньшую мощность по основному альфа-ритму, наблюдаемую во всех отведениях, а по медленно-волновой тета-дельта-активности, напротив, большую мощность, наиболее выраженную в передних (лобно-центральных) отделах. По интенсивности выраженности изменений у пациентов 2-й группы (АГ с КН) отмечалась большая мощность патологической медленно-волновой активности во всех отведениях, с акцентом на передние (лобно-центральные) отделы.

Практически у всех пациентов 1-й и 2-й групп наблюдалась мономорфная кривая без доминирующей частоты в альфа-диапазоне – отсутствовал пик по основному альфа-ритму, т.е. альфа-ритм был не регулярный, в отличие от регулярного основного ритма у лиц из контрольной группы с выраженным пиком по доминирующей частоте.

При анализе ЭЭГ у всех пациентов с АГ (без КН и с КН) были выявлены качественные различия по сравнению с лицами контрольной группы. Поскольку они являются неспецифическими, рекомендовать их использовать как ЭЭГ – корреляты некорректно, в связи с чем именно количественный анализ ритмики ЭЭГ на ранних стадиях может служить способом, отражающим появление и дальнейшее развитие когнитивной дисфункции, то есть являться более объективным способом оценки.

Таким образом, у больных АГ по ряду качественных и количественных

ЭЭГ-параметров, независимо от наличия или отсутствия КН, регистрировались ЭЭГ-особенности, отличающие их от ЭЭГ контрольной группы. В то же время углубленный количественный анализ ЭЭГ с учетом ее пространственного компонента позволил установить те объективные корреляты, которые были характерными именно для больных АГ с КН. Одним из наиболее информативных параметров является показатель средней относительной мощности тета+дельта ритмов в лобных отделах к мощности основной ритмики в передних отделах. У всех больных АГ с КН он, в отличие от 1-й группы (АГ без КН) превышал 40%. С патофизиологической точки зрения превалирование медленно-волновой активности головного мозга в состоянии бодрствования связано с нарушением регуляторных процессов на уровне корково-подкорковых структур [4]. По мере прогрессирования сосудистой недостаточности происходит усиление восходящих активизирующих влияний неспецифических структур головного мозга на кору больших полушарий, при этом «быстрые ритмы» (альфа, бета-ритмы) постепенно замещаются на «медленные» (тета дельта-ритмы) [76].

Следует подчеркнуть, что диагностически значимыми с позиций объективизации КН также являются такие показатели, как:

- среднечастотный показатель основного альфа-ритма;
- средняя амплитуда основного альфа-ритма;
- общая суммарная мощность ритмики (всех диапазонов частот) в целом (усредненная), а также независимо в задних (O1 и O2) и передних (F3 и F4) отведениях;
- отношения показателей мощности альфа-ритма в задних (O1, O2) отведениях и медленных ритмов (тета-дельта – диапазона) в передних (F3, F4) отведения к общей суммарной мощности в данных отделах.

Их изменения по сравнению с контрольной группой были зарегистрированы нами как у больных АГ без КН, так и у больных АГ с КН, однако степень выраженности изменений данных показателей в сравнительном аспекте была достоверно выше у больных АГ с КН.

Таким образом, результаты данного этапа исследования позволили

установить отличные от контрольной группы и группы больных АГ без КН изменения показателей качественной и количественной ЭЭГ у больных с КН и выявить основной количественный ЭЭГ-критерий, который характерен только для больных АГ с КН. Его использование в клинической практике позволит объективизировать наличие КН.

На 2-м этапе исследования, с учетом патогенеза когнитивных расстройств, обусловленных при АГ нарушением микроциркуляции и развитием гипоксического состояния нейронов головного мозга, больным АГ с КН в дополнение к стандартной антигипертензивной терапии были назначены различные режимы церебропротективной терапии, в зависимости от которых 2-я группа была подразделена на 3 подгруппы. Данные препараты имели различный механизм действия и точки приложения – с преимущественным вазоактивным эффектом и с преимущественным нейротропным действием. Пациентам 1-й подгруппы был назначен винпоцетин 10 мг по 1 таблетке 3 раза в день; 2-й подгруппы - холина альфосцерат 400 мг по 1 таблетке 3 раза в день; 3-й подгруппы – комбинация винпоцетина и холина альфосцерата в вышеуказанных дозировках. Через 3 мес. терапии оценивали эффективность различных режимов церебропротективной терапии на основании динамики ЭЭГ-показателей и субъективного состояния больных. Показатели ЭЭГ сравнивались в каждой подгруппе с показателями ЭЭГ в контрольной группе (без АГ и КН).

Анализ качественных и количественных параметров ЭЭГ (частоты и амплитуды основного альфа- ритма, значения общей суммарной мощности, показателя относительная мощности альфа ритма в отведениях О1 и О2 (затылочные отделы), показателя отношения относительной мощности тета+дельта ритма в отведениях F3 и F4 (лобные отделы) к мощности всей ритмике в передних отделах) в подгруппах больных АГ с КН, получавших различные церебропротективные режимы терапии, позволил установить, что через 3 мес. терапии они в целом приблизились к показателям ЭЭГ в контрольной группе.

Проведенный статистический анализ значимости различий характеристик

ЭЭГ по всем отведениям до и после лечения показал, что определенная положительная динамика регистрируется во всех подгруппах больных. Она проявляется повышением частоты и мощности по основному альфа-ритму, повышение мощности биоэлектрической активности, преимущественно в задних отведениях и четким снижением мощности в диапазоне медленных ритмов тета-дельта-диапазона в передних отведениях [73].

На основании спектрального анализа ЭЭГ после лечения в трех подгруппах больных АГ с КН было зарегистрировано появление отчетливо заметного альфа-пика в основном диапазоне альфа-волн по сравнению с мономорфной плоской кривой, без выраженного частотного преобладания, до лечения.

При сравнении динамики относительных значений мощности в подгруппах больных после лечения, более значимые изменения по индексу увеличения мощности основного альфа-ритма, и соответствующее уменьшение мощности по медленно-волновым ритмам (тета и дельта-диапазонов) наблюдались во 2-й и 3-й подгруппах больных.

Данные изменения параметров ЭЭГ после лечения сопровождались уменьшением субъективных жалоб пациентов, а также объективным увеличением количества баллов по MoCa-тесту, SF-36 тесту (Физическому и Психологическому компоненту здоровья), при уменьшении количества баллов по Госпитальной шкале тревоги и депрессии «HADS».

Полученные результаты позволят заключить, что сравнительный анализ ЭЭГ у больных АГ с КН до и на фоне церебропротективной терапии позволяет объективно оценивать ее эффективность.

Таким образом, для того, чтобы оценить эффективность церебропротективной терапии у пациентов АГ с КН в рутинной клинической практике нами предлагается с помощью количественной ЭЭГ проанализировать в динамике среднечастотный показатель и относительное значение мощности основного альфа-ритма в затылочных отведениях. В качестве второго информативного параметра целесообразно исследовать суммарную биоэлектрическую активность головного мозга. Если частота и относительное

значение мощности альфа-ритма или суммарная биоэлектрическая активность возрастают, то подобные изменения могут свидетельствовать о высокой эффективности церебропротективной терапии [96].

В то же время для углубленной всесторонней оценки динамики биоэлектрической активности головного мозга в условиях церебропротективной терапии специалистами в области ЭЭГ могут дополнительно использоваться такие информативные количественные параметры, как значения относительной мощности по основным ЭЭГ-ритмам (спектральный анализ ЭЭГ).

Итак, имеющаяся тесная связь между АГ и КН предполагает необходимость целенаправленного и максимально раннего выявления КН у этой категории больных, причем независимо от предъявляемых жалоб, поскольку имеющиеся у больных жалобы на субъективное снижение памяти и объективные данные нередко не совпадают, а данные тестов, используемых в клинической практике, выявляются только умеренные и выраженные КН, тогда как субъективные и легкие КН остаются вне зоны видимости специалиста.

На основании полученных результатов в качестве доступного метода для объективизации КН предлагается использование ЭЭГ с акцентом не на качественный (нередко неспецифический), а математический (количественный) анализ.

Данный подход продемонстрировал достаточно высокую информативность как для установления самого факта наличия КН, так и для контроля эффективности церебропротективной терапии и выборе ее оптимальных режимов.

Нами также предложен алгоритм диагностики, пользуясь которым возможно выявлять КН у больных АГ и оценивать необходимость дополнительной церебропротекции с целью ранней профилактики выраженных КН и деменции (Схема 1).

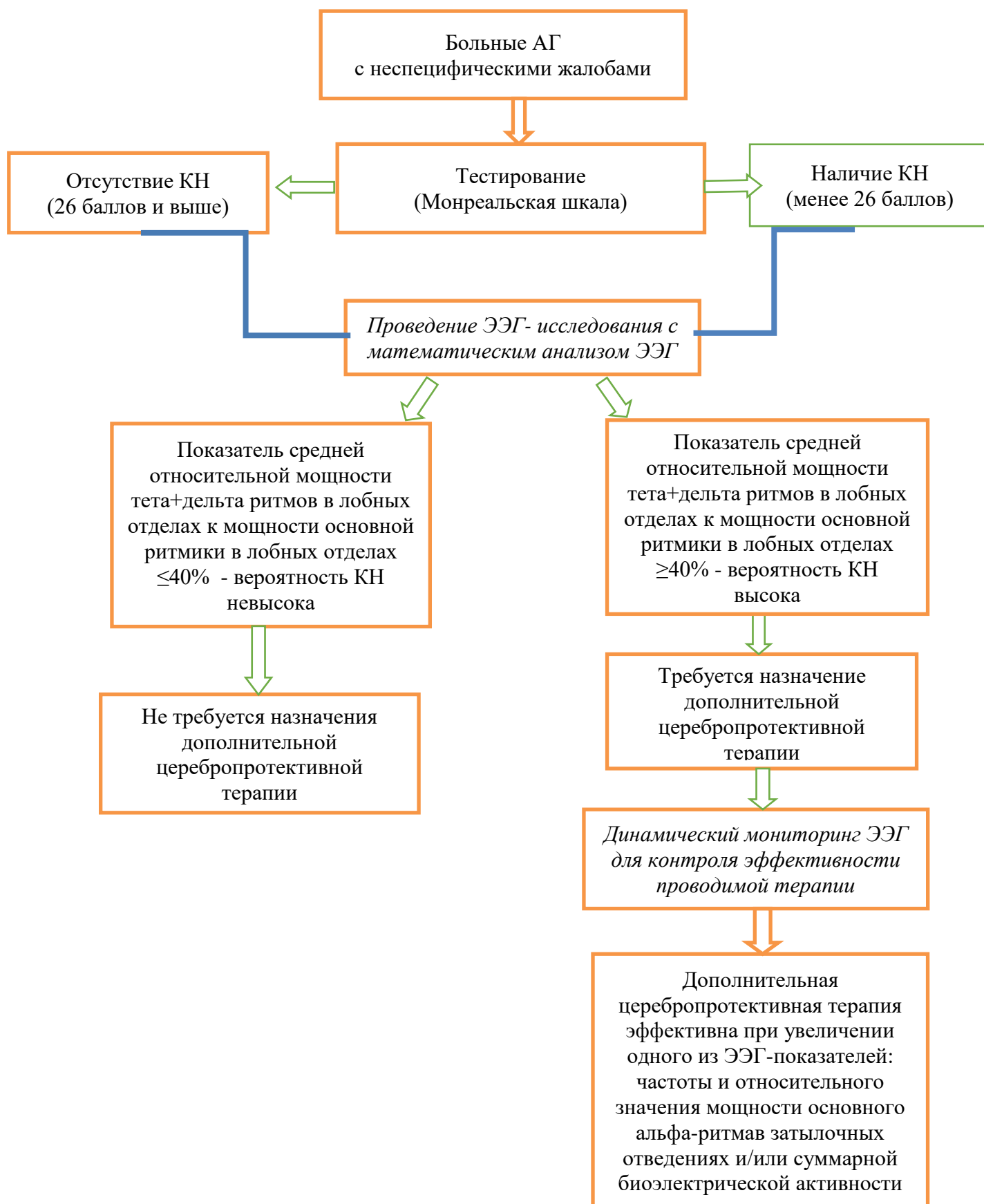


Схема 1 – Алгоритм диагностики для выявления КН у больных АГ и оценки необходимости дополнительной церебропротекции с целью профилактики выраженных КН и деменции

ВЫВОДЫ

1. ЭЭГ лиц контрольной группы без сердечно-сосудистой и неврологической патологии характеризовалась регулярностью основного ритма, наличием зональных различий, наличием альфа-пика на кривой суммарного спектра ЭЭГ, отсутствием билатерально синхронных вспышек, небольшой представленностью медленноволновых ритмов и количественными показателями частоты и мощности основных ритмов, характерными для нормы.

2. ЭЭГ больных АГ без КН по качественным характеристикам отличалась от ЭЭГ лиц контрольной группы, что проявлялось увеличением количества обследованных с дезорганизацией и нерегулярностью основного альфа-ритма, стертыми зональными различиями, отсутствием альфа-пика у всех больных АГ, наличием билатерально синхронных вспышек и большей, по сравнению с контрольной группой, представленностью медленноволновых ритмов. Частота и амплитуда основного ритма, суммарная биоэлектрическая активность, показатель средней относительной мощности альфа ритма в затылочных отделах к основной ритмике были статистически значимо ниже, а показатель средней относительной мощности тета+дельта ритма в лобных отделах к мощности основной ритмики статистически значимы выше, чем в контрольной группе.

3. У больных АГ с КН по сравнению с контрольной группой и больными АГ без КН были выявлены следующие визуальные особенности ЭЭГ: практически у всех представителей данной группы регистрировался дезорганизованный или уплощенный тип ЭЭГ-кривой с отсутствием зональных различий и реакций на функциональные пробы, отсутствием альфа-пика и преобладанием патологической медленноволновой активности. Количественные показатели ЭЭГ статистически значимо отличались как от соответствующих показателей нормы, так и от показателей больных АГ без КН по степени выраженности их изменений.

4. Сравнительный анализ характеристик ЭЭГ у больных АГ с КН, АГ без КН и лиц контрольной группы позволил установить, что диагностически значимыми с позиций объективизации КН являются такие количественные параметры ЭЭГ, как среднечастотный показатель и средняя амплитуда основного альфа-ритма, общая суммарная мощность ритмики в целом, а также в задних и передних отведениях, величины относительных значений мощности по основному альфа-ритму в задних отведениях к общей суммарной мощности в данных отделах и значения мощности медленноволновых ритмов в передних отведениях к общей суммарной мощности в данных отделах.

5. Установлено, что монотерапия вазоактивным или нейротропным препаратом, а также их комбинация приводили к статистически значимым положительным изменениям основных количественных параметров ЭЭГ, однако максимальной выраженности они достигали при применении нейротропного препарата или его комбинации с вазоактивным. На основании полученных результатов предложен алгоритм ведения больных АГ с КН.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Предлагается использовать способ количественного (математического) анализа ЭЭГ с целью объективизации КН на ранних додементных этапах их развития у больных АГ в реальной клинической практике.
2. Сохраняющиеся КН у пациентов с АГ на фоне оптимальной антигипертензивной терапии являются основанием для назначения дополнительных церебропротективных препаратов у данного контингента больных.
3. Предложенные информативные количественные показатели ЭЭГ могут быть использованы с целью оценки эффективности дополнительной церебропротективной терапии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

ЭКГ – электрокардиография

УЗИ – ультразвуковое исследование

КН – когнитивные нарушения

ДЭП – дисциркуляторная энцефалопатия

ЭЭГ – электроэнцефалография, электроэнцефалограмма

ГБ – гипертоническая болезнь

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ССО – сердечно-сосудистые осложнения

БА – болезнь Альцгеймера

УКР – умеренные когнитивные расстройства

ХИМ – хроническая ишемия мозга

БЭА – биоэлектрическая активность

АГП – антигипертензивная терапия

ИАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента

БРА – антагонисты рецепторов ангиотензина II

АК – блокаторы кальциевых каналов (антагонисты кальция)

ББ – бета-адреноблокаторы

РААС – блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

РКИ – рандомизированные клинические исследования

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агейкин, А. В. Анализ изменений ЭЭГ у больных с невротическими расстройствами / А. В. Агейкин, Е. В. Колесова, А. Ю. Тычков [и др.] // Психическое здоровье. – 2018. – № 5. – С. 51-55.
2. Акарачкова, Е. С. Мозг как мишень для стресса и артериальной гипертензии / Е. С. Акарачкова, А. Р. Артеменко, А. А. Беляев // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2019. – № 4(II). – С. 59-64.
3. Алгоритмы ведения пациента с артериальной гипертензией / Общерос. обществ.орг. «Содействия профилактике и лечению артериальной гипертензии «Антигипертензивная лига» ; рабочая группа по подгот. изд.: пред. С. В. Недогода, чл. рабочей группы: Ж. Д. Кобалава [и др.]. – Изд. 1-е. – Санкт-Петербург : Изд. Рос.кардиол. общества, 2019. – 88 с.
4. Александров, М. В. Электроэнцефалография: руководство / М. В. Александров, Л. Б. Иванов, С. А. Лытаев [и др.] ; под ред. М. В. Александрова. – 3-е изд., перераб. и доп. – Санкт-Петербург : СпецЛит, 2020. – 224 с.
5. Андриюшенко, А. В. Сравнительная оценка шкал CES-D, BDI и HADS(d) в диагностике депрессий в общемедицинской практике / А. В. Андриюшенко, М. Ю. Дробижев, А. В. Добровольский // Журнал неврологии и психиатрии. – 2003. – № 5. – С. 11-18.
6. Апииков, Р. В. Нарушения когнитивных функций при ишемической болезни сердца и гипертонической болезни / Р. В. Апииков, А. М. Геттуев // Известия Российской военно-медицинской академии. – 2018. – Т. 37, № 1, S1-1. – С. 29-32.
7. Арушанян, Э. Б. Лекарственное улучшение познавательной деятельности мозга : учеб.пособие для студентов / Э. Б. Арушанян, Э. В. Бейер. – Ставрополь : Изд-во СтГМУ, 2016. – 176 с.
8. Афтанас, Л. И. Индивидуальная частота α -осцилляций электроэнцефалограммы как нейрофизиологический эндотип эмоциональных predispositions / Л. И. Афтанас, А. В. Тумялис // Вестник РАМН.

– 2013. – № 12. – С. 69-79.

9. Базанова, О. М. Индивидуальные показатели альфа-активности электроэнцефалограммы и невербальная креативность / О. М. Базанова, Л. И. Афтанас // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. – 2007. – № 1. – С. 14-26.

10. Базанова, О. М. Показатели невербальной креативности и индивидуальная частота максимального пика альфа-активности электроэнцефалограммы / О. М. Базанова, Л. И. Афтанас // Функциональная диагностика. – 2006. – № 4. – С. 43-47.

11. Бакузова, Д. В. Особенности когнитивного профиля пациентов с хронической ишемией головного мозга атеросклеротического генеза // Актуальные вопросы неврологии и нейрохирургии : сборник научных трудов посвященный 90-летию кафедры нервных болезней и нейрохирургии / Рост.гос. мед. ун-т. – Ростов-на-Дону : РостГМУ, 2014. – С. 8-11.

12. Баланова, Ю. А. Вклад артериальной гипертензии и других факторов риска в выживаемость и смертность в Российское население. / Ю. А. Баланова, С. А. Шальнова, В. А. Куценко [и др.] // Сердечно-сосудистая терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20, № 5. – 3003.

13. Баланова, Ю. А. Распространенность артериальной гипертензии, охват лечением и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2) / Ю. А. Баланова, С. А. Шальнова, А. Э. Имаева [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2019. – Т. 15, № 4. – С. 450-466.

14. Башкина, О. А. Перивенрикулярный «шапочный» лейкоареоз на фоне железодефицитной анемии / О. А. Башкина, Н. Ю. Отто, Д. А. Безрукова [и др.] // Вестник ВолгГМУ. – 2022. – Т. 19, № 1. – С. 100-105.

15. Бердников, Д. В. Психифизиологические основы организации регуляции целенаправленной деятельности (обзор литературы) / Д. В. Бердников, В. Я. Апчел, И. И. Бобынцев // Экология человека. – 2016. – № 10. – С. 37-46.

16. Боголепова, А. Н. Клинические рекомендации «Когнитивные

расстройства у пациентов пожилого и старческого возраста» / А. Н. Боголепова, Е. Е. Васенина, Н. А. Гомзякова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2021. – Т. 121, № 10-3. – С. 6-137.

17. Бойцов, С. А. Артериальная гипертония среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ / С. А. Бойцов, Ю. А. Баланова, С. А. Шальнова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – № 4. – С. 4-14.

18. Бугрова, С. Г. Клинико-нейрофизиологическая характеристика больных с когнитивными расстройствами при дисциркуляторной энцефалопатии I-II стадии : автореф. дис. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук : спец. 14.00.13 / Бугрова С. Г. ; Гор. поликлиника № 5 г. Иваново, Иван. гос. мед. акад. – Иваново, 2005. – 20 с.

19. Бугрова, С. Г. Умеренные когнитивные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии / С. Г. Бугрова // Русский Медицинский журнал. – 2008. – Т. 16, № 26. – С. 1726-1730.

20. Васенина, Е. Е. Современные тенденции в эпидемиологии деменции и ведении пациентов с когнитивными нарушениями / Е. Е. Васенина, О. С. Левин, А. Г. Сонин // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2017. – Т. 117, № 6-2. – С. 87-95.

21. Вахнина, Н. В. Когнитивные нарушения при артериальной гипертензии / Н. В. Вахнина // Медицинский совет. – 2015. – № 5. – С. 34-39.

22. Вахнина, Н. В. Неврологические расстройства у пациентов с артериальной гипертензией и их коррекция / Н. В. Вахнина, О. В. Милованова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2016. – Т. 8, № 4. – С. 32-37.

23. Вахнина, Н. В. Опыт применения Кавинтона Комфорте в лечении хронической цереброваскулярной недостаточности / Н. В. Вахнина, О. В. Милованова // Фарматека. – 2017. – № 10. – С. 29-33.

24. Верткин, А. Л. Артериальная гипертензия и когнитивные нарушения / А. Л. Верткин, А. У. Абдуллаева, Г. Ю. Кнорринг // Амбулаторный прием. – 2017. – Т. 3, № 2(8). – С. 57-61.

25. Верткин, А. Л. Артериальная гипертензия и когнитивные нарушения: вопросы взаимосвязи и подходы к терапии / А. Л. Верткин, Г. Ю. Кнорринг, М. И. Оттинова // Артериальная гипертензия. – 2022. – № 28(4). – С. 455-463.
26. Гаврилова, С. И. Фармакотерапия болезни Альцгеймера / С. И. Гаврилова. – Москва: Пульс, 2007. – 360 с.
27. Галустян, А. Н. Фармакология ноотропных средств: учебно-методическое пособие / А. Н. Галустян, М. И. Айрапетов, В. В. Русановский [и др.]. – Санкт-Петербург : Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, 2022. – 64 с.
28. Гришина, Д. А. Умеренные когнитивные расстройства: некоторые аспекты диагностики и терапии / Д. А. Гришина, А. Б. Локшина // Доктор.Ру. – 2021. – №20 (5). – С. 20-25.
29. Гусев, Е. И. Депрессивные расстройства у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями / Е. И. Гусев, А. Н. Боголепова. – 2-е изд. – Москва : МЕДпресс-информ, 2017. – 208 с.
30. Гусев, Е. И. Современные патогенетические аспекты формирования хронической ишемии мозга / Е. И. Гусев, А. С. Чуканова // Журнал неврологии и психиатрии. – 2015. – № 3. – С. 4-8.
31. Гусев, Е. И. Терапия ишемического инсульта / Е. И. Гусев, В. И. Скворцова, И. А. Платонова // Consilium medicum. – 2012. – № 24. – С. 56-60.
32. Даулетбакова, Д. Н. Изучение качества жизни больных с артериальной гипертензией на основании использования опросника SF-36 / Д. Н. Даулетбакова, М. В. Мирзаева, А. К. Рамазанова, Д. С. Бабыкбаева – Текст : электронный // Молодой ученый. – 2018. – № 23 (209). – С. 23-28. – URL: <https://moluch.ru/archive/209/51189/> (дата обращения: 21.01.2023).
33. Дзеружинская, Н. А. Основы психофармакотерапии : пособие для врачей / Н. А. Дзеружинская, О. Г. Сыропятов, Е. И. Аладышева. – Киев : [б. и.], 2007. – 148 с.
34. Евтушенко, И. С. Ноотропы и нейропротекторы в современной клинической нейрофармакологии / И. С. Евтушенко // Международный

неврологический журнал. – 2015. – № 3 (57). – С. 20-27.

35. Емелин, А. Ю. Когнитивные нарушения : руководство для врачей / А. Ю. Емелин, В. Ю. Лобзин, С. В. Воробьев. – Москва : [б. и.], 2019. – 416 с.

36. Жирмунская, Е. А. Электрическая активность мозга в норме, при гипертонической болезни и мозговом инсульте / Е. А. Жирмунская. – Москва: Медицинская литература, 1963. – 175 с.

37. Залевская, А. И. Диагностическая значимость ЭЭГ на этапе умеренных когнитивных нарушений у больных хронической ишемией головного мозга / А. И. Залевская, Е. А. Кижеватова, В. В. Ефремова, В. П. Омельченко // Материалы XXIII съезда Физиологического общества им. И. П. Павлова с международным участием. – Москва : Истоки, 2017. – С. 604-606.

38. Захаров, В. В. Диагностика и лечение когнитивных нарушений после инсульта / В. В. Захаров, Н. В. Вахнина, Д. О. Громова, А. А. Тараповская // Медицинский совет. – 2015. – № 10. – С. 14-20.

39. Захаров, В. В. Когнитивные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии / В. В. Захаров, А. В. Локшина / РМЖ. – 2009. – № 20. – С. 1325-1329.

40. Захаров, В. В. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте : метод. пособие для врачей / В. В. Захаров, Н. Н. Яхно. – Москва : [б. и.], 2005. – 71 с.

41. Захаров, В. В. Нейропсихологические тесты. Необходимость и возможность применения / В. В. Захаров // Consilium medicum. – 2011. – Т. 13, № 2. – С. 82-90.

42. Захаров, В. В. Синдром умеренных когнитивных нарушений в пожилом возрасте – диагностика и лечение / В. В. Захаров, Н. Н. Яхно // Русский медицинский журнал. – 2004. – № 12(10). – С. 573-576.

43. Захаров, В. В. Современные подходы к терапии когнитивных нарушений, не достигающих выраженности деменции / В. В. Захаров // Эффективная фармакотерапия». Неврология и Психиатрия. – 2013. – № 57 – С. 56-61).

44. Захаров, В. В. Эволюция когнитивного дефицита: легкие и умеренные когнитивные нарушения / В. В. Захаров // Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика. – 2012. – № 2. – С. 16-21.
45. Зверева, З. Ф. Клинические и нейрофизиологические показатели у больных с дисциркуляторной энцефалопатией / З. Ф. Зверева, Н. П. Ванчакова, Н. Н. Золотарёва // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2010. – № 110(2). – С. 15-18.
46. Зозуля, И. С. Нейропротекторы, ноотропы, нейрометаболиты в интенсивной терапии поражений нервной системы / И. С. Зозуля, В. Ю. Мартынюк, О. А. Майструк. – Киев : Интермед, 2005. – 132 с.
47. Изнак, А. Ф. Инструментальные методы диагностики / А. Ф. Изнак // Психиатрия : нац. рук. / гл. ред.: Т. Б. Дмитриева [и др.]. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – С. 262-280.
48. Камчатнов, П. Р. Возможности комбинированной терапии пациентов с хроническими расстройствами мозгового кровообращения / П. Р. Камчатнов, М. А. Евзельман, Ю. А. Морозова // Поликлиника. – 2017. – № 2. – С. 73-78.
49. Карлов, В. А. Особенности формирования и сопряженность изменений ЭЭГ в затылочном регионе мозга у детей с клиническими проявлениями / В. А. Карлов, И. О. Щедеркина // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2011. – № 111(4). – С. 96-100.
50. Кирпиченко, А. А. Выявление тревожно-депрессивных расстройств врачами общей практики / А. А. Кирпиченко // Медицинские новости. – 2021. – №3. – С. 18-21.
51. Кобалава, Ж. Д. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 / Ж. Д. Кобалава, А. О. Конради, С. В. Недогода [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 3. – С. 149-218.
52. Коберская, Н. Н. Доумеренное когнитивное снижение / Н. Н. Коберская, Т. М. Остроумова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2020. – № 12(2). – С. 92-97.
53. Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста :

клинические рекомендации / разработ.: Рос.о-во психиатров, Рос. ассоц. геронтологов и гериатров. – Текст : электронный // Рубрикатор клинических рекомендаций : [сайт]. – 2020. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/617_1 (дата обращения: 21.01.2023).

54. Колоколов, О. В. Додементные когнитивные расстройства, дебютирующие в молодом возрасте: возможности диагностики и лечения / О. В. Колоколов, А. Ю. Малеина, А. М. Колоколова // РМЖ. – 2017. – №14. – С. 1014-1020.

55. Концевая, А. В. Качество жизни, связанное со здоровьем, психологический статус и факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у работников умственного труда / А. В. Концевая, А. М. Калинина, С. В. Белоносова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – Т. 8, № 8. – С. 56-63.

56. Костенко, Е. В. Патологические особенности хронических цереброваскулярных заболеваний и возможности комплексной нейропротективной терапии / Е. В. Костенко, Л. В. Петрова // Медицинский совет. – 2019. – № 1. – С. 24-30.

57. Левин, О. С. 25 лет амилоидной гипотезе происхождения болезни Альцгеймера: достижения, неудачи и новые перспективы / О. С. Левин, Е. Е. Васенина // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2016. – Т. 116, № 6-2. – С. 3-9.

58. Левин, О. С. 60 лет концепции дисциркуляторной энцефалопатии – можно ли в старые мехи налить молодое вино? / Левин О. С., Чимагомедова А. Ш., Полякова Т. А., Араблинский А. В. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2018. – Т. 118, № 6-2. – С. 13-26.

59. Левин, О. С. Депрессия и когнитивное снижение у пожилых: причины и следствия / О. С. Левин, Е. Е. Васенина // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2019. – №119 (7). – С. 87-94.

60. Левин, О. С. Дисциркуляторная энцефалопатия: анахронизм или клиническая реальность? / О. С. Левин // Современная терапия в психиатрии и

неврологии. – 2012. – № 3. – С. 40-46.

61. Локшина, А. Б. Легкие и умеренные когнитивные расстройства при дисциркуляторной энцефалопатии / А. Б. Локшина, В. В. Захаров // Неврологический журнал. – 2006. – Т. 11, № S1. – С. 57-63.

62. Лямина, Н. П. Маскированная артериальная гипертензия в молодом возрасте: выявляемость, клинические признаки и прогноз / Н. П. Лямина, А. В. Косырева, В. Н. Сенчихин [и др.] // Вестник терапевта. – 2019. – № 1 (37). – С. 36-50.

63. Максудов, Г. А. Дисциркуляторная энцефалопатия (сосудистые заболевания нервной системы) / Максудов Г. А. – Москва, 1975. – С. 501-512.

64. Манвелов, Л. С. Начальные проявления недостаточности кровоснабжения мозга (этиология, патогенез, клиника и диагностика) / Л. С. Манвелов // Лечащий врач. – 1999. – № 5. – С. 37-41.

65. Мартынов, А. И. Консенсус по ведению пациентов с хронической ишемией мозга для терапевтов и врачей общей практики / А. И. Мартынов, А. Л. Верткин, А. Б. Данилов [и др.] // Терапия. – 2020. – № 41 (7). – С. 15-21.

66. Масленникова, О. М. Диагностика поражения органов-мишеней при артериальной гипертензии // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2010. – Т. 15, № 2. – С. 34-35.

67. Мясоедов, Н. Ф. Инновационные лекарства: от фундаментальных исследований к производству / Н. Ф. Мясоедов // Вестник Российской академии наук. – 2016. – № 6. – С. 488-494.

68. Науменко, А. А. Когнитивный тренинг и реабилитация пациентов с когнитивными нарушениями / А. А. Науменко, Д. О. Громова, И. С. Преображенская // Доктор.Ру. – 2017. – № 11 (140). – С. 31-38.

69. Небиеридзе, Д. В. Актуальные вопросы лечения артериальной гипертензии: фокус на комбинированную терапию / Д. В. Небиеридзе, А. С. Сафарян, М. Б. Спасская, В. Д. Саргсян // ЭФ. Кардиология и ангиология. – 2011. – № 2. – С. 30-34.

70. Недогода, С. В. Возможности терапевта в коррекции когнитивных

нарушений при артериальной гипертензии / С. В. Недогода, М. Е. Стаценко // Фарматека. – 2010. – № 10. – С. 21-27.

71. Нейродегенеративные заболевания: от генома до целостного организма. Том 2 / под ред М. В. Угрюмова. – Москва: Научный мир, 2014. – 848 с.

72. Николаенко, М. В. Алгоритм выбора оптимального режима церебропротективной терапии у больных артериальной гипертензией с когнитивными нарушениями / М. В. Николаенко, Н. В. Дроботя, Е. А. Кижеватова [и др.] // Вестник ВолгГМУ. – 2022. – № 1. – С. 84-92.

73. Николаенко, М. В. Методы информационных технологий в профилактике развития когнитивной дисфункции у больных с артериальной гипертензией / М. В. Николаенко, Е. А. Кижеватова, Н. В. Дроботя // Известия ЮФУ. Технические науки. – 2019. – № 8. – С. 54-66.

74. Николаенко, М. В. Раннее выявление когнитивных нарушений у больных артериальной гипертензией и оценка эффективности лечения по данным ЭЭГ / М. В. Николаенко, Е. А. Кижеватова, Н. В. Дроботя // Медицинский вестник Юга России. – 2020. – Т. 11, № 2. – С. 81-93.

75. Николаенко, М. В. Раннее выявление когнитивных нарушений у больных артериальной гипертензией и оценка эффективности лечения по данным ЭЭГ / М. В. Николаенко, Н. В. Дроботя // 7-я Итоговая научная сессия, посвященная 90-летию РостГМУ : сб. материалов. – Ростов-на-Дону : Изд-во РостГМУ, 2020. – С. 62-63.

76. Новиков, А. Е. Информативность нейрофизиологических и нейровизуализационных показателей в диагностике умеренных когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии / А. Е. Новиков, Т. Е. Лабутина, С. Г. Бугрова // Бюллетень сибирской медицины. – 2009. – №1(2). – С. 59-63.

77. Новикова, М. С. Лечение недементных сосудистых когнитивных расстройств / М. С. Новикова, В. В. Захаров // Медицинский совет. – 2021. – № 19. – С. 57-65.

78. Оганов, Р. Г. Депрессии и расстройства депрессивного спектра в общемедицинской практике. Результаты программы КОМПАС / Р. Г. Оганов, Л. И. Ольбинская, А. Б. Смулевич [и др.] // Кардиология. – 2004. – № 1. – С. 48–54.

79. Оганов, Р. Г. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения/ Р.Г. Оганов, В. И. Симаненков, И. Г. Бакулин, Н. В. Бакулина, О. Л. Барбараш и соавтор. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – №18(1). – С. 5-66

80. Остроумова, О. Д. Артериальная гипертензия и когнитивные нарушения: мультимодальный подход к ведению больных и возможности ницерголина / О. Д. Остроумова, Т. М. Остроумова, К. К. Дзамихов // Медицинский совет. – 2020. – № 8. – С. 72-80.

81. Остроумова, О. Д. Артериальная гипертония, когнитивные нарушения и деменция: взгляд кардиолога / О. Д. Остроумова, М. С. Черняева // Журнал неврологии и психиатрии. – 2018. – № 9. – С. 117-125.

82. Остроумова, О. Д. Когнитивные нарушения у пациентов среднего возраста с артериальной гипертензией / О. Д. Остроумова // РМЖ. – 2020. – № 6. – С. 40-44.

83. Остроумова, Т. М. Клиника и диагностика начальных проявлений поражения головного мозга при гипертонической болезни : дис. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук : спец. 14.01.11 / Остроумова Татьяна Максимовна ; науч. рук. Парфенов В. А. ; Первый Моск. гос. мед.ун-т им. И. М. Сеченова. – Москва, 2019. – 194 с.

84. Остроумова, Т. М. Когнитивные нарушения у пациентов с артериальной гипертонией: фокус на пациентов среднего возраста / Т. М. Остроумова, О. Д. Остроумова // Лечебное дело. – 2021. – № 2. – С. 65-71.

85. Остроумова, Т. М. Когнитивные нарушения у пациентов с артериальной гипертонией: взаимосвязь с уровнем и суточным профилем артериального давления и патогенетические механизмы / Т. М. Остроумова, В. А. Парфенов, О. Д. Остроумова // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2019. – №15 (2). – С. 258-264.

86. Остроумова, Т. М. Когнитивные нарушения у пациентов среднего возраста, страдающих артериальной гипертензией / Т. М. Остроумова, В. В. Захаров // Эффективная фармакотерапия. – 2020. – Т. 16, № 23. – С. 6-12.

87. Павлова, Т. В. Спиринолактон в терапии резистентной артериальной гипертензии / Т. В. Павлова // Кардиология: новости, мнения, обучение. –2018. – Т. 6, № 3. – С. 24-30.

88. Парфенов, В. А. Когнитивные расстройства / В. А. Парфенов, В. В. Захаров, И. С. Преображенская. – Москва : Ремедиум, 2014. – 182 с.

89. Парфенов, В. А. Сосудистые когнитивные нарушения и хроническая ишемия головного мозга (дисциркуляторная энцефалопатия) / В. А. Парфенов // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2019. – Т. 11, № S3. – С. 61-67.

90. Парфенов, В. А. Хронические цереброваскулярные заболевания: применение винпоцетина в неврологической практике (материалы «Круглого стола») / В. А. Парфенов, С. А. Живолупов, В. В. Захаров [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2018. – № 10(3). – С. 139-145.

91. Патент № 2201711 Российская Федерация, МПК А61В 5/0476 (2000-01-01). Способ оценки эффективности терапии идебеноном когнитивных нарушений: № 2001117480/14: заявл. 27.06.2001: опубл. 10.04.2003 / Мельникова Т. С., Музыченко А. П., Лубсанова С. В. – 5 с.

92. Патент № 2254053 Российская Федерация, МПК А61В 5/0476. Способ оценки эффективности терапии ноотропными препаратами когнитивных нарушений: № 2004100092/14: заявл. 06.01.2004: опубл. 20.06.2005 / Мельникова Т. С., Тушмалова Н. А., Рамендик Д. М. [и др.]. – 5 с.

93. Патент № 2457779 Российская Федерация, МПК А61В 5/0476 (2006.01). Способ оценки эффективности проводимой терапии когнитивных расстройств на этапе реабилитации у пациентов с вибрационной болезнью: № 2011121808/14: заявл. 30.05.2011 : опубл. 10.08.2012 / Ганович Е. А., Ганович В. В., Семенихин В. А. [и др.]. – 9 с.

94. Патент № 2584651 Российская Федерация, МПК А61В5/476(2006-01-01). Способ диагностики когнитивных нарушений сосудистого происхождения

при хронической ишемии мозга: № 2015107404/14: заявл. 03.03.2015: опубл. 20.05.2016 / Кижеватова Е. А., Бакузова Д. В., Ефремов В. В., Омельченко В. П. – 7 с.

95. Патент № 2712037 Российская Федерация, МПК А61В 5/0476 (2006.01). Способ диагностики когнитивных нарушений у больных с полушарным ишемическим инсультом в острейшем периоде: № 2019112257: заявл. 22.04.2019 : опубл. 24.01.2020 / Новикова Л. Б., Шарапова К. М., Дмитриева О. Э. – 9 с.

96. Патент №2777249 Российская Федерация, МПК А61В5/369 (2021-01-01) А61В5/372 (2021-01-01). Способ оценки эффективности лечения когнитивных нарушений у больных с артериальной гипертензией: № 2021126327: заявл. 06.09.2021: опубл. 01.08.2022 / Николаенко М. В, Кижеватова Е. А., Дроботя Н. В. – 10 с.

97. Пизова, Н. В. Мультиmodalный подход в лечении хронической ишемии головного мозга: что должен знать врач? / Н. В. Пизова // Медицинский совет. – 2020. – № 4. – С. 66-73.

98. Погосова Н. В. Психосоциальные факторы риска у пациентов с наиболее распространенными сердечно-сосудистыми заболеваниями - артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (по данным российского многоцентрового исследования КОМЕТА) / Н. В. Погосова, О. Ю. Соколова, Ю. М. Юферева [и др.] // Кардиология. – 2019. – Т. 59, № 8. – С. 54-63.

99. Полунина, А. Г. Интеллект и биоэлектрическая активность головного мозга у детей: возрастная динамика в норме и при синдроме дефицита внимания с гиперактивностью / А. Г. Полунина, Е. А. Брюн // Русский журнал детской неврологии. – 2010. – Т. 5, № 3. – С. 31-46.

100. Полунина, А. Г. Показатели электроэнцефалограммы при оценке когнитивных функций / А. Г. Полунина // Журнал неврологии и психиатрии. – 2012. – № 7. – С. 74-82.

101. Пятин, В. Ф. Нейровизуализация: структурная, функциональная, фармакологическая, биоэлементологии и нутрициологии / В. Ф. Пятин, О. А. Маслова, Н. П. Романчук [и др.] // Бюллетень науки и практики. – 2021. – Т. 7,

№10. – С. 145-184.

102. Рекомендации экспертного совета по нейрофизиологии Российской противэпилептической лиги по проведению рутинной ЭЭГ / сост.: О. В. Беляев, Д. В. Самыгин // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2016. – Т. 8, № 4. – С. 99-108.

103. Рогоза, А. Н. Современные неинвазивные методы измерения артериального давления для диагностики артериальной гипертензии и оценки эффективности антигипертензивной терапии : пособие для врачей / А. Н. Рогоза, Е. В. Ощепкова, Е. В. Цагарейшвили, Ш. Б. Гориева. – Москва : Медика, 2007. – С. 72.

104. Рыбина, И. Я. Электроэнцефалография : учебно-методическое пособие / И. Я. Рыбина, Л. А. Коренко, Т. А. Скромец ; С.-Петербург. гос. мед. ун-т им. И. П. Павлова, С.-Петерб. науч.-исследоват. психоневрол. ин-т им. В. М. Бехтерева. – Санкт-Петербург : Логос, 2004. – 53 с.

105. Садырбекова, Ш. Ж. Значение электроэнцефалографии в диагностике дисциркуляторной энцефалопатии / Ш. Ж. Садырбекова, Р. Р. Тухватшин, Т. М. Топчубаева, Р. Ш. Сушанло // Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук. – 2017. – № 4-4. – С. 103-106.

106. Сеницын, В. Е. Магнитно-резонансная томография : учебное пособие / В. Е. Сеницын, Д. В. Устюжанин ; под ред. С. К. Тернового. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 208 с.

107. Скворцов, В. В. Дисциркуляторная энцефалопатия в практике врача общей практики / В. В. Скворцов, Б. Н. Левитан, Э. А. Голиева, Г. И. Малякин // Лечащий Врач. – 2021. – № 5 (24). – С. 27-31.

108. Старчина, Ю. А. Когнитивные нарушения при артериальной гипертензии / Ю. А. Старчина, В. В. Захаров // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2021. – № 13(1). – С. 113–118.

109. Старчина, Ю. А. Лечение когнитивных нарушений при артериальной гипертензии / Ю. А. Старчина, К. С. Слепцова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2021. – № 13(5). – С. 90–95.

110. Старчина, Ю. А. Недементные когнитивные нарушения: современный взгляд на проблему / Ю. А. Старчина // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2017. – №9 (2). – С. 71-76.
111. Старчина, Ю. А. Степень тяжести и терапия когнитивных нарушений / Ю. А. Старчина, В. В. Захаров // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2021. – № 13(3). – С. 119-124.
112. Старчина, Ю. А. Субъективные и недементные когнитивные нарушения / Ю. А. Старчина, В. В. Захаров. – Текст : электронный // Соннован. – URL: <https://sonnovan.ru/articles/spetsialistam/subektivnye-i-nedementnyye-kognitivnye-narusheniya/> (дата обращения: 21.01.2023).
113. Столярова, Л. Н. Применение пирацетама при лечении больных с остаточными явлениями нарушения мозгового кровообращения / Л. Н. Столярова, А. С. Кадыков // Клиническое применение препарата ноотропил : материалы симпозиума. – Москва : [б. и.], 1976. – С. 128-133.
114. Сычев, Д. А. Пирацетам и пирацетамоподобные препараты: взгляд клинического фармаколога / Д. А. Сычев, К. В. Герасимова, В. А. Отделенов // РМЖ. – 2012. – № 15. – С. 957.
115. Тарасова, И. В. Умеренные когнитивные расстройства у пациентов с ишемической болезнью сердца: клинико-демографические и ЭЭГ-корреляты / И. В. Тарасова, Н. В. Вольф, И. Д. Сырова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2014. – № 12. – С. 89-93.
116. Тарасова, И. В. Электроэнцефалографические маркеры нарушений когнитивного статуса у пациентов с ишемической болезнью сердца / И. В. Тарасова, И. Н. Кухарева, О. Л. Барбараш // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2016. – № 8(3). – С. 43-47.
117. Титова, Н. В. Современный взгляд на ноотропную терапию / Н. В. Титова // РМЖ. – 2007. – № 24. – С. 1846-1851.
118. Тумялис, А. В. Индивидуальная частота альфа-ритма и механизмы восприятия и переживания эмоций : дис. на соиск. учен. степ. канд. биол. наук : спец. 19.00.02 / Тумялис Алексей Вячеславович ; Науч.-исслед. ин-т физиологии и

фундам. медицины СО РАМН. – Новосибирск, 2014. – 135 с.

119. Федоров, В. Н. Проблемы классификации и характеристика нейротропных средств, применяемых для терапии нарушений мозгового кровообращения / В. Н. Федоров, А. К. Петровский, В. П. Вдовиченко [и др.] // Медицинская этика. – 2022. – № 1. – С. 25-33.

120. Хамидов, Н. Х. Когнитивные нарушения у больных артериальной гипертензией / Н. Х. Хамидов Н.М. Хурсанов, А.Н. Лолаев // Вестник Авиценны. – 2019. – Т. 21, № 2. – С. 321-327.

121. Харченко, Е. П. Артериальная гипертензия: расширяющийся патогенетический континуум и терапевтические ограничения / Е. П. Харченко // Терапевтический архив. – 2015. – Т. 87, № 1. – С. 100-104.

122. Хороших, Л. В. Гипертонические кризы: последние данные и обзор литературы / Л. В. Хороших // Креативная кардиология. – 2020. – Т. 14, № 1. – С. 58-70.

123. Цыган, В. Н. Электроэнцефалография / В. Н. Цыган, М. М. Богословский, А. В. Миролубов. – Санкт-Петербург : Наука, 2008. – 192 с.

124. Цырлин, В. А. Артериальная гипертензия и когнитивные нарушения: причины и механизмы возникновения / В. А. Цырлин, Н. В. Кузьменко, М. Г. Плисс // Артериальная гипертензия. – 2018. – Т. 24, № 5. – С. 496-507.

125. Чазова, И. Е. Диагностика и лечение артериальной гипертензии / И. Е. Чазова, Ю. В. Жернакова // Системные гипертензии. – 2019. – Т. 16, № 1. – С. 6-31.

126. Черний, Т. В. Алгоритм подбора эффективной и безопасной дозы введения Тиоцетама на госпитальном этапе лечения острой церебральной недостаточности. / Т. В. Черний, И. А. Андропова, В. И. Черний, Г. А. Городник // Медицина неотложных состояний. – 2010. – № 1 (26).

127. Чуканова, Е. И. Эффективность и безопасность препарата Мексидол ФОРТЕ 250 в рамках последовательной терапии у пациентов с хронической ишемией мозга / Е. И. Чуканова, А. С. Чуканова // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2019. – Т. 119, № 9. – С. 39-45.

128. Шавловская, О. А. Нейропротективная терапия цереброваскулярных заболеваний в амбулаторно-поликлинических условиях / О. А. Шавловская // Медицинский совет. – 2013. – № 1. – С. 70-77.

129. Шальнова, С. А. Лечение гипертонии у пациентов высокого риска. Монотерапия или комбинация? / С. А. Шальнова, А. Д. Деев, Ю. А. Баланова от имени участников исследования «ЭССЕ-РФ» // Лечащий Врач. – 2016. – № 7. – С. 17-23.

130. Шевченко, О. И. Характеристика когнитивных нарушений при алкогольной и дисциркуляторной энцефалопатии / О. И. Шевченко, О. Л. Лахман, Е. В. Катаманова // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2020. – Т. 120, № 5. – С. 16-23.

131. Шишкова, В. Н. Антигипертензивная терапия как основа нейропротекции в современной клинической практике / В. Н. Шишкова // Лечащий врач. – 2019. – № 6. – С. 68-72.

132. Шишкова, В. Н. Когнитивные нарушения как универсальный клинический синдром в практике терапевта / В. Н. Шишкова // Терапевтический архив. – 2014. – Т. 86, № 11. – С. 128-134.

133. Шишкова, В. Н. Современный взгляд на механизмы развития когнитивных нарушений у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и возможность их коррекции / В. Н. Шишкова, Т. В. Адашева // Нервные болезни. – 2021. – № 2. – С. 41-47.

134. Щукин, И. А. Клиническая и инструментальная оценка терапии сосудистых когнитивных расстройств / И. А. Щукин, А. В. Лебедева, М. А. Солдатов, М. С. Фидлер // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2018. – Т. 118, № 7. – С. 25-29.

135. Яхно, Н. Н. «Предумеренные» (субъективные и легкие) когнитивные расстройства / Н. Н. Яхно, В. В. Захаров, Н. Н. Коберская [и др.] // Неврологический журнал. – 2017. – Т. 22, № 4. – С. 198-204.

136. Яхно, Н. Н. Деменции : рук.для врачей / Н. Н. Яхно, В. В. Захаров, А. Б. Локшина [и др.]. – Москва : МЕДпресс-информ, 2010. – 272 с.

137. Яхно, Н. Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике / Н. Н. Яхно // Неврологический журнал. – 2006. – Т. 11, прил. 1.– С. 4-12.
138. Alosco, M. L. The synergistic effects of anxiety and cerebral hypoperfusion on cognitive dysfunction in older adults with cardiovascular disease / M. L. Alosco, J. Gunstad, C. Beard [et al.] // Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology. – 2015. – Vol. 28, N 1. – P. 57-66.
139. Angelakis, E. Peak alpha frequency: an electroencephalographic measure of cognitive preparedness / E. Angelakis, J. F. Lubar, S. Stathopoulou, J. Kounios // Clinical Neurophysiology. – 2004. – Vol. 115, N 4. – P. 887-897.
140. Babiloni, C. Reactivity of cortical alpha rhythms to eye opening in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: an EEG study / C. Babiloni, R. Lizio, F. Vecchio [et al.] // Journal of Alzheimer's Disease. – 2010. – Vol. 22, N 4. – P. 1047-1064.
141. Behlke, L. M. The Cardiovascular Effects of Newer Antidepressants in Older Adults and Those With or At High Risk for Cardiovascular Diseases/ L. M. Behlke, E. J. Lenze, R. M. Carney // CNS Drugs. – 2020. – Vol. 34, N 11. – P. 1133-1147.
142. Bjelland, I. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review / I. Bjelland, A. A. Dahl, T. T. Haug, D. J. Neckelmann // Journal of Psychosomatic Research. – 2002. – Vol. 52, N 2. – P. 69-77.
143. Bollimunta, A. Neuronal Mechanisms and Attentional Modulation of Corticothalamic Alpha Oscillations / A. Bollimunta, J. Mo, C. E. Schroeder, M. Ding // The Journal of Neuroscience. – 2011. – Vol. 31, N 13. – P. 4935-4943.
144. Brunström, M. Methodological Aspects of Meta-Analyses Assessing the Effect of Blood Pressure-Lowering Treatment on Clinical Outcomes / M. Brunström, C. Thomopoulos, B. Carlberg [et al.] // Hypertension. – 2022. – Vol. 79, N 3. – P. 491–504.
145. Cerhan, J. R. Correlates of cognitive function in middle-aged adults. Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators / J. R. Cerhan, A. R. Folsom, J. A. Mortimer[et al.] // Gerontology. – 1998. – Vol. 44, N 2. – P. 95-105.

146. Cheng, Y. B. Risk Stratification by Cross-Classification of Central and Brachial Systolic Blood Pressure / Y. B. Cheng, L. Thijs, L. S. Aparicio [et al.] // Hypertension. – 2022. – Vol. 79, N 5. – P. 1101–1111.

147. Clark, C. R. Spontaneous alpha peak frequency predicts working memory performance across the age span / C. R. Clark, M. D. Veltmeyer, R. J. Hamilton [et al.] // International Journal of Psychophysiology. – 2004. – Vol. 1, N 53. – P. 1-9.

148. Cosentino, F. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) / F. Cosentino, P. Grant, V. Aboyans [et al.] – Text : electronic // European heart journal. – Vol. 41, № 45. – URL: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz828> – Published online 31.08.2019.

149. Creavin, S. T. Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of dementia in clinically unevaluated people aged 65 and over in community and primary care populations / S. T. Creavin, S. Wisniewski, A. H. Noel-Storr. – Text : electronic // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2016. – N 1. – CD011145. – URL: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011145.pub2> – Published: 13.01.2016.

150. Dalen, J. W. Association of Angiotensin II-Stimulating Antihypertensive Use and Dementia Risk: Post Hoc Analysis of the PreDIVA Trial / J. W. van Dalen, Z. A. Marcum, S. L. Gray [et al.] // Neurology. – 2021. – Vol. 96. – P. e67–e80.

151. Ding, J. Antihypertensive medications and risk for incident dementia and Alzheimer's disease: a meta-analysis of individual participant data from prospective cohort studies / J. Ding, K. L. Davis-Plourde, S. Sedaghat [et al.] // Lancet Neurol. – 2020. – Vol. 19, N 1. – P. 61–70.

152. Diniz, B. S. To treat or not to treat? A meta-analysis of the use of cholinesterase inhibitors in mild cognitive impairment for delaying progression to Alzheimer's disease / B. S. Diniz, J. A. Pinto, M. C. G. Gonzaga // European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience. – 2009. – N 259. – P. 248-256.

153. Florence, G. Electroencephalography (EEG) and somatosensory evoked

potentials (SEP) to prevent cerebral ischemia in the operative room / G. Florence, J. M. Guerit, B. Gueguen // *Neurophysiologie Clinique*. – 2004. – N 34. – P. 17-32.

154. Ford, E. Predicting dementia from primary care records: A systematic review and meta-analysis / E. Ford, N. Greenslade, P. Paudyal [et al.]. – Text : electronic // *PLOS ONE*. – 2018. – Vol. 13, N 3. – e0194735. – URL: <https://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0194735&type=printable>–Published: 29.03.2018.

155. Gottesman, R. F. Midlife hypertension and 20-year cognitive change: The atherosclerosis risk in communities neurocognitive study / R. F. Gottesman, A. L. Schneider, M. Albert [et al.] // *JAMA Neurology*. – 2014. – Vol. 71, N 10. – P. 1218-1227.

156. Gouw, A. A. Heterogeneity of small vessel disease : a systematic review of MRI and histopathology correlations / A. A. Gouw, A. Seewann, W. M. van der Flier [et al.] // *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. – 2011. – Vol. 82, N 2. P. 126-135.

157. Grandy, T. H. Peak Individual alpha frequency as a stable neurophysiological trait marker in healthy younger and older adults / T. H. Grandy, M. Werkle-Bergner, C. Chicherio [et al.] // *Psychophysiology*. – 2013. – Vol. 6, N 50. – P. 570-582.

158. Harrison, J. K. Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE) for the early diagnosis of dementia across a variety of healthcare settings / J. K. Harrison, D. J. Stott, R. McShane [et al.]. – Text : electronic // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2016. – Vol. 11. – CD011333. – URL: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011333.pub2/epdf/full/en> – Published: 21.11.2016.

159. Hindriks, R. Thalamo-cortical mechanisms underlying changes in amplitude and frequency of human alpha oscillations / R. Hindriks, M. J. A. M. van Putten // *Neuroimage*. – 2013. – Vol. 70. – P. 150-163.

160. Hooper, G. S. Comparison of the distributions of classical and adaptively aligned EEG power spectra / G. S. Hooper // *International journal of psychophysiology*.

– 2005. – Vol. 2, N 55. – P. 179-189.

161. Hu, X. Cerebral vascular disease and neurovascular injury in ischemic stroke / X. Hu, T. M. De Silva, J. Chen, F. M. Faraci // *Circulation Research*. – 2017. – Vol. 120, N 3. – P. 449-471.

162. Hypertension. –Text : electronic // World Health Organization. – URL: <https://www.who.int/health-topics/hypertension/> – Accessed date: 28.06.2021.

163. Ho, A. K. Association of Anxiety and Depression with Hypertension Control: A U.S. Multi-Disciplinary Group Practice Observational Study / A. K. Ho, C. T. Thorpe, N. Pandhi [et al.] // *Journal of Hypertension*. – 2015. – Vol. 33, N 11. – P. 2215-2222.

164. Jefferson, A. L. Higher aortic stiffness is related to lower cerebral blood flow and preserved cerebrovascular reactivity in older adults / A. L. Jefferson, F. E. Cambroner, D. Liu [et al.] // *Circulation*. – 2018. – Vol. 138, N 18. – P. 1951-1962.

165. Kaess, B. M. Aortic stiffness, blood pressure progression, and incident hypertension / B. M. Kaess, J. Rong, M. G. Larson [et al.] // *JAMA*. – 2012. – Vol. 308, N 9. – P. 875-881.

166. Karsy, M. Neuroprotective strategies and the underlying molecular basis of cerebrovascular stroke / M. Karsy, A. Brock, J. Guan [et al.] // *Neurosurg Focus*. – 2017. – Vol. 42 (4). – E3.

167. Kearney, P. M. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data / P. M. Kearney, M. Whelton, K. Reynolds [et al.] // *Lancet*. – 2005. – Vol. 365, N 9455. – P. 217-223.

168. 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. – Vol. 40, N 4. – P. 1229-1236.

169. Klimesch, W. EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis / W. Klimesch // *Brain Research Reviews*. – 1999. – Vol. 29, N 2–3. – P. 169-195.

170. Kudielka, B. M. Human models in acute and chronic stress: assessing

determinants of individual hypothalamus-pituitary-adrenal axis activity and reactivity / B. M. Kudielka, S. Wüst // *Stress*. – 2009. – Vol. 13, N 1. – P. 1-14.

171. Levi Marpillat, N. Antihypertensive classes, cognitive decline and incidence of dementia: a network meta-analysis / N. Levi Marpillat, I. Macquin-Mavier, A. I. Tropeano [et al.] // *Journal of Hypertension*. – 2013. – Vol. 31, N 6. – P. 1073-1082.

172. Lezak, M. D. The problem of assessing executive functions / M. D. Lezak // *International Journal of Psychology*. – 1982. – N 17. – P. 281-297.

173. Liu, Z. Finding thalamic BOLD correlates to posterior alpha EEG / Z. Liu, J. A. de Zwart, B. Yao [et al.] // *Neuroimage*. – 2012. – Vol. 63, № 3. – P. 1060-1069.

174. Livingston, G. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission / G. Livingston, J. Huntley, A. Sommerlad [et al.] // *Lancet*. – 2020. – Vol. 396, N 10248. – P. 413-446.

175. Mancia, G. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz [et al.] // *European Heart Journal*. – 2013. – Vol. 34, N 28. – P. 2159-2219.

176. Mancia, G. 2023 ESH guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA) / G. Mancia, R. Kreutz, M. Brunstrom [et al.] // *J. Hypertens.* – 2023. – Vol. 41, N 12. – P. 1874–2071.

177. Mancia, G. Highlights of the August issue / Mancia G. // *Journal of Hypertension*. – 2018. – N 36. – P. 1611-1613.

178. Mancia, G. Reappraisal of European guidelines of hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document / G. Mancia, S. Laurent, E. Agabiti-Rosei [et al.] // *Journal of Hypertension*. – 2009. – Vol. 27, N 11. – P. 2121-2158.

179. Marosi, E. Broad band spectral EEG parameters correlated with different

IQ measurements / E. Marosi, H. Rodriguez, T. Harmony [et al.] // *International Journal of Neuroscience*. – 1999. – Vol. 97. – P. 17-27.

180. Martens, E. J. Scaredtodeath? Generalized anxiety disorder and cardiovascular events in patients with stable coronary heart disease: The Heart and Soul Study / E.J. Martens, P. de Jonge, B. Na [et al.] // *Archives of general psychiatry*. – 2010. – Vol. 67. – P. 750-758.

181. Mendonça, M. D. From Subjective Cognitive Complaints to Dementia: Who is at Risk?: A Systematic Review / M. D. Mendonça, L. Alves, P. Bugalho // *American journal of Alzheimer's disease and other dementias*. – 2016. – Vol. 31, N 2. – P. 105–114.

182. Mishra, N. The Association Between Hypertension and Cognitive Impairment, and the Role of Antihypertensive Medications: A Literature Review / N. Mishra, D. Mohan, S. Fuad [et al.] – Text : electronic // *Cureus*. – 2020. – Vol. 12, N 12. – e12035. – URL: <https://doi.org/10.7759%2Fcureus.12035>– Published online 11.12.2020.

183. Morgan, A. E. Vascular dementia: From pathobiology to emerging perspectives / A. E. Morgan, M. T. Mc Auley // *Ageing Research Reviews*. – 2024. – Vol. 96. – P. 102278.

184. Mozaffarian, D. Heart disease and stroke statistics – 2015 update: a report from the American Heart Association / D. Mozaffarian, E. J. Benjamin, A. S. Go [et al.]: American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. – Text : electronic // *Circulation*. – 2015. – Vol. 131, N 4. – e29-322. – URL: <https://doi.org/10.1161/CIR.000000000000152> – Epub 17.12.2014.

185. Muller, D. C. Modifiable causes of premature death in middleage in Western Europe: results from the EPIC cohort study / D. C. Muller, N. Murphy, M. Johansson [et al.] // *BMC Medicine*. – 2016. – Vol. 14. – N 87.

186. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Long-term and recent trends in hypertension awareness, treatment, and control in 12 high-income countries: an analysis of 123 nationally representative surveys / NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC) // *Lancet*. – 2019 – Vol. 394, N 10199 – P. 639-651.

187. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: A pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants // *Lancet*. – 2021. – Vol. 398, N 10304. – P. 957–980.

188. Obisesan, T. O. 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 / T. O. Obisesan, O. A. Obisesan, S. Martins [et al.] // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 2008. – Vol. 56, N 3. – P. 501-509.

189. Okura, T. Prevalence of neuropsychiatric symptoms and their association with functional limitations in older adults in the United States: The Aging, Demographics, and Memory Study / T. Okura, B. L. Plassman, D. C. Steffens // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 2010. – N 58. – P. 330-337.

190. Ou, Y. N. Blood pressure and risks of cognitive impairment and dementia: a systematic review and meta-analysis of 209 prospective studies / Y. N. Ou, C. C. Tan, X. N. Shen // *Hypertension*. – 2020. – Vol. 76, N 1. – P. 217-225.

191. Parati, G. Home blood pressure monitoring: methodology, clinical relevance and practical application: a 2021 position paper by the Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability of the European Society of Hypertension / G. Parati, G. S. Stergiou, G. Bilo [et al.] // *J. Hypertens.* – 2021. – Vol. 39. – P. 1742–1767.

192. Pavlik, V. N. Cardiovascular risk factors and cognitive function in adults 30-59 years of age (NHANES III) / V. N. Pavlik, D. J. Hyman, R. Doody // *Neuroepidemiology*. – 2005. – Vol. 24, N 1-2. – P. 42-50.

193. Peters, R. Blood pressure lowering and prevention of dementia: an individual patient data meta-analysis / R. Peters, Y. Xu, O. Fitzgerald [et al.] // *Eur. Heart. J.* – 2022. – Vol. 43. – P. 4980–4990.

194. Peters, R. Investigation of antihypertensive class, dementia, and cognitive decline: a meta-analysis / R. Peters, S. Yasar, C.S. Anderson [et al.] // *Neurology*. – 2020. – Vol. 94, N 3. – P.e267–e281.

195. Pfurtscheller, G. Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization: basic principles / G. Pfurtscheller, F. H. Lopes da Silva // *Clinical Neurophysiology*. – 1999. – Vol. 33, N 110. – P. 1842-1857.
196. Pires, P. W. The effects of hypertension on the cerebral circulation / P. W. Pires, C. M. Dams Ramos, N. Matin, A. M. Dorrance // *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*. – 2013. – Vol.304, N 12. – P. 1598-1614.
197. Polunina, A. G. EEG correlates of Wechsler Adult Intelligence Scale / A. G. Polunina, D. M. Davydov // *International Journal of Neuroscience*. – 2006. – Vol. 116, N 10. – P. 1231-1248.
198. Pongpanich, P. The benefits of angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin II receptor blockers combined with calcium channel blockers on metabolic, renal, and cardiovascular outcomes in hypertensive patients: a meta-analysis / P. Pongpanich, P. Pitakpaiboonkul, K. Takkavatakarn [et al.] // *International urology and nephrology*. – 2018. – Vol. 50, N 12. – P. 2261-2278.
199. Puligheddu, M. Age distribution of MEG spontaneous theta activity in healthy subjects / M. Puligheddu, J. C. de Munck, C. J. Stam [et al.] // *Brain Topography*. – 2005. – Vol. 17, N 3. – P. 165-175.
200. Rawle, M. J. Associations Between Polypharmacy and Cognitive and Physical Capability: A British Birth Cohort Study / M. J. Rawle, R. Cooper, D. Kuh, M. Richards // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 2018. – Vol. 66, N 5. – P. 916-923.
201. Rawlings, A. M. Association of orthostatic hypotension with incident dementia, stroke, and cognitive decline / A. M. Rawlings, S. P. Juraschek, G. Heiss [et al.] – Text : electronic// *Neurology*. – 2018. – Vol. 91, N 8. – e759-e768. – URL: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006027>. – Epub 25.07.2018.
202. Roh, J. H. Region and frequency specific changes of spectral power in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment / J. H. Roh, M. H. Park, D. Ko [et al.] // *Clinical Neurophysiology*. – 2011. – Vol. 122, N 11. – P. 2169-2176.
203. Rundek, T. Vascular Cognitive Impairment (VCI) / T. Rundek, M. Tolea, T. Ariko [et al.] // *Neurotherapeutics*. – 2022. – Vol. 19, N 1. – P. 68–88.

204. Russ, T. C. Cholinesterase inhibitors for mild cognitive impairment / T. C. Russ, J. M. Morling. Text : electronic // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2012. – N 9. – CD009132. – URL: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009132.pub2> – Published: 12.09.2012.
205. Russ, T. C. Cholinesterase Inhibitors Should Not Be Prescribed for Mild Cognitive Impairment / T. C. Russ // Evidence-based medicine. – 2014. – Vol. 19, N 3. – P. 101.
206. Saavedra, J. M. Anti-stress and anti-anxiety effects of centrally acting angiotensin II AT1 receptor antagonists / J. M. Saavedra, H. Ando, I. Armando [et al.] // Regulatory Peptides. – 2005. – Vol. 128, N 3. – P. 227-238.
207. Sadaghiani, S. Intrinsic connectivity networks, alpha oscillations, and tonic alertness: a simultaneous electroencephalography/functional magnetic resonance imaging study / S. Sadaghiani, R. Scheeringa, K. Lehongre [et al.] // The Journal of neuroscience. – 2010. – Vol. 30, N 30. – P. 10243-10250.
208. Schnerr, R. S. Pulsatility of lenticulostriate arteries assessed by 7 tesla flow MRI-measurement, reproducibility, and applicability to aging effect / R. S. Schnerr, J. F. A. Jansen, K. Uludag [et al.] // Frontiers in physiology. – 2017. – Vol. 8. – P. 961.
209. Secades, J. J. Citicoline: pharmacological and clinical review / J. J. Secades // Revue neurologique. – 2016. – Vol. 63, N 3. – P. 1-73.
210. Shang, S. The Age-Dependent Relationship between Blood Pressure and Cognitive Impairment: A Cross-Sectional Study in a Rural Area of Xi'an, China / S. Shang, P. Li, M. Deng [et al.]. – Text : electronic // PLoS One. – 2016. – Vol. 11, N 7. – e0159485. – URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0159485> – eCollection 2016.
211. Sheehal, B. Assessment scales in dementia / B. Sheehal // Therapeutic Advances in Neurological Disorders. – 2012. – Vol. 5, N 6. – P. 349-358.
212. Shehab, A. Cognitive and autonomic dysfunction measures in normal controls, white coat and borderline hypertension / A. Shehab, A. Abdulle // BMC Cardiovascular Disorders. – 2011. – Vol. 11. – N 3.
213. Sherman, S. M. Functional connections of cortical areas: a new view from the thalamus / S. M. Sherman, R. W. Guillery. – Cambridge : The MIT Press, 2013. –

296 p.

214. Singh-Manoux, A. High blood pressure was associated with cognitive function in middle-age in the Whitehall II study / A. Singh-Manoux, M. Marmot // *Journal of Clinical Epidemiology*. – 2005. – Vol. 58, N 12. – P. 1308-1315.

215. Skoog, I. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia / I. Skoog, B. Lernfelt, S. Landahl [et al.] // *Lancet*. – 1996. – Vol. 347. – P. 1141-1145.

216. Skoog, I. The association between midlife blood pressure levels and late-life cognitive function / I. Skoog // *Biomed Pharmacother*. – 1997. – Vol. 51, N 9. – P. 367-375.

217. Studart, A. N. Subjective cognitive decline: The first clinical manifestation of Alzheimer's disease? / A. N. Studart, R. Nitrini // *Dementia & neuropsychologia*. – 2016. – Vol. 10, N 3. – P. 170-177.

218. Tadic, M. Hypertension and cognitive dysfunction in elderly: blood pressure management for this global burden / M. Tadic, C. Cuspidi, D. Hering // *BMC Cardiovascular Disorders*. – 2016. – Vol. 16, N 1. – P. 208.

219. Tanaka, H. Event-related potential and EEG measures in Parkinson's disease without and with dementia / H. Tanaka, T. Koenig, R. D. Pascual-Marqui [et al.] // *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. – 2000. – Vol. 11, N 1. – P. 39-45.

220. Teles de Menezes, S. Hypertension, prehypertension, and hypertension control: association with decline in cognitive performance in the ELSA-Brasil cohort / S. Teles de Menezes, L. Giatti, L. C. C. Brant [et al.] // *Hypertension*. – 2021. – Vol. 77, N 2. – P. 672-681.

221. Thomopoulos, C. Effects of blood-pressure-lowering treatment in hypertension: 9. Discontinuations for adverse events attributed to different classes of antihypertensive drugs: meta-analyses of randomized trials / C. Thomopoulos, G. Parati, A. Zanchetti // *Journal of Hypertension*. – 2016. – Vol. 34, N 10. – P. 1921-1932.

222. Tisher, A. A Comprehensive Update on Treatment of Dementia / A. Tisher, A. Salardini // *Seminars in Neurology*. – 2019. – Vol. 39, N 2. – P. 167-178.

223. Traini, E. Volume analysis of brain cognitive areas in Alzheimer's disease: interim 3-year results from the ASCOMALVA Trial / E. Traini, A. Carotenuto, A. M.

Fasanaro, F. Amenta // *J. Alzheimers Dis.* – 2020. – Vol. 76, N 1. – P. 317-329.

224. Unger, T. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines / T. Unger, C. Borghi, F. Charchar [et al.] // *Hypertension.* – 2020. – Vol. 75. – P. 1334–1357.

225. Ungvari, Z. Hypertension-induced cognitive impairment: from pathophysiology to public health / Z. Ungvari, P. Toth, S. Tarantini [et al.] // *Nature Reviews Nephrology.* – 2021. – N 17. – P. 639-654.

226. Williams, B. 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 / B. Williams, G. Mancia, W. Spiering [et al.] // *Journal of hypertension.* – 2018. – Vol. 36, N 10. – P. 1953–2041.

227. Wilson, R. S. Relation of cognitive activity to risk of developing Alzheimer disease / R. S. Wilson, P. A. Scherr, J. A. Schneider [et al.] // *Neurology.* – 2007. – Vol. 69, N 20. – P. 1911–1920.

228. Xi, Y. Neuronal damage, central cholinergic dysfunction and oxidative damage correlate with cognitive deficits in rats with chronic cerebral hypoperfusion. / Y. Xi, M. Wang, W. Zhang [et al.] // *Neurobiology of Learning and Memory.* – 2014. – N 109. – P. 7–19.

229. Yeung, S. E. “Do it-yourself”: Home blood pressure as a predictor of traditional and everyday cognition in older adults / S. E. Yeung, W. Loken Thornton // *PLoS One.* – 2017. – Vol. 12, N 5. – e0177424.

230. Zigmond, A. S. The hospital anxiety and depression scale / A. S. Zigmond, R. P. Snaith // *Acta Psychiatrica Scandinavica.* – 1983. – Vol. 67, N 6. – P. 361-370.

Приложение А

Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS)

Обведите значение в баллах, соответствующее Вашему состоянию

Т	Я испытываю напряженность, мне не по себе Все время Часто Время от времени, иногда Совсем не испытываю	3 2 1 0	Т	Беспокойные мысли крутятся у меня в голове Постоянно Большую часть времени Время от времени и не так часто Только иногда	3 2 1 0
Д	То, что приносило мне большое удовольствие, и сейчас вызывает у меня такое же чувство Определенно это так Наверное, это так Лишь в очень малой степени это так Это совсем не так	0 1 2 3	Д	Я испытываю бодрость Совсем не испытываю Очень редко Иногда Практически все время	3 2 1 0
Т	Я испытываю страх, кажется, будто что-то ужасное может вот-вот случиться Определенно это так, и страх очень сильный Да, это так, но страх не очень сильный Иногда, но это меня не беспокоит Совсем не испытываю	3 2 1 0	Т	Я легко могу сесть и расслабиться Определенно это так Наверное, это так Лишь изредка это так Совсем не могу	0 1 2 3
Д	Я способен рассмеяться и увидеть в том или ином событии смешное Определенно это так Наверное, это так Лишь в очень малой степени это так Совсем не способен	0 1 2 3	Д	Мне кажется, что я стал все делать очень медленно Практически все время Часто Иногда Совсем нет	3 2 1 0
Д	Я не слежу за своей внешностью Определенно это так Я не уделяю этому столько времени, сколько нужно Может быть, я стал меньше уделять этому внимания Я слежу за собой так же, как и раньше	3 2 1 0	Т	Я испытываю внутреннее напряжение или дрожь Совсем не испытываю Иногда Часто Очень часто	0 1 2 3

Т	Я испытываю неусидчивость, словно мне постоянно нужно двигаться		Т	У меня бывает внезапное чувство паники	
	Определенно это так	3		Очень часто	3
	Наверное, это так	2		Довольно часто	2
	Лишь в некоторой степени это так	1		Не так уж часто	1
	Совсем не испытываю	0		Совсем не бывает	0
Д	Я считаю, что мои дела (занятия, увлечения) могут принести мне чувство удовлетворения		Д	Я могу получить удовольствие от хорошей книги, радио- или телепрограммы	
	Точно так же, как и обычно	0		Часто	0
	Да, но не в той степени, как раньше	1		Иногда	1
	Значительно меньше, чем обычно	2		Редко	2
	Совсем так не считаю	3		Очень редко	3

А теперь проверьте, на все ли вопросы Вы ответили

Интерпретация: Норма < 7 Группа риска - 8-10 Депрессия > 11 Тревога > 11

Приложение Б

Опросник SF-36

Ф. И. О. _____

Дата заполнения _____

1. В целом Вы бы оценили состояние Вашего здоровья (обведите одну цифру)

Отличное	1
Очень хорошее	2
Хорошее	3
Посредственное	4
Плохое	5

2. Как бы Вы в целом оценили свое здоровье сейчас по сравнению с тем, что было год назад (обведите одну цифру)

Значительно лучше, чем год назад	1
Несколько лучше, чем год назад	2
Примерно так же, как год назад	3
Несколько хуже, чем год назад	4
Гораздо хуже, чем год назад	5

3. Следующие вопросы касаются физических нагрузок, с которыми Вы, возможно, сталкиваетесь в течение своего обычного дня. Ограничивает ли Вас состояние Вашего здоровья в настоящее время в выполнении перечисленных ниже физических нагрузок? Если да, то в какой степени? (обведите одну цифру в каждой строке)

	Да, значительно ограничивает	Да, немного ограничивает	Нет, совсем не ограничивает
А. Тяжелые физические нагрузки, такие как бег, поднятие тяжестей, занятие силовыми видами спорта.	1	2	3
Б. Умеренные физические нагрузки, такие как передвинуть стол, поработать с пылесосом, собирать грибы или ягоды.	1	2	3
В. Поднять или нести сумку с продуктами.	1	2	3
Г. Подняться пешком по лестнице на несколько пролетов.	1	2	3
Д. Подняться пешком по лестнице на один пролет.	1	2	3
Е. Наклониться, встать на колени, присесть на корточки.	1	2	3
Ж. Пройти расстояние более одного километра.	1	2	3
З. Пройти расстояние в несколько кварталов.	1	2	3

И. Пройти расстояние в один квартал.	1	2	3
К. Самостоятельно вымыться, одеться.	1	2	3

4. Бывало ли за последние 4 недели, что Ваше физическое состояние вызывало затруднения в Вашей работе или другой обычной повседневной деятельности, вследствие чего: (обведите одну цифру в каждой строке)

	Да	Нет
А. Пришлось сократить количество времени, затрачиваемое на работу или другие дела.	1	2
Б. Выполнили меньше, чем хотели.	1	2
В. Вы были ограничены в выполнении какого-либо определенного вида работ или другой деятельности.	1	2
Г. Были трудности при выполнении своей работы или других дел (например, они потребовали дополнительных усилий).	1	2

5. Бывало ли за последние 4 недели, что Ваше эмоциональное состояние вызывало затруднения в Вашей работе или другой обычной повседневной деятельности, вследствие чего (обведите одну цифру в каждой строке)

	Да	Нет
А. Пришлось сократить количество времени, затрачиваемого на работу или другие дела.	1	2
Б. Выполнили меньше, чем хотели.	1	2
В. Выполнили свою работу или другие дела не так аккуратно, как обычно	1	2

6. Насколько Ваше физическое и эмоциональное состояние в течение последних 4 недель мешало Вам проводить время с семьей, друзьями, соседями или в коллективе? (обведите одну цифру)

Совсем не мешало	1
Немного	2
Умеренно	3
Сильно	4
Очень сильно	5

7. Насколько сильную физическую боль Вы испытывали за последние 4 недели? (обведите одну цифру)

Совсем не испытывал(а)	1
Очень слабую	2
Слабую	3
Умеренную	4
Сильную	5
Очень сильную	6

8. В какой степени боль в течение последних 4 недель мешала Вам заниматься Вашей нормальной работой (включая работу вне дома или по дому)? (обведите одну цифру)

Совсем не мешала	1
Немного	2
Умеренно	3
Сильно	4
Очень сильно	5

9. Следующие вопросы касаются того, как Вы себя чувствовали, и каким было Ваше настроение в течение последних 4 недель. Пожалуйста, на каждый вопрос дайте один ответ, который наиболее соответствует Вашим ощущениям (обведите одну цифру).

	Все время	Большую часть времени	Часто	Иногда	Редко	Ни разу
А. Вы чувствовали себя бодрым (ой)?	1	2	3	4	5	6
Б. Вы сильно нервничали?	1	2	3	4	5	6
В. Вы чувствовали себя таким(ой)подавленным (ой)что ничто немогло Вас взбодрить?	1	2	3	4	5	6
Г. Вы чувствовали себя спокойным(ой)иумиротворенным (ой)?	1	2	3	4	5	6
Д. Вы чувствовали себя полным (ой)сил и энергии?	1	2	3	4	5	6
Е. Вы чувствовали себя упавшим(ой)духами печальным(ой)?	1	2	3	4	5	6
Ж. Вы чувствовали себя измученным(ой)?	1	2	3	4	5	6
З. Вы чувствовали себя счастливым(ой)?	1	2	3	4	5	6
И. Вы чувствовали себя уставшим(ей)?	1	2	3	4	5	6

10. Как часто за последние 4 недели Ваше физическое или эмоциональное состояние мешало Вам активнообщаться с людьми (навещать друзей, родственников и т. п.)? (обведите одну цифру)

Все время	1
Большую часть времени	2
Иногда	3
Редко	4
Ни разу	5

11. Насколько **ВЕРНЫМ** или **НЕВЕРНЫМ** представляются по отношению к Вам каждое изниже перечисленных утверждений? (обведите одну цифру в каждой строке)

	Определенно верно	В основном верно	Незнаю	В основном неверно	Определенно неверно
а. Мне кажется, что я более склонен к болезням, чем другие	1	2	3	4	5
б. Мое здоровье не хуже, чем у большинства моих знакомых	1	2	3	4	5
в. Я ожидаю, что мое здоровье ухудшится	1	2	3	4	5
г. У меня отличное здоровье	1	2	3	4	5

Опросник имеет следующие шкалы:

1. Физическое функционирование (PF).
2. Ролевое (физическое) функционирование (RP).
3. Боль (P).
4. Общее здоровье (GH).
5. Жизнеспособность (VT).
6. Социальное функционирование (SF).
7. Эмоциональное функционирование (RE).
8. Психологическое здоровье (MH).

Все шкалы опросника объединены в 2 суммарных измерения – физический компонент здоровья (1 – 4 шкалы) и психический (5 – 8 шкалы).

Методика вычисления основных показателей по опроснику SF-36

Показатели	Вопросы	Минимальное и максимальное значения	Возможный диапазон значений
Физическое функционирование (PF)	3а, 3б, 3в, 3г, 3д, 3е, 3ж, 3з, 3и, 3к.	10 – 30	20
Ролевое (физическое) функционирование (RP)	4а, 4б, 4в, 4г.	4 – 8	4

Показатели	Вопросы	Минимальное и максимальное значения	Возможный диапазон значений
Боль (P)	7, 8.	2 – 12	10
Общее здоровье (GH)	1, 11а, 11б, 11в, 11г.	5 – 25	20
Жизнеспособность (VT)	9а, 9д, 9ж, 9и.	4 – 24	20
Социальное функционирование (SF)	6, 10.	2 – 10	8
Эмоциональное функционирование (RE)	5а, 5б, 5в.	3 - 6	3
Психологическое здоровье (MH)	9б, 9в, 9г, 9е, 9з.	5 – 30	25

В пунктах 6, 9а, 9д, 9г, 9з, 10, 11 – производится обратный счет значений.

Формула вычисления значений: [(реальное значение показателя) – (минимально возможное значение показателя)] : (возможный диапазон значений) * 100.

Требования к представлению результатов:

1. указание числа наблюдений для каждого признака;
2. описательная статистика – M +/-SD, Me (LQ; UQ), % (n/N);
3. точность результатов (оценки, P); ДИ (для основных результатов исследования) и P;
4. указание на использованные статистические методы (параметрические и непараметрические) и статистические пакеты.

Рекомендуемые статистические пакеты для обработки результатов – StatSoft Statistica v.6.0, SPSS9.0.

Приложение В

Монреальская шкала когнитивной оценки (МОСА - тест)

ФИО: _____ Образование: _____

Дата рождения: _____ Дата обследования: _____

<p>Оптико-пространственная деятельность/ исполнительные функции</p>	<p>Нарисуйте часы, которые показывают десять минут двенадцатого (3 пункта)</p>	<p>Балл</p>
<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> <p>Перерисуйте куб</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>[]</p> <p>[]</p> </div> </div>	<div style="text-align: center; margin-top: 200px;"> <p>[] [] []</p> <p>Контур Цифры Стрелки</p> </div>	<p>___/5</p>

Название							___/3
							
Память Пациент повторяет прочитанные слова. Дается 2 попытки. Повторить вопрос через 5 минут.		ЛИЦО	БАРХАТ	ЦЕРКОВЬ	ФИАЛКА	КРАСНЫЙ	Нет баллов
	1 раз						
	2 раз						

Внимание Прочитайте ряд цифр (1 цифра/с) Повторить в прямом порядке [] 2 1 8 5 4 Повторить в обратном порядке [] 7 4 2	___/2
Прочитайте ряд букв. Пациент должен хлопнуть рукой по столу на каждой букве А. Более 2 ошибок - 0 б. [] Ф Б А В М Н А А Ж Л Л Б А Ф А К Д Е А А А Ж А М О Ф А А Б	___/1
Серия вычитаний из 100 по 7 [] 93 [] 86 [] 79 [] 72 [] 65 4-5 – 3Б, 2-3-2Б, 1-1Б, 0-0Б	___/3
Речь Повторить: Я не знаю ничего, кроме того, что Ваня сегодня дежурит. [] Кошка всегда пряталась под диван, когда собака была в комнате. []	___/2
Скорость / За одну минуту назовите как можно больше слов на букву «Л» [] __ (N≥11)	Если больше 11 – 16
Абстрактное мышление Сходство между предметами, например, банан и апельсин – фрукты [] поезд и велосипед [] часы и линейка	___/2

Отсроченное воспроизведение	Без подсказки	ЛИЦО []	ВАРХАТ []	ЦЕРКОВЬ []	ФИАЛ КА []	КРАСНЫЙ []	Баллы без подсказки
Необязательно для заполнения	Подсказка категории						___/5
	Выбор из предложенного						
Ориентировка	[] Число [] Месяц [] Год [] День недели [] Место [] Город						___/6
Сумма баллов	_____/30 Прибавьте 1 балл, если образование ≤ 12 лет						

Сумма баллов: К сумме баллов добавляют один балл, если обследуемый имеет 12 лет образования или меньше.

Интерпретация: Максимальное количество баллов – 30. В норме количество баллов 26 и выше.