

На правах рукописи

Николаенко Марина Владимировна

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

3.1.20. Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Ростов-на-Дону – 2024

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Дроботя Наталья Викторовна**

Официальные оппоненты:

Елисеева Людмила Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой факультетской терапии

Евсеева Мария Евгеньевна, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой факультетской терапии

Ведущая организация:

федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «___» _____ 2024 года в _____ на заседании объединенного диссертационного совета 99.2.078.02, созданного на базе ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России по адресу: 390026 г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (390026, г. Рязань, ул. Шевченко, д. 34) и на сайте www.rzgmu.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2024 г.

Ученый секретарь
объединенного диссертационного совета,
доктор медицинских наук, доцент

Н.Д. Мжаванадзе

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

По данным Всемирной организации здравоохранения, около 1 млрд. человек в мире страдают артериальной гипертонией (АГ). АГ является ведущей причиной преждевременной смерти [Кобалава Ж.Д. с соавт., 2018; Muller D. C. et al., 2016], вследствие таких грозных осложнений как инсульт, хроническая сердечная недостаточность, внезапная смерть. Длительно существующее повышенное АД приводит к структурным и функциональным изменениям в основных органах-мишенях, при этом головной мозг наряду с сердечной мышцей поражается одним из первых [Акарачкова Е. С. с соавт., 2019]. В то же время объективная оценка поражения головного мозга при АГ сопряжена с определенными трудностями: в силу сложности структурной организации и специфики функционирования возникающие на ранних этапах изменения в головном мозге в виде когнитивных нарушений (КН) при отсутствии морфологического субстрата сложно оценить качественно и количественно [Williams B. al., 2018].

В настоящее время в рутинной клинической практике одним из основных методов диагностики КН являются скрининговые методы нейropsychологического тестирования, которые, с одной стороны, не лишены субъективности, а с другой – не всегда позволяют выявить КН на стадии додементных проявлений. Во-вторых, объективизация КН может быть осуществлена с помощью методов нейровизуализации, однако их широкое применение затруднено в связи с ограниченной доступностью соответствующей аппаратуры.

Что касается использования традиционной электроэнцефалографии (ЭЭГ), то на сегодняшний день принято проводить 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. Новые (математические) подходы к анализу ЭЭГ способны лечь в основу объективизации диагностики КН при АГ.

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. В то же время остается 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.

Таким образом, 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 [Чуканова Е. И. с соавт., 2019; Пизова Н. В., 2020].

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-показателей 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.

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.

Внедрение результатов в практику и учебный процесс

Основные результаты исследования внедрены в диагностическую работу отделения функциональной диагностики ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России и в клиническую практику отделения функциональной диагностики ООО «Медицинский центр НЕЙРОДОН», а также учебную работу кафедры кардиологии, ревматологии и функциональной диагностики ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России.

Степень достоверности и апробация результатов

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

Основные результаты работы доложены и обсуждены на: Конгресс «Кардиостим» (Санкт-Петербург, 2020), X Юбилейный международный форум кардиологов и терапевтов (Москва, 2021), XII Международный форум кардиологов и терапевтов (Москва, 2023), Всероссийский форум врачей общей практики семейных врачей. Симпозиум «Профилактика и лечение заболеваний сердечно-сосудистой системы в общей врачебной практике» (Москва, 2023).

Личный вклад автора

Вклад автора состоит в непосредственном участии во всех этапах исследования: от постановки целей и задач до обсуждения результатов в научных публикациях. Автор исследования самостоятельно выполнил сбор всех материалов, осуществлял оценку результатов исследования, сформировал базу данных и проводил дальнейший анализ полученных данных. Автором 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.

Объем и структура диссертации

Диссертация 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 изложена на 193 страницах текста, иллюстрирована 19 таблицами, 47 рисунками и 1 схемой.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследование было выполнено на базе кафедры кардиологии, ревматологии и функциональной диагностики, клинических отделений Ростовского государственного медицинского университета, а также Медицинского центра «НЕЙРОДОН». В исследовании приняло участие 192 человека. Среди обследованных было 83 (43%) мужчины и 109 (57%) женщин.

Критериями включения в основные группы являлись: подтвержденный диагноз АГ длительностью не менее 5 лет; адекватно подобранная 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; наличие наследственной отягощенности болезнью Альцгеймера; выявленные признаки иных психических расстройств; наличие в анамнезе инфаркта миокарда, ОНМК и ТЭЛА; наличие сопутствующих заболеваний (онкологии, болезней крови).

Больным АГ, включенным в исследование, был выставлен диагноз: гипертоническая болезнь II стадии, 2-3 степени АГ, риск высокий.

В контрольную группу были включены лица, сопоставимые по возрасту и полу с больными АГ, с отсутствием в анамнезе АГ и других сердечно-сосудистых заболеваний, а также неврологических нарушений.

Исследование проводили в два этапа. На 1-м этапе сформировали группу пациентов с установленным диагнозом АГ (148 человек); контрольную группу составили 44 человека. Все больные АГ получали стандартную антигипертензивную терапию, которая позволяла обеспечить достижение целевых значений АД. В соответствии с клиническими рекомендациями «Артериальная гипертензия у взрослых» (2020) антигипертензивная терапия была представлена преимущественно комбинациями 2-х антигипертензивных препаратов (чаще фиксированными). После проведения тестирования и консультации невролога больные АГ были разделены на две основных группы, 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 пациентам с АГ проводили стандартный объем клинико-инструментального обследования: измерение АД стандартным способом по методу Короткова; электрокардиографическое обследование в 12-ти общепринятых отведениях; суточное мониторирование АД, эхокардиографию.

Оценка когнитивных функций была проведена по Монреальской шкале когнитивной оценки (MoCa-тест) (норма от 26-30 баллов).

Представителям всех групп исходно проводили ЭЭГ – исследование, используя качественные и количественные подходы к анализу ЭЭГ. Затем было

проведено межгрупповое сопоставление результатов с целью установления количественных показателей ЭЭГ, характерных для нормы и выявления возможных различий между группами больных и группой контроля.

При качественном визуальном анализе ЭЭГ во 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; реакцию на функциональные пробы – с открытием – закрытием глаз, фотостимуляцией и гипервентиляцией.

При количественном анализе ЭЭГ в нашей работе был сделан акцент на исследование спектра мощности (мощностной спектр ЭЭГ) или спектральный анализ ЭЭГ, опирающийся на преобразование Фурье. В работе также оценивался среднечастотный показатель основного альфа-ритма и его амплитуда, мощность суммарной биоэлектрической активности в различных областях. Таким образом, основой количественного (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; 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.

На 2-м этапе исследования 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, сопоставимые по возрасту, полу, факторам риска и получаемой антигипертензивной 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. Данные препараты были назначены неврологом, поскольку они обеспечивают улучшение когнитивных функций. Через 3 мес. лечения оценивали эффективность различных режимов церебропротективной терапии на основании динамики качественных и количественных ЭЭГ-показателей, данных тестирования и субъективного состояния больных.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы управления электронными таблицами Microsoft Excel из пакета программ Microsoft Office XP и Statistica 10 (StatSoft Inc., США).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общая характеристика представителей 3-х групп, включенных в исследование, приведена в Таблице 1.

Таблица 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, %	5%	47%	51%
Дислипидемия, %	22%	55%	51%
Курение, %	13%	26%	22%
Нарушенная толерантность к глюкозе, %	2%	28%	32%

При сравнении результатов клинического обследования, полученных у пациентов 1-й и 2-й групп с диагнозом АГ, с лицами контрольной группы были выявлены следующие особенности: пациенты 2-й группы предъявляли жалобы, указывающие на наличие КН додементного характера, а именно, 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 когнитивных функций по МоСа-тесту средний балл у лиц 1-й группы был в референтных границах нормы и составил $27 \pm 2,2$ 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 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 «деорганизованный 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 (табл. 2). Различия в показателях между 1-й и 2-й группами больных АГ были 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% соответственно.

Таблица 2 – 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
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*
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*
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*
Средний показатель относительной мощности тета+дельта ритма в отведениях F3 и F4 к основной ритмике, %	14±1,2	39±1,3	60±5, 1	p _{1К} =0,01* p _{2К} =0,0001* p ₁₂ =0,001*
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 значимость при сравнении между 2 группой и контрольной, p₁₂ – уровень значимости при сравнении 1 и 2 групп.

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 (Патент на изобретение №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», авторы: № 2021126327: заявл. 06.09.2021: опубл. 01.08.2022/ Николаенко М.В, Кижеватова Е.А., Дроботя Н.В. – 10 с.).

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.

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 спектрального анализа позволил установить те объективные корреляты, которые были характерными именно для больных АГ с КН. Диагностически значимыми с позиций объективизации КН по результатам настоящего исследования 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 (О1 и О2) и передних (F3 и F4) отведениях; значения относительных значений мощности по основному альфа-ритму в задних (О1 О2) отведениях к общей суммарной мощности в данных отделах. Их изменения по сравнению с контрольной группой были зарегистрированы нами в разной степени выраженности как у больных АГ без КН, так и у больных АГ с КН, однако степень изменений данных показателей в сравнительном аспекте была достоверно выше у больных АГ с КН.

Было установлено, что наиболее информативным количественным параметром для ЭЭГ-диагностики КН 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%.

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 может позволить 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. Пациентам 1-й подгруппы был назначен препарат преимущественно вазоактивного действия (винпоцетин 10 мг по 1 таблетке 3 раза в день); 2-й подгруппы – препарат с нейротропным эффектом (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. 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 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. Результаты динамики количественных показателей представлены в Таблицах 3 – 5.

Таблица 3 – 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*
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
	p до/после	0,02*	0,003*	0,18	0,09

Продолжение Таблицы 3					
3 подгруп па (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
	p 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 (p)		0,001*	0,001*	0,001*	0,001*
Контроль/ 2-я подгруппа до (p)		0,003*	0,002*	0,01*	0,001*
Контроль/3-я подгруппа до (p)		0,001*	0,002*	0,001*	0,001*
Контроль/1-я подгруппа после(p)		0,78	0,85	0,83	0,01*
Контроль/ 2-я подгруппа после(p)		0,82	0,87	0,82	0,02*
Контроль/3-я подгруппа после(p)		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 $p \leq 0,05$

Таблица 4 – 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			
		Относитель- ное значение мощности O1	Относитель- ное значение мощности O2	Относитель- ное значение мощности F3	Относитель- ное значение мощности F4
1-я подгруп па (n=33)	До	82,3±3,1	76,6±2,8	66,8±5,2	56,1±6,9
	После	90,7±4,1	88,2±5,1	89,3±6,4	87,6±7,8
	p до/пос ле	0,001*	0,001*	0,001*	0,007*
2-я подгруп па (n=33)	До	70,9±3,7	69,3 ±3,2	46,6±3,9	42,3 ±3,5
	После	78,3±2,5	78,1±4,3	54,7±4,3	55,8±5,3
	p до/пос ле	0,02*	0,001*	0,08	0,07

Продолжение Таблицы 4					
3-я подгруппа (n=33)	До	34,8±3,2	39,6±6,3	38,1±13,2	41,2±9,2
	После	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		0,01*	0,01*	0,01*	0,01*
Контроль/2-я подгруппа до		0,01*	0,01*	0,01*	0,01*
Контроль/3-я подгруппа до		0,01*	0,01*	0,01*	0,01*
Контроль/1-я подгруппа после		0,76	0,83	0,91	0,87
Контроль/ 2-я подгруппа после		0,03*	0,01*	0,01*	0,01*
Контроль/3-я подгруппа после		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 $p \leq 0,05$

Таблица 5 – 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	13,7±3,4	10,6±2,8	12,5±4,2	17,1±3,4
	После	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	13,3±2,1	13,1±1,8	15,3±2,3	15,8±2,5
	После	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

Продолжение Таблицы 5					
3-я подгруппа (n=33)	До	10,1±1,7	12,6±4,3	19,2±4,1	17,2±4,9
	После	5,9±1,8	3,7±2,4	8,7±2,08	7,5±3,9
	p 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		0,01*	0,01*	0,01*	0,01*
Контроль/ 2-я подгруппа до		0,001*	0,02*	0,01*	0,01*
Контроль/3-я подгруппа до		0,01*	0,01*	0,01	0,01*
Контроль/1-я подгруппа после		0,01*	0,01*	0,06	0,04*
Контроль/ 2-я подгруппа после		0,02*	0,01*	0,01*	0,01*
Контроль/3-я подгруппа после		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 $p \leq 0,05$

Проведенный статистический анализ значимости различий количественных характеристик ЭЭГ до и после лечения показал, что их положительная динамика регистрируется во всех подгруппах больных. Она проявляется повышением частоты и мощности по основному альфа-ритму, повышением суммарной мощности биоэлектрической активности, преимущественно в задних отведениях, и четким снижением мощности в диапазоне медленных ритмов тета-дельта-диапазона в передних отведениях. Положительная динамика данных показателей была наиболее выражена во 2-й и 3-й подгруппах больных.

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. Рисунок 1 представляет собой пример появления характерного для нормы регулярного по частоте альфа-ритма в подгруппах больных АГ с КН

после 3 мес. применения дополнительной церебропротективной терапии.

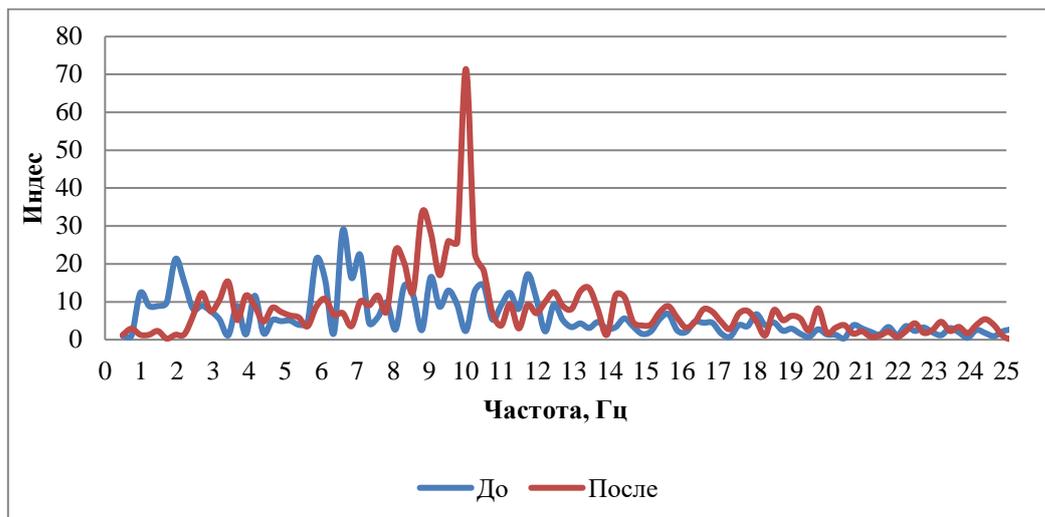


Рисунок 1 – Появление альфа-пика на спектре суммарной мощности у больных АГ с КН на фоне дополнительной церебропротективной терапии

Описанные выше положительные изменения параметров ЭЭГ через 3 мес. дополнительной церебропротективной терапии сопровождались уменьшением субъективных когнитивных жалоб пациентов, а также объективным увеличением количества баллов по МоСа-тесту.

Таким образом, из всего спектра изученных показателей нами определены наиболее информативные характеристики ЭЭГ, которые могут быть использованы в рутинной клинической практике для оценки эффективности коррекции когнитивных расстройств у больных АГ: это среднечастотный показатель и относительное значение мощности основного альфа-ритма в затылочных отведениях, а также суммарная биоэлектрическая активность головного мозга. Если частота и относительное значение мощности альфа-ритма или суммарная биоэлектрическая активность возрастают, то подобные изменения могут свидетельствовать об 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 (спектральный анализ ЭЭГ).

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 дополнительной церебропротективной терапии и выборе ее оптимальных режимов.

ВЫВОДЫ

1. ЭЭГ лиц контрольной группы характеризовалась регулярностью основного ритма, наличием зональных различий, наличием альфа-пика на кривой суммарного спектра ЭЭГ, отсутствием билатерально синхронных вспышек, небольшой представленностью медленно-волновых 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 медленно-волновых ритмов. Основные оцениваемые количественные показатели 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 качественные 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 медленно-волновой 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. С позиций объективизации КН диагностически значимыми 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 медленно-волновых 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. 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 Южного Федерального Университета. Технические науки. – 2019. – № 8. – С. 54-66.
2. Николаенко, М.В. Применение ЭЭГ для выявления когнитивных нарушений на ранней стадии у больных артериальной гипертензией / **М.В. Николаенко**, Е.А. Кижеватова, Н.В. Дроботя // Вестник аритмологии. Сборник тезисов XIV Международного конгресса «Кардиостим», Санкт-Петербург, 27-29 февраля 2020 г. – Санкт-Петербург: НИИ кардиологии им. В.А. Алмазова Росздрава, 2020. – С. 69.
3. 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.
4. 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, В.В. Калтыкова, О.В. Беляев // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2022. – Т. 19, № 1. – С. 84.
5. Николаенко, М.В. Оценка эффективности церебропротективной терапии у больных артериальной гипертензией с когнитивными нарушениями / **М.В. Николаенко**, Н.В. Дроботя, Е.А. Кижеватова, В.В. Калтыкова // Сборник научных трудов XII Международного форума кардиологов и терапевтов, 21-23 марта 2023 г., Москва. – Москва: Кардиопрогресс, 2023. – С. 26.
6. 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».

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 – блокатор ренин-ангиотензин-альдостероновой системы
РКИ – рандомизированные клинические исследования
 α -ритм – альфа-ритм
 α -активность – альфа-активность
 β -ритм – бета-ритм
 β -активность – бета-активность
 θ -ритм – тета-ритм
 θ -активность – тета-активность
 δ -ритм – дельта-ритм
 δ -активность – дельта-активность