

КАДЫКОВ АЛЕКСАНДР ВАДИМОВИЧ

**СОСТОЯНИЕ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ У БОЛЬНЫХ С
НАЧАЛЬНЫМИ КЛИНИЧЕСКИМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ
ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ
ГИПЕРТОНИИ I – II СТЕПЕНИ**

специальность: 14.01.11 – нервные болезни

14.01.05 – кардиология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва 2012 г.

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении
«Научный центр неврологии» Российской академии медицинских наук

НАУЧНЫЕ РУКОВОДИТЕЛИ:

доктор медицинских наук, профессор Варакин Юрий Яковлевич;
доктор медицинских наук, профессор Ощепкова Елена Владимировна.

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:

Максимова Марина Юрьевна, доктор медицинских наук, ФГБУ «НЦН»
РАМН, 2 неврологическое отделение, главный научный сотрудник;
Чихладзе Новелла Михайловна, доктор медицинских наук, отдел системных
гипертензий НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ
РКНПК Минздравсоцразвития Российской Федерации, ведущий научный
сотрудник.

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ: Государственное учреждение Московский
областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.
Владимирского.

Защита диссертации состоится _____ 2012 года в 12 часов на заседании
диссертационного совета Д 001.006.01 при ФГБУ «НЦН» РАМН по адресу:
125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, 80.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НЦН» РАМН

Автореферат разослан ____ февраля 2012 года

Учёный секретарь
диссертационного совета
кандидат медицинских наук

Гнедовская Елена Владимировна.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Артериальная гипертония (АГ) остаётся важнейшей медико-социальной проблемой во всем мире. По данным обследования Национальной представительной выборки населения России от 15 лет и старше распространенность АГ составляет около 40 %. Большинство обследованных (80 %) были осведомлены о наличии у них АГ. Однако лечились немногим более половины (59%) из них, а оптимального снижения АД удалось добиться только в 22 % случаев. (Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и др. 2006)

АГ является независимым, но корректируемым фактором риска болезней системы кровообращения. На фоне длительно протекающей АГ реализуются разнообразные механизмы развития острых и хронических форм цереброваскулярной патологии. К настоящему времени опубликовано много работ, посвящённых обследованию больных, перенёсших инсульт или с ДЭП II – III стадии. Проведённые исследования показывают, что когнитивные нарушения могут быть одними из первых клинических проявлений ХЦВП при наличии мелкоочаговых и диффузных поражений головного мозга. При этом у больных с начальными проявлениями нарушений КФ велика вероятность их прогрессирования, вплоть до деменции.

Имеются определённые сложности в объективной оценке АГ, связанные как с необходимостью строгого соблюдения условий измерения АД, так и с наличием лабильных форм АГ и естественных циркадных ритмов. Недостаточно внимания придаётся кризовому течению АГ.

Остаются нерешённые вопросы исследования состояния КФ при начальных стадиях гипертонической энцефалопатии, что связано с:

- 1) отсутствием достаточно информативных унифицированных методов исследования КФ, адаптированных для практического здравоохранения;
- 2) недостаточностью исследования взаимосвязи выраженности нарушения КФ с особенностями течения АГ, а также структурно – функциональным состоянием сосудистой системы головного мозга и сердца.

Цель

Определить основные характеристики артериальной гипертонии, ассоциирующиеся с характером и выраженностью нарушений когнитивных

функций, оценить возможность их коррекции при проведении длительной антигипертензивной терапии у больных с начальными клиническими проявлениями гипертонической энцефалопатии

Задачи

1. Оценить состояние когнитивных функций у больных с мягкой и умеренной артериальной гипертонией;
2. Изучить связь состояния КФ с основными характеристиками артериальной гипертонии, такими как степень, давность выявления, лабильность течения, наличие и тяжесть гипертонических кризов, гипертрофия левого желудочка сердца, параметры СМАД;
3. Проанализировать корреляцию нарушений когнитивных функций с состоянием вещества и ликворной системы головного мозга по данным магнитно-резонансной томографии;
4. Оценить динамику состояния КФ после проведения 9-месячной контролируемой антигипертензивной терапии.

Научная новизна

1. Проведённое комплексное исследование интеллектуально-мнестических функций и эмоционально-волевой сферы позволило выявить у всех больных с начальными проявлениями хронической цереброваскулярной патологии при артериальной гипертонии I – II степени наличие когнитивных нарушений.
2. Комплексное клинико-инструментальное обследование больных с артериальной гипертонией I – II степени позволило определить взаимосвязь выраженности нарушения КФ с отдельными характеристиками АГ, а также состоянием органов-мишеней (магистральных артерий головы, вещества мозга и его ликворной системы, состояния перфузии, изменениями сердечной мышцы).
3. Показана возможность улучшения состояния КФ при проведении адекватной длительной АГТ.
4. Выявлены факторы, отрицательно влияющие на динамику когнитивных функций на фоне АГТ.

Теоретическая значимость

Проведённое исследование вносит определённый вклад в изучение влияния особенностей течения АГ на состояние КФ.

Практическая значимость

1. Доказанное нарушение когнитивных функций, наличие тревоги и депрессии у подавляющего большинства больных с начальными проявлениями цереброваскулярной патологии на фоне артериальной гипертонии указывает на необходимость применения врачами общей практики простейшего нейропсихологического тестирования, а при выявлении значительных нарушений КФ показаны нейровизуализационные исследования.
2. Лабильность течения АГ, частые гипертонические кризы, особенности суточного ритма (резкий подъём утреннего АД) отрицательно влияют на состояние когнитивных функций и требуют проведения суточного мониторинга АД, ежедневного самоконтроля АД (с ведением дневника измерений АД) и подбора терапии с учётом особенностей течения АГ.
3. Проведение адекватной антигипертензивной терапии даже без применения препаратов других классов (вазоактивные, метаболические и др.) у значительной части больных приводит к улучшению, у остальных – к стабилизации когнитивного статуса. Поэтому лечение больных с ХЦВП при АГ целесообразно начинать с антигипертензивной терапии.

Основные положения, выносимые на защиту

- 1) У всех больных с начальными проявлениями хронической цереброваскулярной патологии в возрасте 50 лет и старше выявляются нарушения когнитивных функций.
- 2) Состояние когнитивных функций при АГ I – II степени в большей степени зависит от колебаний артериального давления (лабильного течения артериальной гипертонии, повышения вариабельности и показателей утренней динамики артериального давления по данным СМАД), чем от средних его значений.
- 3) У 31% больных с начальными стадиями цереброваскулярной патологии выявляются нарушения перфузии головного мозга, ассоциирующиеся с недостаточно положительной динамикой когнитивных нарушений на фоне антигипертензивной терапии.

4) Оценка состояния вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы методом анализа кардиоинтервалов позволяет получить дополнительную информацию о состоянии системного кровообращения и его динамике при подборе АГТ.

Апробация работы Диссертация апробирована и рекомендована к защите на совместном заседании сотрудников лаборатории эпидемиологии и профилактики заболеваний нервной системы, лаборатории клинической нейрофизиологии, лаборатории нейроурологии, 1-го, 2-го и 3-го неврологического отделений ФГБУ НЦН РАМН 1 февраля 2012 года.

Материалы диссертации представлены и обсуждены на российских и международных конференциях:

- 1) I национальный конгресс «Кардионеврология» 1-2 декабря 2008 г. Москва; 2) 20-th European Meeting of Hypertension and Cardiovascular Protection; Oslo, Norway; 16 – 18 June 2010;
- 3) 21-st European Meeting of Hypertension and Cardiovascular Protection; Milan, Italy; 16 – 20 June 2011.

Публикации По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, из них 5 – в журналах рекомендуемых ВАК для размещения научных публикаций.

Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на 124 страницах, состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, приложения, литературного указателя, содержащего 132 источника, в том числе 51 отечественных, 81 зарубежных авторов. Работа содержит 38 таблиц и 27 рисунков.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Комплексное унифицированное клинико-нейропсихологическое и инструментальное обследование в клинике НЦН РАМН было проведено 100 больным с ХЦВП и АГ I – II степени (46 мужчин и 54 женщины) в возрасте 50 – 70 лет (средний возраст – $57,25 \pm 5,86$ лет). После проведения обследования больным в течение не менее 9 месяцев проводилась антигипертензивная терапия с повторным контролем состояния с интервалом 1 – 2 мес. Применялись современные препараты различных классов, как в качестве монотерапии, так и в различных комбинациях. После 9 месяцев АГТ проведено повторное комплексное обследование 78 больных.

ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ

У 12 больных при первичном обследовании определялось высокое нормальное АД с цифрами АД >140/90 мм.рт.ст. в анамнезе, у 50 больных – АГ I степени, у 38 больных – АГ II степени. Обследовались больные с артериальной гипертонией (величина АД не превышала 180/110 мм.рт.ст.), не переносившие в анамнезе ОНМК или ТИА, без тяжёлой соматической и выраженной кардиологической патологии в анамнезе – инфаркта миокарда, тяжёлой стенокардии (III – IV функционального классов), сердечной недостаточности, мерцательной аритмии, без стенозов магистральных артерий головы > 30% и дисциркуляторной энцефалопатии 2-й – 3-й стадии, а также выраженных нарушений мышления (MMSE < 25 баллов).

У 60% больных был диагностирован синдром НПНКМ, у 40% – ГЭ I стадии. Наследственная отягощённость по болезням системы кровообращения отмечалась в 95% случаев. По данным анамнеза давность выявления АГ среди обследованных больных составила $11,16 \pm 9,44$ [1; 42] лет; у 60% АГ выявлена в пределах 10 лет. Лабильное течение АГ (со спонтанным снижением АД ниже 140/90 мм.рт.ст.) отмечалось у 53 больных, чаще оно определялось при менее выраженной степени АГ.

У 66 больных в анамнезе были гипертонические церебральные кризы, к которым относилось остро возникшее повышение АД, сопровождавшееся значительным ухудшением состояния больного и появлением церебральных жалоб, что обуславливало необходимость вызова бригады скорой помощи на дом. При этом у обследованных нами больных были только неосложнённые гипертонические кризы (не сопровождавшиеся угрожающими жизни состояниями, появлением или усугублением поражения органов-мишеней). Тяжесть клинических проявлений криза в анамнезе определялась по состоянию больного после терапии, проведённой бригадой СМП. Если улучшение состояния наступало через несколько часов – степень тяжести криза считалась лёгкой, что отмечалось у 31 больного. При улучшении состояния только через несколько дней амбулаторного лечения – степень тяжести считалась средней, что определялось у 26 больных. Если, несмотря на проведённую терапию, требовалась госпитализация – отмечался криз тяжелой степени, что наблюдалось у 10 больных.

У 58 больных определялась гипертрофия левого желудочка, определявшаяся по величине индекса массы миокарда левого желудочка (по результатам ЭхоКГ) (у 38 больных – умеренная, у 20 – выраженная).

У 16 больных была выявлена ишемическая болезнь сердца (стенокардия напряжения I – II ф.к., безболевого ишемия миокарда).

У 4 больных выявлен синдром перемежающейся хромоты.

Атеросклероз магистральных артерий головы отмечался у 55 больных, среди которых у 20/55 (36%) выявлено утолщение комплекса интима-медия, у 35/55 (64%) – атеросклеротические бляшки (со стенозом не более 30%), которых у 12/35 (34%) было 2 и более.

У 79 больных по данным магнитно-резонансной томографии наблюдались прямые признаки сосудистого поражения вещества мозга. Особенно часто (у 66 больных) выявлялись малые глубинные инфаркты мозга, а также расширение периваскулярных пространств (у 64 больных); гораздо реже выявлялся лейкоареоз (у 8 больных). При этом очаговые изменения наблюдались: только в лобных долях головного мозга – у 26 больных; в лобных и височных долях – у 6; в лобных и теменных долях – у 15; у 19 больных – обнаружены множественные очаги в лобных, теменных, височных и затылочных долях головного мозга.

У 39 больных были выявлены косвенные признаки сосудистого поражения мозга: расширение желудочков отмечалось в 24% случаев и расширение субарахноидальных пространств – также в 24%.

У 67 больных проведено исследование перфузии головного мозга с помощью перфузионной КТ. При этом снижение перфузии в различных областях мозга выявлялось у 21/67 (31%) больных.

Для оценки особенностей артериальной гипертонии проводилось суточное мониторирование АД. При этом определялись такие значения систолического и диастолического АД, как:

- 1) средние значения в дневное, ночное время и в течение суток;
- 2) гипертонический индекс времени в дневное и ночное время;
- 3) вариабельность в дневное и ночное время;
- 4) степень ночного снижения;
- 5) величина и скорость утреннего подъёма.

Для оценки состояния симпатической, парасимпатической и гуморально-метаболической регуляции сердечной деятельности и определения её адаптационного резерва проводилось исследование variability ритма сердца с функциональной ортостатической пробой.

При проведении комплексного нейропсихологического обследования у больных наиболее выраженными были нарушения слухоречевой памяти, внимания, темпа психической деятельности, которые оценивались по ступенчатой шкале: 1 – отсутствие нарушений; 2 – лёгкие нарушения; 3 – умеренные нарушения; 4 – значительные нарушения.

Определялось также состояние эмоционально-волевой сферы:

- 1) уровень тревожности (по модифицированной госпитальной шкале тревоги и депрессии), степень выраженности которого определялась как субклинические и клинические проявления;
- 2) уровень депрессии (по шкале Гамильтона), степень выраженности которого определялась как норма, малый и большой депрессивный эпизод.

После проведённого 9-месячного антигипертензивного лечения проводилось повторное комплексное унифицированное обследование, идентичное первичному. Оценивалась динамика КФ (отрицательная, положительная или её отсутствие).

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием пакета программ «Statistica 7» (StatSoft, Inc., США). Количественные данные в зависимости от типа распределения представлены средним значением или медианой, а также стандартным отклонением ($M \pm SD$) или 25% и 75% квартилями. Для качественных признаков рассчитывались их относительные частоты. Для проверки гипотез о различии выборок (групп больных) использованы Mann-Whitney U-test, критерий χ^2 , двусторонний точный критерий Фишера; а также определялся коэффициент корреляции по Спирмену.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка состояния когнитивных функций до начала антигипертензивной терапии

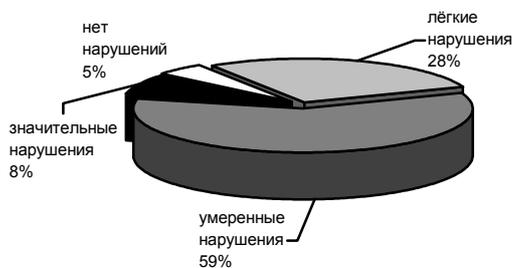
Для исключения пациентов с выраженным нарушением мышления проводилась оценка состояния КФ с помощью общепринятого теста MMSE, результаты которого у 83 % больных соответствовали норме (28 – 30 баллов), у

остальных составили не менее 25 баллов. Также проводилось исследование состояния интеллекта с применением проб для оценки уровня суждений и обобщений: 1) тест «исключение понятий» (исключение 5 лишнего слова); 2) тест «понимание переносного смысла пословиц и поговорок». Средний результат составил $18,58 \pm 1,03$ и $18,53 \pm 1,72$ баллов соответственно (при максимальном результате для каждого теста – 20 баллов). Таким образом, у включённых в обследование больных не было выявлено существенных нарушений интеллекта.

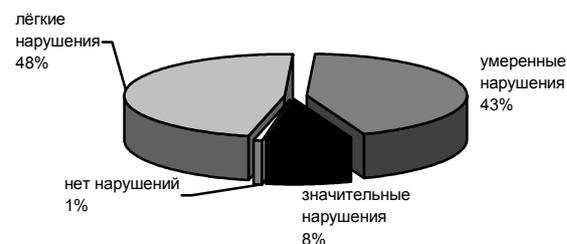
При нейропсихологическом исследовании памяти, внимания, темпа психической деятельности те или иные нарушения КФ выявлялись у всех больных. По состоянию КФ больные разделялись на следующие группы: с отсутствием нарушений, с нарушениями лёгкой, умеренной, значительной выраженности. Нарушения памяти в большинстве случаев были умеренными (у 59 больных), нарушения внимания – лёгкими (у 48 больных). В структуре нарушений темпа психической деятельности определяется одинаковое число больных с лёгкими и умеренными нарушениями (по 38 больных).

Выраженность нарушения КФ:

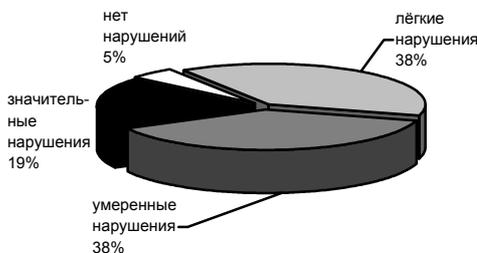
Память:



Внимание:



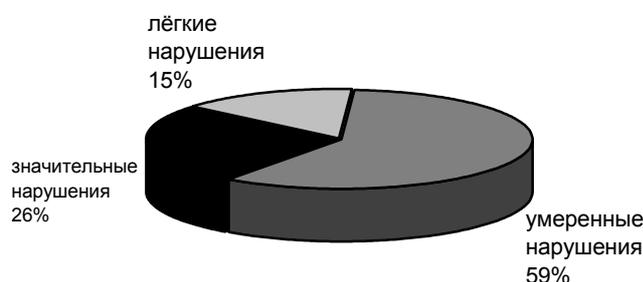
Темп психической деятельности:



Для дальнейшего анализа состояния КФ, учитывая небольшое количество больных со значительными КН – умеренные и значительные нарушения КФ

объединялись. Для суммарной оценки состояния КФ у больных использовался интегративный показатель.

Выраженность нарушения КФ в целом:

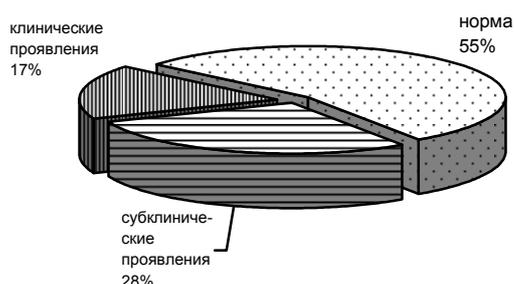


Оценка состояния эмоционально-волевой сферы до начала антигипертензивной терапии

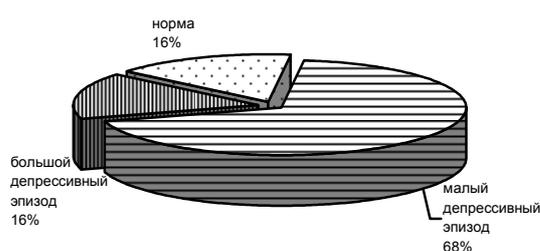
По результатам исследования (по модифицированной шкале тревоги и депрессии, а также по шкале Гамильтона) больные были разделены на 3 группы: норма, субклинические проявления (для шкалы Гамильтона – малый депрессивный эпизод), клинические проявления (для шкалы Гамильтона – большой депрессивный эпизод).

Выраженность тревоги и депрессии

Оценка тревоги
(по модифицированной шкале тревоги и депрессии):



Оценка депрессии
(по шкале Гамильтона):



У значительной части больных АГ (45%) обнаружен повышенный уровень тревоги (у 28% на субклиническом, у 17% на клиническом уровне). При использовании шкалы Гамильтона малый депрессивный эпизод выявлен у 68%, большой депрессивный эпизод – у 16% больных.

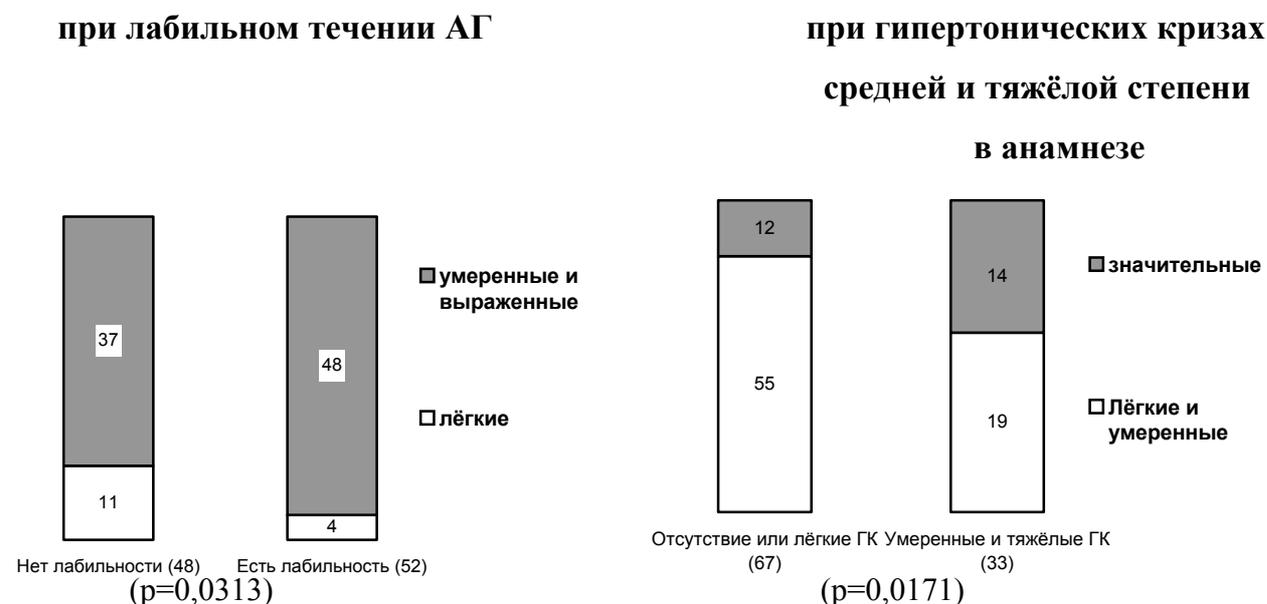
Выявлена прямая корреляция уровня тревожности с выраженностью нарушений памяти ($r=0,26$; $p=0,0350$) и КФ в целом ($r=0,25$; $p=0,0373$).

Взаимосвязь выраженности когнитивных нарушений с особенностями течения артериальной гипертонии.

При сопоставлении выраженности когнитивных функций с отдельными показателями клинико-инструментального обследования больных не обнаружено прямой корреляции с величиной АД (по результатам клинического измерения и по средним значениям АД при СМАД). Выявлена взаимосвязь выраженности когнитивных нарушений с наличием определённых особенностей течения артериальной гипертонии: лабильного её течения; гипертонических кризов в анамнезе; гипертрофии левого желудочка; изменений показателей СМАД.

Отмечена взаимосвязь лабильности течения АГ, а также гипертонических церебральных кризов в анамнезе с выраженностью нарушений КФ в целом.

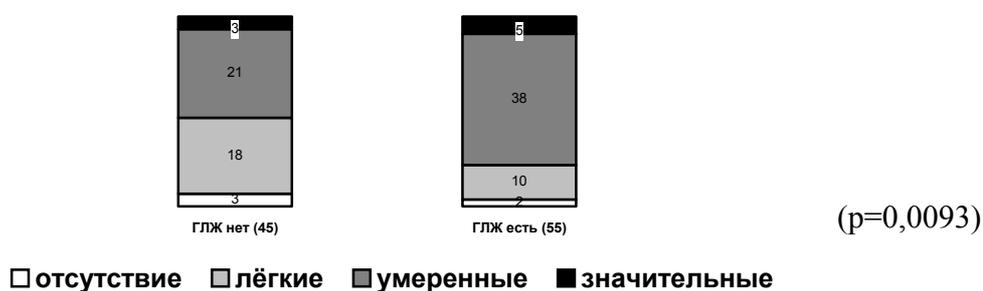
Выраженность нарушения КФ в целом



В соответствии с приведёнными данными, определяется существенное влияние лабильного течения АГ и неосложнённых выраженных гипертонических кризов тяжёлого течения на состояние КФ.

Выявлена также связь между гипертрофией левого желудочка (у 55% больных) и выраженностью нарушений памяти.

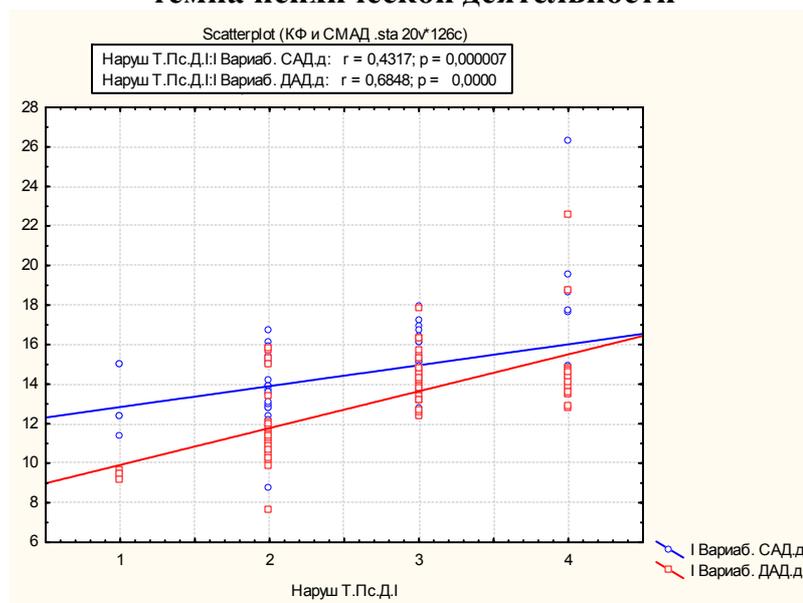
Выраженность нарушения памяти при гипертрофии левого желудочка



При ГЛЖ достоверно чаще наблюдаются более выраженные нарушения памяти по сравнению с больными без ГЛЖ.

Отмечено, что при повышенной вариабельности АД в дневное время чаще определяются более выраженные нарушения темпа психической деятельности, чем при нормальной вариабельности.

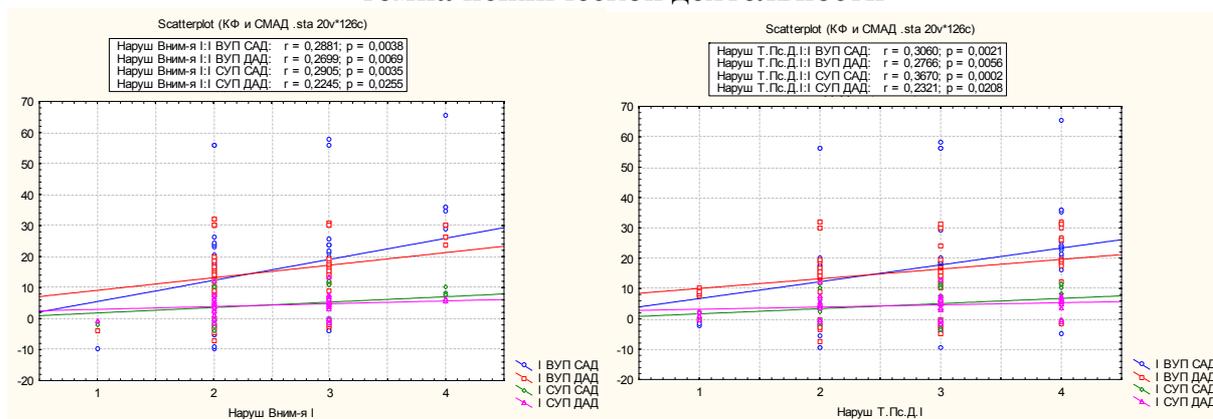
Корреляция вариабельности АД в дневное время и выраженности нарушения темпа психической деятельности



1 – отсутствие; 2 – лёгкие; 3 – умеренные; 4 – значительные нарушения темпа психической деятельности

Также установлена связь изменения параметров утренней динамики АД с выраженностью нарушений внимания и темпа психической деятельности.

Корреляция вариабельности АД в дневное время и выраженности нарушения темпа психической деятельности



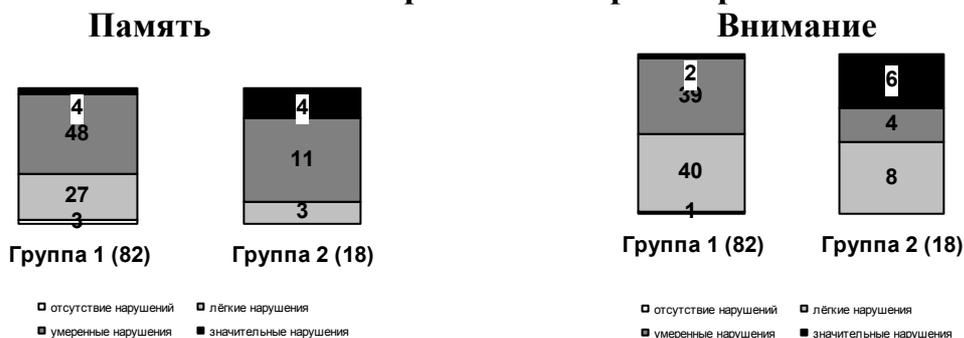
Даже в пределах параметров, считающихся нормальными (А.Н. Рогоза и др., 2007) установлена корреляция выраженности нарушений с ростом показателей

утренней динамики АД, что указывает на особую значимость этих показателей. Их прогностическое значение требует дополнительного изучения.

На фоне проводимой антигипертензивной терапии показатели утренней динамики скорректировались; показатели же вариабельности АД – достоверно не изменились.

Обнаружена достоверная взаимосвязь нарушений КФ с клинико-инструментальными признаками атеросклероза, к которым относятся ИБС, синдром перемежающейся хромоты (СПХ), наличие атеросклеротических бляшек в магистральных артериях головы. Определена взаимосвязь между выраженностью КН (памяти, внимания, когнитивных функций в целом) и наличием общих клинических проявлений атеросклероза.

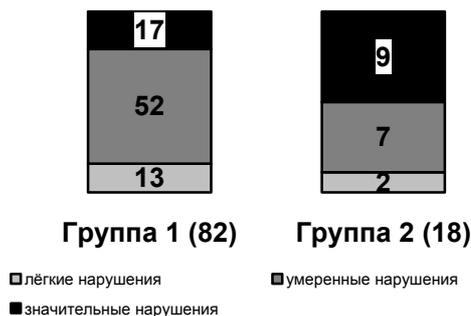
Выраженность отдельных нарушений КФ в зависимости от наличия общих клинических признаков атеросклероза:



$p = 0,0332$

$p = 0,0003$

Состояние когнитивных функций в целом



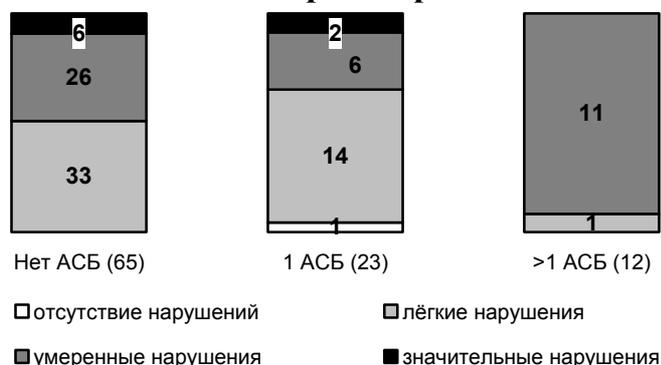
$p = 0,0144$

При наличии таких клинических проявлений атеросклероза, как ИБС или СПХ (группа 2) нарушения КФ бывают более выраженными, чем при отсутствии общих атеросклеротических проявлений (группа 1).

Атеросклеротическое поражение МАГ, определяемое при дуплексном сканировании ещё в большей степени связано с выраженностью КН. По данным

ДС МАГ оценивалась толщина комплекса интима-медия, наличие АСБ, стенозов и деформации.

Распределение выраженности нарушений внимания в зависимости от наличия атеросклеротических бляшек в МАГ



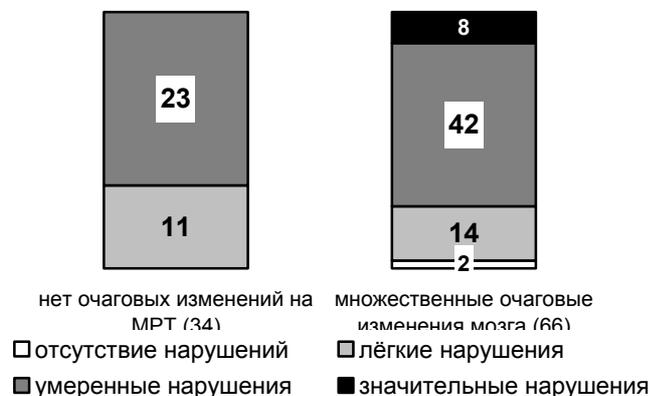
$$p = 0,0078$$

Отмечено значительное преобладание умеренных нарушений внимания у больных с количеством АСБ >1.

Взаимосвязь выраженности нарушений когнитивных функций с состоянием вещества головного мозга

Выявлена связь выраженности когнитивных нарушений с изменениями вещества головного мозга, в особенности с наличием множественных малых глубинных инфарктов, лейкоареоза, состояния желудочковой системы мозга. Определяется достоверная взаимосвязь между выраженностью нарушений памяти и наличием множественных клинически «немых» очагов сосудистого генеза в полушариях головного мозга при отсутствии достоверной связи с локализацией этих очагов.

Связь выраженности нарушений памяти с наличием мелких ишемических очаговых изменений в веществе головного мозга

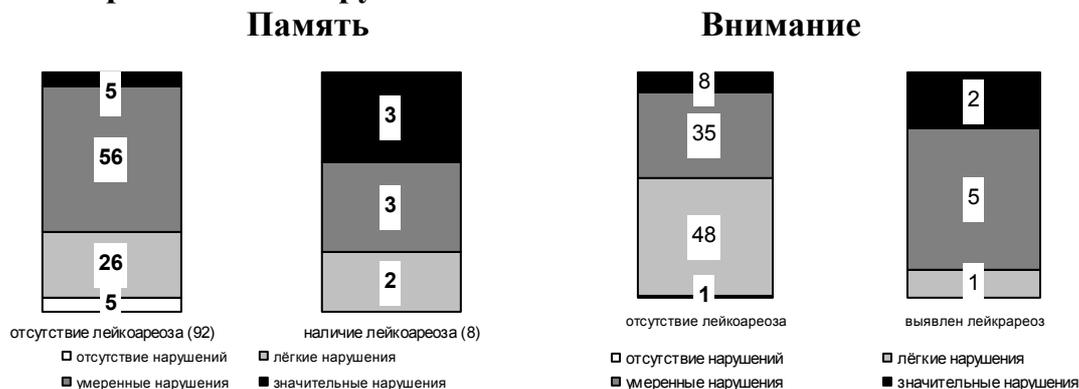


$$p = 0,0089$$

У больных с наличием единичных клинически немых малых глубинных инфарктов головного мозга значительных нарушений памяти не обнаружено. По-видимому, важную роль в нарушении КФ играет непосредственно фактор поражения.

У больных с лейкоареозом также достоверно чаще выявляются значительные нарушения памяти и внимания.

Выраженность нарушений КФ в зависимости от наличия лейкоареоза

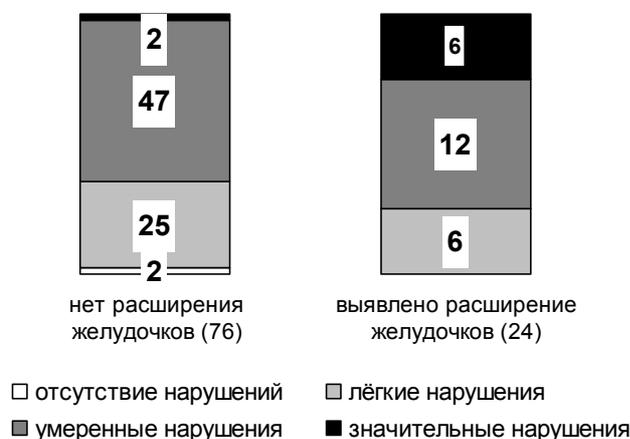


$p=0,0159$

$0,0397$

Кроме того, преобладание значительных нарушений памяти отмечено у больных с выявленным расширением желудочков.

Выраженность нарушений памяти в зависимости от состояния желудочковой системы мозга



$p=0,0067$

Взаимосвязь состояния адаптационных резервов по результатам исследования кардиоинтервалов с показателями суточного мониторинга АД

Выявлена взаимосвязь повышенных показателей средних значений систолического и диастолического АД в дневное, ночное время и в течение суток а также вариабельности АД с выраженностью гуморально-метаболической регуляции ритма сердца в покое (при фоновой пробе).

**Корреляция показателей среднего значения АД (СМАД) и параметров ВРС
(по Spearman)**

Средние значения АД	% доля VLF (фон)	Числовое значение ТР (ортост)
Ср. САД (день)	$r = +0,24; p = 0,0367$	$r = - 0,27; p = 0,0171$
Ср. ДАД (день)	$r = +0,25; p = 0,0254$	$r = - 0,27; p = 0,0173$
Ср. САД (ночь)	$r = +0,24; p = 0,0396$	$r = - 0,24; p = 0,0299$
Ср. ДАД (ночь)	$r = +0,23; p = 0,0423$	$r = - 0,26; p = 0,0196$
Ср. САД (сут)	$r = +0,26; p = 0,0231$	$r = - 0,28; p = 0,0118$
Ср. ДАД (сут)	$r = +0,23; p = 0,0466$	$r = - 0,23; p = 0,0458$

Корреляция показателей гипертонического индекса времени (СМАД) и параметров ВРС (по Spearman)

Средние значения гипертонического ИВ	% доля VLF (фон)	Числовое значение ТР (фон)	Числовое значение ТР (ортост)
САД (день)	$r = 0,24; p = 0,0671$	_____	$r = -0,24; p = 0,0701$
ДАД (день)	$r = 0,26; p = 0,0188$	_____	$r = -0,23; p = 0,0860$
САД (ночь)	$r = 0,23; p = 0,0819$	_____	_____
ДАД (ночь)	_____	$r = -0,27; p = 0,0152$	$r = -0,28; p = 0,0127$

**Корреляция показателей variability АД (СМАД) и параметров ВРС
(по Spearman)**

Вариабельность АД	% доля VLF (фон)	Числовое значение ТР (фон)	% доля LF (вегет. баланс) (ортост.)	% доля HF (вегет. баланс) (ортост.)	Числовое значение ТР (ортос.)
САД (день)	_____	$r = - 0,28; p = 0,0122$	$r = - 0,26; p = 0,0199$	$r = +0,26; p = 0,0199$	_____
ДАД (день)	$r = +0,26; p = 0,0224$	$r = - 0,26; p = 0,0224$	$r = - 0,23; p = 0,0485$	$r = +0,23; p = 0,0485$	_____
САД (ночь)	$r = +0,26; p = 0,0226$	_____	_____	_____	$r = - 0,24; p = 0,0437$
ДАД (ночь)	_____	_____	_____	_____	$r = - 0,23; p = 0,0492$

При проведении ортостатической пробы отмечена взаимосвязь variability и показателей утренней динамики АД с повышением парасимпатического компонента в структуре вегетативного баланса.

Корреляция показателей величины и скорости утреннего подъёма АД (СМАД) и параметров ВРС (по Spearman)

Показатели Утреннего Подъёма АД	% доля VLF (фон)	% доля LF (вегет. баланс) (ортост.)	% доля HF (вегет. баланс) (ортост.)
Велич. САД	–	r = - 0,23; p = 0,0456	r = +0,23; p = 0,0456
Велич. ДАД	r = +0,27; p = 0,0187	–	–
Скор. САД	–	r = - 0,24; p = 0,0336	r = +0,24; p = 0,0336
Скор. ДАД	–	–	–

Это может указывать на нарушение компенсаторных механизмов регуляции ритма сердца и недостаточность влияния вегетативной нервной системы в ответ на нагрузку.

Динамика состояния показателей артериальной гипертензии и выраженности когнитивных нарушений после 9 месяцев АГТ

На фоне 9-месячного курса антигипертензивной терапии получено достоверное снижение АД, выявляемое как при клинических измерениях, так и по данным СМАД (средние значения и гипертонический индекс времени, показатели утренней динамики).

Динамика показателей АД на фоне антигипертензивной терапии

АД	До лечения	После лечения
Систолическое АД	150,69±14,44	134,28±10,16
Диастолическое АД	95,46±7,68.	86,02±5,81
Среднее гемодинамическое АД	113,87±9,23	102,11±6,66

Динамика среднего АД по данным СМАД

	Ср. САД день	Ср. ДАД день	Ср. САД ночь	Ср. ДАД ночь	Ср. САД сутки	Ср. ДАД сутки
До проведения АГТ	136,3 ±14,5	85,96 ±10,23	121,21 ±16,58	74,05 ±11,29	130,7 ±15,19	83,22 ±11,89
После проведения АГТ	124,3 ±9,13	78,37 ±7,82	112,74 ±8,92	68,19 ±7,65	119,59 ±8,17	74,58 ±8,29

Динамика гипертонического индекса времени по данным СМАД

	САД день	ДАД день	САД ночь	ДАД ночь
До проведения АГТ	40,08 ±33,43	40± 32,46	44,51 ±40,57	51,97 ±36,33
После проведения АГТ	13,62 ±15,12	15,34 ±16,01	22,01 ±25,29	36,81 ±31,61

Во всех случаях p<0,0001

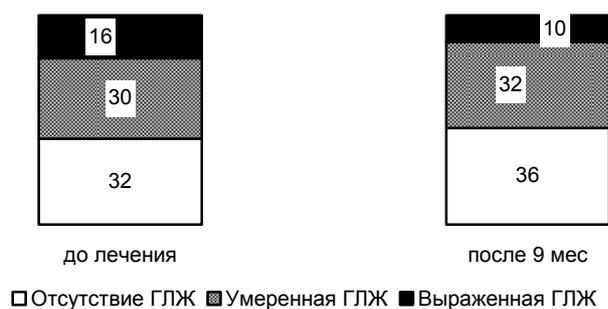
Динамика величины и скорости утреннего подъёма АД по данным СМАД

	Величина у. п.		Скорость у. п.	
	САД	ДАД	САД	ДАД
До проведения АГТ	22,19 ±23,87	17,87 ±15,81	6,59 ±10,9	5,61 ±7,13
После проведения АГТ	16,14 ±13,73	14,82 ±12,76	4,6 ±6,34	3,37 ±2,94
p	0,0292	0,0488	0,0381	0,0171

Однако со стороны variability АД, как в дневное, так и в ночное время – достоверных изменений не отмечено.

На фоне 9-месячной АГТ выявлена тенденция к уменьшению гипертрофии левого желудочка.

Динамика соотношения больных с наличием и выраженностью гипертрофии левого желудочка на фоне АГТ



На 8% (6 человек) уменьшилось число больных с выраженной ГЛЖ. Динамики со стороны других органов-мишеней (признаков атеросклеротического поражения МАГ, изменений вещества головного мозга по данным нейровизуализации) выявлено не было.

На фоне проведённой антигипертензивной терапии отмечено изменение соотношения показателей суточного мониторирования АД и variability ритма сердца.

Если до лечения прослеживалась довольно устойчивая положительная корреляция между средними значениями АД (днём, ночью, в течение суток) и процентной долей гуморально-метаболического компонента спектра регуляции ритма сердца (фоновая проба), то на фоне лечения выявилась подобная корреляция средних значений АД (главным образом, диастолического АД в дневное время и в

течение суток) с процентной долей симпатического компонента спектра (фоновая проба).

Взаимосвязь средних значений АД и показателей ВРС на фоне АГТ

Среднее АД	% LF фон	TP фон	K _{30/15}
Ср САД день	p=0,0721 r=+0,24	p=0,0940 r=-0,23	—
Ср ДАД день	p=0,0235 r=+0,29	—	—
Ср ДАД ночь	—	—	p=0,0719 r=+0,24
Ср САД сутки	—	p=0,0907 r=-0,23	—
Ср ДАД сутки	p=0,0430 r=+0,27	—	—

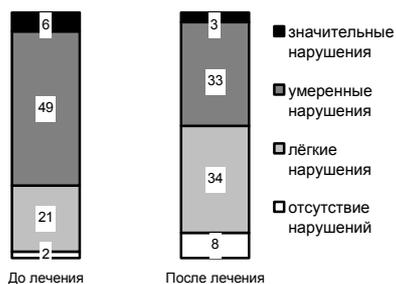
Данное явление может быть объяснено переходом адаптационных механизмов на другой уровень, при котором при повышении АД оказывается достаточная компенсация за счёт не гуморально-метаболического, а симпатического компонента.

После 9 месяцев антигипертензивной терапии снижение как систолического, так и диастолического АД отмечалось у всех больных в среднем на 12,5%. В то же время, в ходе лечения (при ежемесячных визитах больных) в половине случаев (39/78) АД поддерживалось на оптимальном уровне (<140/90 мм.рт.ст.) более чем в 2/3 измерений. Такое достижение целевого уровня (ЦУ) АД считалось оптимальным и стабильным (I группа). У остальных 50% более чем в 1/3 измерений АД отмечались более высокие его показатели, равные или несколько превышающие 140/90 мм.рт.ст., не сопровождавшиеся ухудшением состояния. Они были отнесены ко II группе с нестабильным достижением ЦУ АД.

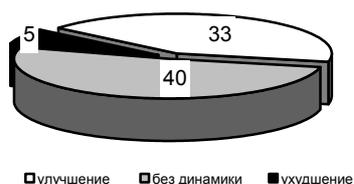
После проведённого курса антигипертензивной терапии отмечалась положительная динамика состояния КФ.

Динамика нарушения КФ на фоне антигипертензивной терапии:

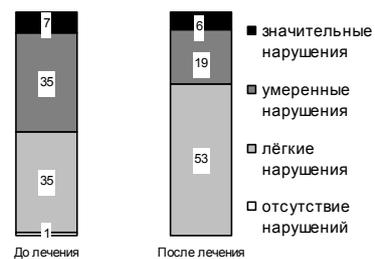
Память



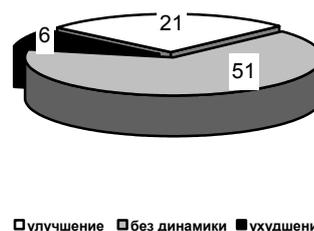
$p < 0,0001$



Внимание



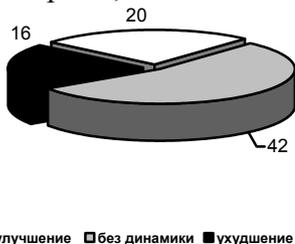
$p = 0,003$



Темп психической деятельности



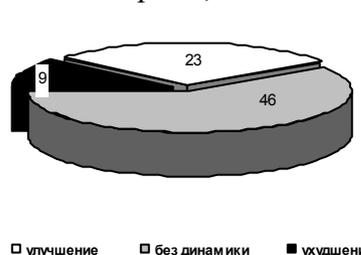
$p = 0,3103$



Интегративный показатель состояния КФ



$p = 0,0123$



Во всех группах больных, если не принимать во внимание стабильность поддержания целевого АД, положительная динамика значительно больше была выражена со стороны памяти и внимания. Однако, при сравнении I группы по поддержанию целевого АД со II группой обнаружена прямая взаимосвязь между достижением ЦУ АД и положительной динамикой всех КФ.

Зависимость нарушения памяти от стабильности достижения целевого АД: после лечения



$p=0,0236$

$p=0,0568$

На фоне проводимой в течение 9 месяцев АГТ отмечено, что в I группе существенно меньше выражены нарушения памяти, чем во II группе. По выраженности нарушения памяти при сравнении этих групп до проведения АГТ – также отмечена тенденция к улучшению памяти в I группе по сравнению со II.

Динамика выраженности нарушения памяти на фоне АГТ в:



$p=0,0274$

$p=0,0897$

Со стороны внимания, темпа психической деятельности и интегративного показателя – также отмечена существенная положительная динамика в I группе и практически отсутствие её во II группе.

Зависимость нарушения КФ от стабильности достижения целевого АД: Внимание

после лечения

до лечения



$p=0,0272$

$p>0,1$

Темп психической деятельности

после лечения

до лечения



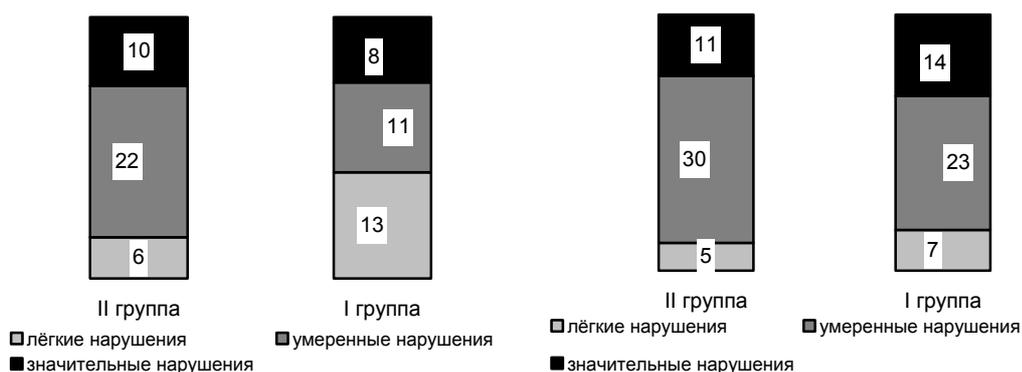
$p=0,0426$

$p>0,1$

Состояние КФ в целом:

после лечения

до лечения



$p=0,0196$

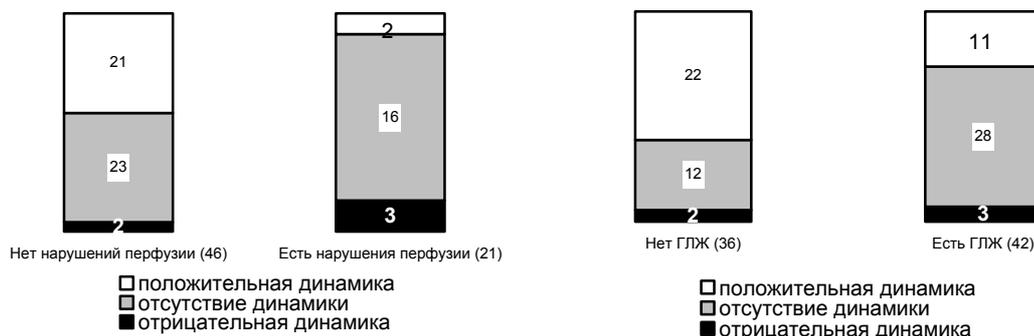
$p>0,1$

Таким образом, стабильность поддержания целевого АД в течение длительного времени оказывает существенное положительное влияние на состояние КФ.

Факторы, влияющие на динамику состояния КФ на фоне АГТ

Выявлена взаимосвязь состояния КФ с состоянием перфузии головного мозга и с наличием ГЛЖ на фоне АГТ.

**Динамика нарушений памяти в зависимости от:
состояния перфузии головного мозга** **гипертрофии
левого желудочка**



$p=0,0053$

$p=0,0065$

Отмечено, что больные с гипоперфузией головного мозга и с гипертрофией левого желудочка хуже реагируют на АГТ, положительная динамика памяти у них выражена меньше. Таким образом, проведённое исследование подтверждает влияние состояния перфузии головного мозга на динамику КФ у больных с начальной стадией ХЦВП, не переносивших инсульты и ТИА и с умеренными нарушениями КФ.

ВЫВОДЫ

1. У всех пациентов старше 50 лет с начальными клиническими проявлениями хронической цереброваскулярной патологии при артериальной гипертензии I – II степени выявляются нарушения таких когнитивных функций, как память, внимание, темп психической деятельности, свидетельствующие об изменении функции головного мозга.
2. Выраженность нарушений когнитивных функций при артериальной гипертензии I – II степени в большей степени зависит от характеристик течения артериальной гипертензии (лабильное течение, гипертонические кризы, повышенная вариабельность и показатели утренней динамики артериального давления), чем от величины клинического артериального давления.
3. Нарушение когнитивных функций более выражено у пациентов, перенёсших тяжёлые гипертонические кризы, при сочетании артериальной гипертензии с признаками атеросклероза брахиоцефальных, периферических и коронарных (ИБС) артерий, а также при наличии множественных мелкоочаговых изменений ткани мозга, расширения желудочков мозга и лейкоареоза.

4. Проведение антигипертензивной терапии и использованием современных антигипертензивных препаратов (ингибиторов АПФ, антагонистов кальция) приводит к достоверному снижению артериального давления и улучшению состояния когнитивных функций, в первую очередь функции памяти.
5. Факторами, ограничивающими улучшение когнитивных функций на фоне антигипертензивной терапии, являются: гипертрофия левого желудочка; наличие зон гипоперфузии мозга; нестабильное поддержание целевого артериального давления.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- 1) Больным с АГ старше 50 лет с начальными проявлениями цереброваскулярной патологии, особенно с лабильным течением и гипертоническими кризами в анамнезе необходимо проведение простейшего нейропсихологического исследования состояния когнитивных функций, особенно функции памяти (проба Лурии).
- 2) Больным с лабильным течением АГ, частыми гипертоническими кризами, изменением суточного ритма АД показано проведение суточного мониторирования артериального давления, ежедневного самоконтроля АД с ведением дневника измерений и подбор терапии с учётом особенностей течения АГ.
- 3) При выявлении когнитивных нарушений с использованием простых нейропсихологических тестов рекомендуется проведение комплексного нейропсихологического исследования.
- 4) Для улучшения состояния когнитивных функций при проведении антигипертензивной терапии необходимо стабильное достижение целевого уровня артериального давления – менее 140/90 мм.рт.ст.

СПИСОК ПЕЧАТНЫХ РАБОТ

1. **Значение показателей variability ритма сердца при цереброваскулярной патологии и других заболеваниях нервной системы. // Клиническая неврология. – 2007 г. – № 4 – с. 37 – 42.**
2. **Особенности мозгового кровообращения при ишемических нарушениях по данным современных методов исследования. // Практическая неврология и нейрореабилитация. – 2008 г. – №1 – с. 41 – 45. (Соавт. Л.С. Манвелов)**
3. **Лёгкие и умеренные нарушения когнитивных функций при хронических сосудистых заболеваниях головного мозга. Практическая неврология и нейрореабилитация. – 2008 г. – № 3 – с. 42 – 46. (Соавт. Л.С. Манвелов)**
4. **Влияние антигипертензивной терапии на клиническое состояние и качество жизни больных с начальными проявлениями гипертонической энцефалопатии. // Терапевтический архив – 2010 г. – Том 82. – № 12 – стр. 10 – 15. (Соавт. Ю.Я. Варакин, Е.В. Ощепкова, Г.В. Горностаева, А.Г. Аминтаева, А.В. Кравченко, М.Е. Прокопович, Л.С. Манвелов, З.А. Суслина.)**
5. **Взаимосвязь гипертрофии левого желудочка с хронической цереброваскулярной патологией при артериальной гипертонии. // Клин. мед. – 2010, Прил. Артериальная гипертония: спорные и нерешённые вопросы. – стр. 15 – 16. (Соавт. Варакин Ю.Я., Ощепкова Е.В., Горностаева Г.В.)**
6. **Лёгкие и умеренные изменения когнитивных функций при хронических сосудистых заболеваниях головного мозга. // Врач. – 2008 г. – №6, – с. 34 – 37 (Соавт. Л.С. Манвелов)**
7. **Лечение больных с лёгкими и умеренными расстройствами сосудистого генеза. // Врач. – 2008 г. – № 7 – с. 70 – 73. (Соавт. Л.С. Манвелов)**
8. **Клиника и диагностика когнитивных расстройств у больных с хроническими сосудистыми заболеваниями головного мозга. // Атмосфера. Нервные болезни. – 2008 г. – №3 – с 32 – 36 (Соавт. Л.С. Манвелов)**

9. Динамика структуры нарушений когнитивных функций после проведения антигипертензивной терапии у больных с артериальной гипертонией. // Сборник трудов I национального конгресса «Кардионеврология» под ред. М.А. Пирадова, А.В. Фоякина. Москва. 1-2 декабря 2008 г. – с. 300. (Соавт. Ю.В. Родионова, Г.В. Горностаева, Ю.Я. Варакин, Е.В. Ощепкова.)
10. Assessment of cognitive disorders and basic characteristics of arterial hypertension in non-complicated patients // Poster presentation 4. 158// Journal of Hypertension Vol. 28, e-Supplement A, June 2010, e94 – e95. (Joint authors: Y. Varakin, E. Ozchepkova, G. Gornostaeva, A. Amintayeva, A. Fonyakin, N. Lasareva)
11. Disorder of brain perfusion in non-complicated arterial hypertensive patients impacts negatively on recovery of memory under antihypertensive treatment // Poster presentation 37.250// Journal of Hypertension Vol. 29, e-Supplement A, June 2011, e503 – e504. (Joint authors: Y. Varakin, E. Oschepkova, G. Gornostaeva, M. Prokopovich, A. Fonyakin, N. Lazareva).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АГ – артериальная гипертония
АГТ – антигипертензивная терапия
АД – артериальное давление
АПФ – ангиотензин-превращающий фермент
ВРС – вариабельность ритма сердца
ВУП – величина утреннего подъёма
Гиперт. – гипертонический
ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка
ДАД – диастолическое артериальное давление
ДЭП – дисциркуляторная энцефалопатия
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИВ – индекс времени
K_{30/15} – коэффициент 30/15
КН – когнитивные нарушения
КФ – когнитивные функции
МАГ – магистральные артерии головы
ортос. – ортостатическая проба
САД – систолическое артериальное давление
СМАД – суточное мониторирование артериального давления
Ср. – среднее значение
СУП – скорость утреннего подъёма
сут. – сутки
ТИА – транзиторная ишемическая атака
фон. – фоновая проба
ХЦВП – хроническая цереброваскулярная патология
ЦУ – целевой уровень
- HF – high frequency (высокая частота)
LF – low frequency (низкая частота)
TP – total power (общая мощность (спектра))
VLF – very low frequency (очень низкая частота)