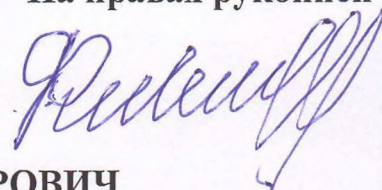


**ГОУ «ТАДЖИКСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АБУАЛИ ИБНИ СИНО»**

УДК 616.12-008.311.1; 616.831-005

На правах рукописи



АБДУЛЛОЕВ ФИРДАВС НАЗИРОВИЧ

**СОСУДИСТЫЕ НАРУШЕНИЯ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ У
БОЛЬНЫХ РЕЗИСТЕНТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ:
РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ, РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА**

Диссертация

**на соискание учёной степени кандидата медицинских наук
по специальностям**

3.1.4. Внутренние болезни и

3.1.11. Неврология

**Научный руководитель, доктор
медицинских наук, профессор
Шарипова Х.Ё.**

Душанбе -2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ, УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	6
ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ	10
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	16
1.1. Риск развития резистентности к лечению и прогнозируемая его распространённость у больных гипертонической болезнью	16
1.2. Цереброваскулярные заболевания у больных гипертонической болезнью: распространённость, особенности классификации	21
1.3. Хроническая ишемия головного мозга у больных гипертонической болезнью (дефиниция форм, диагностика)	28
1.4. Когнитивные нарушения у больных цереброваскулярными заболеваниями, прогностическая и медико-социальная значимость	30
ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	39
2.1. Дизайн исследования и характеристика пациентов	39
2.2. Клинико-гемодинамические методы исследования	44
2.3. Методы нейропсихологического исследования	45
2.4. Методы лучевой диагностики и нейровизуализации	48
2.5. Методы статистического анализа результатов исследования	49
ГЛАВА 3. РИСК РЕЗИСТЕНТНОСТИ К АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ И ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНАЯ ПАТОЛОГИЯ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ (ПЕРВЫЙ ЭТАП)	51
3.1. Особенности течения артериальной гипертонии и 5-летний риск развития резистентности к лечению у включённых пациентов	51
3.2. Структура перенесённых острых нарушений мозгового кровообращения у больных гипертонической болезнью	59
3.3. Распространённость гипертонической энцефалопатии и особенности церебральной гемодинамики у обследованных пациентов	65

3.4. Половые и возрастные особенности клинико-гемодинамического фона гипертонической энцефалопатии.....	72
3.5. Ассоциация перенесённого острого нарушения мозгового кровообращения и прогнозируемого риска терапевтической резистентности с гипертонической энцефалопатией	80
ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА И НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННОЙ КАРТИНЫ ПРИ ГИПЕРТОНической ЭНЦЕФАЛОПАТИИ НА ФОНЕ РЕЗИСТЕНТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ: ВТОРОЙ ЭТАП ИССЛЕДОВАНИЯ	89
4.1. Клинико-неврологическая характеристика пациентов с гипертонической энцефалопатией и резистентной артериальной гипертонией	89
4.2. Характеристика нейропсихологических нарушений у пациентов с гипертонической энцефалопатией при резистентном течении артериальной гипертонии	95
4.3. Результаты нейровизуализационных исследований у больных гипертонической энцефалопатией на фоне резистентности к лечению	105
ГЛАВА 5. ОБЗОР РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	115
Выводы	136
Рекомендации по практическому использованию результатов исследования	138
Список литературы.....	140
Публикации по теме диссертации	153

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ, УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ	артериальная гипертензия
АГТ	антигипертензивная терапия
АД	артериальное давление
БТЛД	батарея тестов лобной дисфункции
ГБ	гипертоническая болезнь
ГЛЖ	гипертрофия левого желудочка
ГЭ	гипертоническая энцефалопатия
ДАД	диастолическое артериальное давление
ДДЛЖ	диастолическая дисфункция левого желудочка
ДЭ	дисциркуляторная энцефалопатия
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИИ	ишемический инсульт
ИК	индекс коморбидности
ИМ	инфаркт миокарда
ИМТ	индекс массы тела
ИЭП	индекс эффективности подсказок
КАГ	контролируемая артериальная гипертензия
КВЗ	кардиоваскулярные заболевания
КН	когнитивные нарушения
КР	когнитивные расстройства
КРШОД	клиническая рейтинговая шкала оценки деменции (или CDR)
КШОПС	краткая шкала оценки психического состояния (или MMSE)
ЛИ	лакунарные инфаркты
НКАГ	неконтролируемая артериальная гипертензия
НПП	нейропсихологический профиль
ОЛИ	объём лакунарных инфарктов
ОНМК	острое нарушение мозгового кровообращения
ПОМ	поражение органов мишеней
РАГ	резистентная артериальная гипертензия

РРР риск развития резистентности
САД систолическое артериальное давление
СКС стандартизованный коэффициент смертности
ССЗ сердечно-сосудистые заболевания
ТИА транзиторная ишемическая атака
ТИМ толщина интима-медиа (брахиоцефальных артерий)
ТМТ Trail Making Test (тест оценки визуального восприятия и слежения
ТРЧ тест рисования часов
ФВ фракция выброса левого желудочка
ФК функциональный класс
ФК ХСН функциональный класс хронической сердечной недостаточности
ХНМК хроническая недостаточность мозгового кровообращения
ЦВБ цереброваскулярные болезни
ЦВЗ цереброваскулярные заболевания
FCSRT тест свободного и селективного распознавания (16 слов)
MoCA Монреальская шкала оценки когнитивных расстройств

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Цереброваскулярные болезни (ЦВБ) сохраняют ведущее медико-социальное значение вследствие высокой смертности, инвалидизации и частого перехода острых сосудистых событий в хронические формы поражения головного мозга. По данным Самородской И.В. и соавт.: «Показатели заболеваемости и смертности населения служат основанием для планирования и оценки качества оказания медицинской помощи населению» [40, с. 15]. Наряду с инсультом, особое значение имеют хронические формы цереброваскулярной патологии. Как отмечает Парфенов В.А.: «Хроническая ишемия головного мозга - один из распространённых диагнозов в отечественной неврологии» [39, с. 11]. «В последние годы достигнуты значительные успехи в понимании процессов регуляции мозгового кровообращения и их нарушений при артериальной гипертензии (АГ) и атеросклерозе» [48, с. 13].

По данным Calhoun D.A. и соавт.: «Резистентная гипертензия определяется как артериальное давление, которое остаётся выше целевого уровня, несмотря на одновременное применение трёх антигипертензивных препаратов различных классов. Пациенты, у которых артериальное давление контролируется при применении четырёх препаратов, должны рассматриваться как имеющие контролируемую резистентную гипертензию» [114, с. 1403]. Kumar N. и соавт. указывают: «Пациенты с резистентной гипертензией должны обследоваться на предмет вторичных причин гипертензии, поскольку их выявление и лечение могут улучшить контроль артериального давления» [101, с. 140]. В исследовании Чазовой И.Е. и соавт. установлено: «Резистентная и неконтролируемая артериальная гипертензия в Российской Федерации характеризуется очень высоким риском осложнений и у 10,7 % является вторичной» [65, с. 41].

Persell S.D. указывает: «Среди взрослых жителей США с гипертензией 8,9% соответствовали критериям резистентной гипертензии; это составляло 12,8% среди получавших антигипертензивные препараты» [108, с. 1076]. В

крупной системе интегрированной медицинской помощи Sim J.J. и соавт. получили сходные данные: «Из 470 386 пациентов с гипертензией 60 327 (12,8%) были идентифицированы как имеющие резистентное заболевание» [79, с. 1099].

Когнитивные нарушения при цереброваскулярных заболеваниях следует рассматривать не как вторичный или факультативный симптом, а как один из центральных клинических синдромов, определяющих качество жизни, прогноз и потребность пациента в длительном наблюдении. Как отмечает Захаров В.В.: «Наличие когнитивных нарушений крайне негативно влияет на качество жизни пациента и его ближайших родственников, затрудняет лечение сопутствующих заболеваний и проведение реабилитационных мероприятий. К когнитивным расстройствам относится снижение по сравнению с преморбидным уровнем одной или нескольких высших мозговых функций, обеспечивающих процессы восприятия, сохранения, преобразования и передачи информации» [16, с. 22]. «У больных дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭП)¹ повышен риск развития инсульта, однако ошибочно считать ДЭП прединсультной фазой развития цереброваскулярной патологии, а инсульт считать признаком тяжёлой ДЭП» [1, с. 13].

Рост частоты цереброваскулярных болезней (ЦВБ) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) необходимо рассматривать в тесной связи с двумя взаимодополняющими проблемами: недостаточным контролем артериального давления и ранним формированием сосудистых когнитивных нарушений. Чазова И.Е. и соавт. подчёркивают: «Несмотря на существующие в настоящее время возможности применения различных классов антигипертензивных препаратов, эффективно снижающих артериальное давление и существенно улучшающих долгосрочный прогноз пациентов, проблема резистентной и неконтролируемой артериальной гипертензии не утратила своего значения» [57, с. 8]. В этом отношении своевременное

¹ В данном исследовании термин «гипертоническая энцефалопатия» выносится как равнозначный термину «дисциркуляторная энцефалопатия» (авт.).

выявление риска развития резистентности к антигипертензивной терапии имеет не только кардиологическое, но и ангионеврологическое значение.

В работе Чазовой И.Е. и соавт. указано: «Понятие “резистентная артериальная гипертензия” чётко определено и включает все случаи АГ, при котором снижения АД не удаётся добиться при применении комбинации из трёх АГП, обязательно включающей диуретик» [57, с. 8]. Захаров В.В. и Вахнина Н.В. указывают: «К сосудистым когнитивным нарушениям относятся нарушения высших мозговых функций (память, праксис, гнозис, речь, управляющие функции) вследствие острых нарушений мозгового кровообращения и/или хронической недостаточности кровоснабжения головного мозга» [18, с. 14]. Полученные в литературе данные свидетельствуют, что «когнитивные нарушения описанного выше характера у пациентов с артериальной гипертонией, другим сосудистым заболеванием позволяют говорить о диагнозе дисциркуляторной энцефалопатии» [18, с. 16].

Степень научной разработанности изучаемой проблемы. Имеющиеся единичные сообщения по изучению взаимосвязи резистентной артериальной гипертонии (РАГ) и нарушений мозгового кровообращения фрагментарны и не позволяют судить о причинно-следственных взаимоотношениях РРР к лечению и ЦВБ. Значимость РАГ в развитии ЦВБ в этих исследованиях остаётся не раскрытой [91, 98, 103, 120].

Учащение церебральных осложнений, способствующих развитию и прогрессированию КН, особенно у больных с высоким РРР к лечению или с развившейся РАГ, возможно, имеет более сложный механизм, нежели обычный гемодинамический эффект на фоне АГ.

Недостаточная изученность как распространённости ЦВБ в условиях Республики Таджикистан, так и вопросов объективизации КН на фоне ГБ с высоким РРР к лечению, диктуют необходимость всестороннего изучения взаимосвязи этих заболеваний и синдромов.

Связь исследования с программами (проектами), научной тематикой.

Диссертационная работа соответствует 3 пункту Постановления Правительства РТ от 26.09.2020 г., № 503 «О приоритетных направлениях научных и научно-технических исследований в Республике Таджикистан на 2021-2025 годы» и выполнена в рамках реализации национальной программы «Перспективы профилактики и контроля неинфекционных заболеваний и травматизма в Республике Таджикистан на 2013-2023 годы» (утверждена Постановлением Правительства РТ от 03.12.2012 г., № 676), а также инициативной темы кафедры пропедевтики внутренних болезней ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» «Ревматические и неревматические поражения сердца и сосудов: распространённость, половая избирательность, коморбидность, диагностика и лечение» (из протокола №7 от 08.04.2016г.).

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Цель исследования - изучить распространённость ЦВБ у пациентов с гипертонической болезнью во взаимосвязи со степенью 5-летнего риска развития резистентности к лечению и обосновать подходы к своевременному выявлению и объективной оценке сосудистых когнитивных нарушений у больных с резистентной артериальной гипертонией.

Задачи исследования:

1. Изучить распространённость высокого 5-летнего риска развития резистентности к лечению, частоту и клинико-гемодинамические особенности ЦВБ у больных ГБ в зависимости от степени РРР.

2. Оценить независимый и совокупный вклад клинико-анамнестических факторов в степень 5-летнего риска развития резистентности к лечению, выраженность ГЭ и категорию цереброваскулярных событий у больных ГБ.

3. Установить особенности нейропсихологического профиля (НПП) и нейровизуализационных изменений у больных ГБ с сосудистыми КН во взаимосвязи со степенью 5-летнего РРР к лечению у пациентов с КАГ и РАГ.

4. Определить диагностическую значимость комплексного учёта когнитивных, клинико-гемодинамических и нейровизуализационных показателей для своевременного выявления и объективной оценки преддементных сосудистых КН у пациентов с РАГ.

Объект исследования. Объектом исследования служили 1029 пациента в возрасте 40 лет и старше с ГБ, длительностью наблюдения невропатолога и кардиолога не менее 3 месяцев, приверженностью к лечению не ниже 3 баллов и навыками самоконтроля АД, госпитализированных в отделения неврологии, кардиологии и терапии (на первом этапе) и проспективное исследование и наблюдение 105 больных с АГ, в том числе, 75 - с проявлениями когнитивной недостаточности (на втором этапе).

Предмет исследования: Предметом исследования на первом этапе было изучение распространённости повышенного РРР к лечению и ЦВЗ у больных ГБ; на втором этапе - оценка клинико-гемодинамических особенностей

течения АГ, показателей НПП и нейровизуализации у больных ГЭ с разной выраженностью КН на фоне КАГ и РАГ.

Научная новизна исследования. В Республике Таджикистан впервые выполнено исследование, посвящённое оценке распространённости ЦВБ и определению факторов, ассоциированных с ОНМК у пациентов с АГ. Изучение проводилось с учётом частоты встречаемости и степени повышения 5-летнего РРР к лечению, что позволило рассмотреть цереброваскулярные осложнения в связи с прогнозируемой устойчивостью к проводимой терапии.

Впервые проведена оценка нейропсихологического профиля в сочетании с анализом структурных изменений головного мозга у пациентов с ГЭ на фоне РАГ; установлено, что высокий РРР к лечению сопровождается увеличением частоты нейропсихологических нарушений и усилением выраженности структурных изменений головного мозга. Показано, что при одинаковом количестве, объёме и расположении очагов ишемического поражения признаки атрофии головного мозга у мужчин более выражены, чем у женщин.

Выявлены сочетания нарушений нейродинамического, регуляторно-исполнительного и мнестического характера, вызывающие настороженность в отношении вероятности нейродегенеративного компонента у пациентов с РАГ.

Установлена взаимосвязь структурных изменений головного мозга и выраженности КН со степенью РРР к лечению и поражением органов-мишеней; выявлены дополнительные факторы риска и выделена группа пациентов с высоким риском развития и прогрессирования КН.

Теоретические и научно-практическая значимость исследования. Теоретическую и методологическую основу исследования составляет системный подход. Выявление факторов, способствующих прогрессирующему течению сосудистых КН и деменции у пациентов с РАГ, уточняет патогенетические особенности возникновения и течения КН на фоне повышенного РРР к лечению.

Методологические положения, выводы и рекомендации, представленные в диссертации, могут быть внедрены в учебный процесс высших медицинских учебных заведений, что определяет теоретическую значимость исследования.

Результаты исследования позволяют рекомендовать пациентам с АГ оценку степени РРР к лечению и скрининг для выявления КН - как методы профилактики деменции и прогрессирования когнитивных нарушений.

Обоснована целесообразность определения дополнительных факторов - контролируемости АД на фоне терапии, коморбидности и выраженности атеросклероза брахиоцефальных артерий, - уточняющих степень риска цереброваскулярных осложнений и оптимизирующих ведение пациентов с ГБ.

Выделение группы пациентов с характерной преддементной КН, позволяет конкретизировать необходимость углублённого обследования, динамического наблюдения и своевременных лечебно-профилактических вмешательств.

Положения, выносимые на защиту.

1. Установлено, что высокий и очень высокий 5-летний РРР к лечению у ольных ГБ сопровождается увеличением частоты ОНМК преимущественно за счёт ишемического инсульта; дополнительными независимыми предикторами ОНМК являются выраженность ГЭ, перенесённый ИМ, развившаяся РАГ, мужской пол, ХСН, индекс коморбидности и возраст.

2. Впервые доказано, что РАГ характеризуется значительным учащением ГЭ, сосудистым ремоделированием с увеличением ТИМ, нарастанием структурных изменений головного мозга – числа лакунарных инфарктов, ширины III желудочка и степени церебральной атрофии; указанные изменения сочетаются со значимо выраженным дефицитом.

3. Выявлен характерный для пациентов с РАГ профиль когнитивных нарушений: лобно-подкорковая дисфункция с регуляторно-исполнительными расстройствами; отсутствие преобладания категориальной речевой беглости над литеральной, нарушение теста рисования часов и критические сочетания

показателей FCSRT-IR, - указывающие на вероятность нейродегенеративного компонента КН и необходимость углублённого обследования.

Степень достоверности результатов. Достоверность результатов, выводов и заключения обеспечивалось правильно выбранным направлением исследования с учётом предыдущих исследований в Республике Таджикистан, в странах зарубежья и СНГ; достаточным объёмом материала (ретроспективный анализ медицинской документации 1029 больных АГ с цереброваскулярными осложнениями, проспективным исследованием и наблюдением 105 больных с АГ, в том числе 75 - с КН); комплексностью исследования с применением современных, информативных методов исследования и новых, доступных технологий при оценке НПП и нейровизуализации, - позволяющих получить статистически достоверные результаты; теоретическим и практическим обобщением полученных результатов исследования.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности (с обзором и областью исследований). Диссертация выполнена в соответствии с паспортом Высшей аттестационной комиссии (ВАК) при Президенте РТ **по специальности 3.1.4 - Внутренние болезни**, соответствует подпунктам 3.2. Состояние внутренних органов в различных средовых условиях, в экстремальных и стрессовых обстоятельствах, при различных нагрузках, 3.5. Диагностика заболеваний внутренних органов от доклинических проявлений до терминального состояния с использованием клинических, лабораторных, биохимических, цитологических, генетических, патоморфологических, иммунологических, иммуногистохимических, цитогенетических, электрофизиологических, ультразвуковых, рентгенологических, эндоскопических, радиоизотопных и других методов исследования, а также с применением нагрузочных тестов (медикаментозных и немедикаментозных), 3.7. Расстройства функций внутренних органов, как у больного, так и у здорового взрослого человека; **по специальности 3.1.11. Неврология**, соответствует подпунктам 3.1. Эпидемиология различных заболеваний и

поражений центральной и периферической нервной системы и 3.3. Клинико-диагностические и другие критерии заболеваний и поражений центральной и периферической нервной системы.

Личный вклад соискателя. Анализ литературы по теме диссертационного исследования, формирование цели и задач, сбор и систематизация первичных клинических данных, стационарное обследование с динамическим наблюдением выполнены лично автором. Инструментальные методы исследования проведены в отделениях функциональной диагностики ГУ ГЦЗ №2 (г. Душанбе); оценка результатов инструментальных исследований осуществлялась совместно с врачами отделений функциональной диагностики. Статистическая обработка полученных данных, оформление обзора литературы, описание собственных исследований и заключений проведены лично автором.

Апробация и реализация результатов диссертации. Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на: годовых научно-практических конференциях ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино», Душанбе, 2014-2023 гг; на годовых конференциях молодых учёных ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино», 2014-2023 гг. (г. Душанбе); на II Международной конференции Евразийской Ассоциации терапевтов, 26-27 марта 2015(г. Алмата); на IV международном форуме кардиологов и терапевтов. Москва. 30 марта – 1 апреля 2015 г.; конгрессе кардиологов и терапевтов Азии Содружества СНГ, 2019 (г. Душанбе); заседании проблемной экспертной комиссии по терапевтическим дисциплинам ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино», Душанбе (2025).

Публикации по теме диссертации. По теме диссертации опубликовано 15 печатных работ, из них 4 в рецензируемых научных журналах ВАК при Президенте Республики Таджикистан.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 155 страницах компьютерного текста, состоит из введения, общей характеристики

работы, 5 основных глав, заключения, списка литературы. Работа содержит 21 таблицу, иллюстрирована 33 рисунками. Библиографический указатель включает 128 источника, из них русскоязычных – 66.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Риск развития резистентности к лечению и прогнозируемая его распространённость у больных гипертонической болезнью

Рост распространённости артериальной гипертензии (АГ) и сохраняющаяся недостаточность контроля артериального давления (АД) создают клиническую основу для увеличения числа пациентов с высоким риском развития резистентности к антигипертензивной терапии. В исследовании ЭССЕ-РФ Бойцов С.А. и соавт. указывают: «Несмотря на рост количества пациентов, принимающих АГП, более половины из них по данным ЭССЕ-РФ не достигают целевых значений АД, что имеет огромные последствия для общественного здоровья» [2, с. 10]. Такая ситуация особенно важна для клинической практики, поскольку неконтролируемая АГ не всегда отражает только недостаточный подбор терапии: у части больных она постепенно приобретает признаки истинной резистентности. В научном заявлении Американской ассоциации сердца Carey R.M. и соавт. резистентная АГ определяется следующим образом: «Резистентная гипертензия определяется как АД у пациента с гипертензией, которое остаётся выше целевого уровня, несмотря на одновременное применение трёх антигипертензивных препаратов разных классов. Перед постановкой диагноза резистентной гипертензии критически важно обеспечить точное измерение АД» [77, с. e54]. Авторы также указывают, что амбулаторное или домашнее измерение АД обычно необходимо для подтверждения истинной резистентной АГ [77, с. e54].

В рекомендациях АСС/АНА подчёркивается: «У взрослых с гипертензией скрининг первичного альдостеронизма рекомендуется при наличии любого из следующих сопутствующих состояний: резистентная гипертензия, гипокалиемия, случайно выявленное образование надпочечника, семейный анамнез ранней гипертензии или инсульта в молодом возрасте» [67, с. 36]. В руководстве АСС/АНА также указывается: «Обструктивное апноэ

сна: 25-50%; резистентная гипертензия; храп; беспокойный сон; остановки дыхания во время сна; дневная сонливость» [67, с. 30].

В документе Чазовой И.Е. и Жернаковой Ю.В. указано: «Помимо факторов, влияющих на прогноз, для оценки риска необходимо учитывать поражение органов-мишеней, наличие сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний, хронической болезни почек и сахарного диабета» [58, с. 10].

«Резистентная гипертензия определяется как артериальное давление, которое остаётся выше целевого уровня, несмотря на одновременное применение трёх антигипертензивных препаратов различных классов» [114, с. 1403].

По данным Calhoun D.A. и соавт.: «Резистентная гипертензия определяется как артериальное давление, которое остаётся выше целевого уровня, несмотря на одновременное применение трёх антигипертензивных препаратов различных классов. Пациенты, у которых артериальное давление контролируется при применении четырёх препаратов, должны рассматриваться как имеющие контролируемую резистентную гипертензию» [114, с. 1403]. Kumar N. и соавт. указывают: «Пациенты с резистентной гипертензией должны обследоваться на предмет вторичных причин гипертензии, поскольку их выявление и лечение могут улучшить контроль артериального давления» [101, с. 140].

Go A.S. и соавт. подчёркивают: «Примерно каждые 34 секунды у одного американца возникает коронарное событие, а примерно каждые 1 минуту 23 секунды один американец умирает от него. В среднем каждые 40 секунд у кого-либо в Соединённых Штатах возникает инсульт, и примерно каждые 4 минуты кто-либо умирает от инсульта» [90, с. e8]. В исследовании Cushman W.C. и соавт. сделан вывод: «Эти данные демонстрируют, что артериальное давление может быть контролировано у двух третей многоэтнической популяции пациентов с гипертензией в различных условиях практики» [94, с. 393].

Ettehad D. и соавт. подчёркивают: «Каждое снижение систолического артериального давления на 10 мм рт. ст. значимо уменьшало риск основных сердечно-сосудистых событий, ишемической болезни сердца, инсульта и сердечной недостаточности» [75, с. 957]. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration указывает: «Снижение артериального давления обеспечивает сходную относительную защиту на всех уровнях исходного сердечно-сосудистого риска, но постепенно больший абсолютный эффект у пациентов с более высоким риском» [76, с. 591].

В исследовании Чазовой И.Е. и соавт. установлено: «Резистентная и неконтролируемая артериальная гипертензия в Российской Федерации характеризуется очень высоким риском осложнений и у 10,7 % является вторичной» [65, с. 41]. Persell S.D. указывает: «Среди взрослых жителей США с гипертензией 8,9% соответствовали критериям резистентной гипертензии; это составляло 12,8% среди получавших антигипертензивные препараты» [108, с. 1076]. В крупной системе интегрированной медицинской помощи Sim J.J. и соавт. получили сходные данные: «Из 470 386 пациентов с гипертензией 60 327 (12,8%) были идентифицированы как имеющие резистентное заболевание» [79, с. 1099].

Бойцов С.А. и соавт. указывают: «Контроль АГ среди пациентов является важнейшей задачей диспансерного наблюдения на каждом терапевтическом участке, где в настоящее время наблюдаются не более половины лиц с АГ» [2, с. 10]. Tanner R.M. и соавт. показали, что: «Распространённость кажущейся резистентной гипертензии составляла 15,8%, 24,9% и 33,4% у участников с расчётной СКФ ≥ 60 , 45–59 и < 45 мл/мин на 1,73 м² соответственно» [110, с. 1583].

В анализе ALLHAT Muntner C. и соавт. указывают: «Участники с кажущейся резистентной гипертензией имели повышенный риск ишемической болезни сердца, комбинированных сердечно-сосудистых заболеваний, инсульта, сердечной недостаточности, терминальной почечной недостаточности и общей смертности» [124, с. 1016]. Gupta A.K. и соавт.

подчёркивают: «Исходное систолическое артериальное давление и выбор последующей антигипертензивной терапии были двумя наиболее важными детерминантами резистентной гипертензии в популяции ASCOT» [73, с. 2012].

Масштабное исследование ASCOT (n=19) представило значимые результаты в области оценки долгосрочной выживаемости пациентов с артериальной гипертензией при различных схемах антигипертензивной терапии. Примечательно, что предшествующий опыт применения антигипертензивных препаратов (даже в монотерапии) существенно повышал вероятность формирования резистентности к лечению в сравнении с пациентами, ранее не получавшими гипотензивную терапию. Углубленный анализ данных исследования ASCOT, проведенный в 2011 году, позволил детально изучить ключевые детерминанты развития РАГ, среди которых особое внимание уделялось исходным показателям артериального давления и специфике антигипертензивной терапии. Для комплексной оценки 5-летнего РРР к терапии разработана система, учитывающая многофакторный анализ клинико-демографических параметров: этническую принадлежность, гендерные характеристики, уровень образования, систолическое артериальное давление, индекс массы тела, гликемический профиль, наличие сахарного диабета и гипертрофии левого желудочка, количественные показатели потребления алкоголя, а также характер проводимой антигипертензивной и липидмодифицирующей терапии. Такой анализ позволил авторам разработать калькулятор оценки риска развития резистентности к антигипертензивной терапии, при использовании которого, при первом же обращении, можно выделить подгруппу больных, которым потребуется более строгий врачебный контроль [50, 157].

В Таджикистане проблема резистентности к антигипертензивной терапии изучалась преимущественно в отдельных клинических и ретроспективных исследованиях, что не позволяет считать её эпидемиологически исчерпанной. В литературе подчёркивается: «В Таджикистане, в 1995-2005 гг. проведены исследования, по результатам

которых впервые выделена рефрактерная (толерантная) форма изолированной систолической гипертонии (ИСАГ) у пожилых. Установлена значимость снижения чувствительности синокаротидных барорецепторов и демпфирующей способности синокаротидного барорефлекса в развитии рефрактерности к антигипертензивной терапии» [35, с. 54].

Современные данные подчёркивают значение альдостерон-зависимых механизмов при лекарственно-резистентной гипертонии. Narayan H. и Webb D.J. указывают: «Лекарственно-резистентная гипертония, определяемая как артериальное давление $\geq 140/90$ мм рт. ст. несмотря на применение как минимум трёх антигипертензивных препаратов, в идеале включая диуретик, остаётся значимой проблемой. В настоящее время имеется достаточно доказательств, чтобы рекомендовать блокаторы минералокортикоидных рецепторов, в частности спиронолактон, как препарат первого выбора для лечения этого состояния» [106, с. 1].

В исследовании Daugherty S.L. и соавт. показано: «Среди 205750 пациентов с впервые выявленной гипертонией у 1,9% развилась резистентная гипертония в течение медианы 1,5 года от начала лечения» [98, с. 1638]. Авторы подчёркивают: «После поправки на характеристики пациентов и клинические факторы резистентная гипертония была связана с более высоким риском сердечно-сосудистых событий» [98, с. 1640].

Современная стратегия лечения артериальной гипертонии (АГ) всё чаще ориентирована не на длительную пошаговую монотерапию, а на раннее достижение контроля артериального давления за счёт рациональных комбинаций препаратов. В рекомендациях ESC/ESH подчёркивается: «Для большинства пациентов с гипертонией рекомендуется начинать лечение с двух препаратов, предпочтительно в одной таблетке» [13, с. 171]. Gradman A.H. и соавт. указывают: «Комбинированная терапия обеспечивает более быстрое достижение целевого артериального давления, чем монотерапия, и может улучшать приверженность лечению при использовании фиксированных комбинаций» [81, с. 43]. De Groot V. и соавт. подчёркивают: «Коморбидность

может существенно влиять на прогноз, качество жизни, использование медицинской помощи и выбор лечения у пациентов с хроническими заболеваниями» [96, с. 221].

В Европейских рекомендациях по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний подчёркивается: «Артериальная гипертензия, дислипидемия, сахарный диабет, ожирение и курение нередко сочетаются между собой, многократно увеличивая общий сердечно-сосудистый риск» [83, с. 2318]. Авторы рекомендаций ESC/EAS указывают: «Снижение концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности сопровождается пропорциональным уменьшением риска крупных сердечно-сосудистых событий, включая инсульт» [84, с. 114]. Wardlaw J.M. и соавт. подчёркивают: «Болезнь мелких сосудов головного мозга является одной из ведущих причин инсульта, когнитивных нарушений, деменции, нарушений походки и депрессии у пожилых людей» [115, с. 822].

Таким образом, в РТ недостаточно изучена распространённость АГ с высоким РРР к антигипертензивной терапии, значимость снижения антигипертензивного ответа в повышении риска развития цереброваскулярных заболеваний и место резистентной артериальной гипертензии в структуре острых и хронических поражений головного мозга.

1.2. Цереброваскулярные заболевания у больных гипертонической болезнью: распространённость, особенности классификации

Цереброваскулярные заболевания представляют собой группу патологических состояний, в основе которых лежит острое или хроническое нарушение мозгового кровообращения, приводящее к структурному и функциональному повреждению ткани головного мозга. Парфёнов В.А. указывает: «Хроническая ишемия головного мозга развивается вследствие недостаточности кровоснабжения головного мозга, обусловленной поражением церебральных сосудов, и сопровождается прогрессирующим нарушением функций головного мозга» [39, с. 19]. Dirnagl U. и соавт.

подчёркивают: «Ишемия мозга инициирует сложный каскад патобиохимических процессов, включающих энергетическую недостаточность, эксайтотоксичность, воспалительную реакцию и программируемую гибель клеток» [92, с. 391]. Ло Е.Н. и соавт. отмечают: «Клеточная гибель после ишемического инсульта представляет собой динамический процесс, в котором взаимодействуют некроз, апоптоз, воспаление и нарушение функции сосудистой стенки» [104, с. 392].

Особенности мозгового кровообращения. В работе Чукановой Е.И. указано: «В многоцентровую клинико-эпидемиологическую программу КАЛИПСО вошло 4865 пациентов с ХЦВН из 42 городов России» [61, с. 38]. Связь сосудистого повреждения мозга с системными гемодинамическими нарушениями подтверждается данными о роли артериальной ригидности при цереброваскулярной патологии. Гераскина Л.А. и соавт. подчёркивают: «Артериальная ригидность является независимым фактором сердечно-сосудистого риска» [9, с. 4].

Калашникова Л.А. и соавт. подчёркивают: «Церебральная микроангиопатия (болезнь мелких сосудов) является причиной диффузных изменений вещества головного мозга (энцефалопатии), обозначаемых в отечественной литературе термином "дисциркуляторная энцефалопатия". Основной причиной церебральной микроангиопатии, приводящей к развитию энцефалопатии, является артериальная гипертензия; значительно реже её развитие обусловлено церебральной амилоидной ангиопатией и наследственной церебральной артериопатией с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией» [20, с. 90]. Moran С. и соавт. указывают: «Церебральную болезнь мелких сосудов невозможно непосредственно визуализировать прижизненно, поэтому её диагностика в значительной степени основывается на нейровизуализационных маркёрах, которые рассматриваются как суррогатные признаки заболевания» [105, с. 36].

Постоянство мозгового кровотока обеспечивается сложной системой ауторегуляции, благодаря которой головной мозг способен поддерживать

относительно стабильную перфузию при колебаниях системного артериального давления. Одним из основных физиологических механизмов такой адаптации является феномен Остроумова-Бейлиса. Paulson O.B. и соавт. подчёркивают: «Ауторегуляция мозгового кровотока представляет собой способность сосудов головного мозга поддерживать относительно постоянный уровень церебральной перфузии при изменении перфузионного давления» [107, с. 1617]. Авторы отмечают: «Повышение трансмурального давления вызывает сокращение гладкомышечных клеток сосудистой стенки, тогда как его снижение сопровождается их расслаблением, обеспечивая стабилизацию мозгового кровотока» [107, с. 1618]. Iadecola C. подчёркивает: «Нейроваскулярная единица представляет собой интегрированную систему взаимодействия нейронов, астроцитов, эндотелиальных клеток, гладкомышечных клеток сосудов и перицитов, обеспечивающую соответствие между потребностями нервной ткани и мозговым кровотоком» [93, с. 138]. Iadecola C. указывает: «Повышение функциональной активности нейронов сопровождается локальным увеличением мозгового кровотока, обеспечивающим возрастающие метаболические потребности активированной ткани» [93, с. 139].

«Регуляция кровотока в микроциркуляторном русле должна рассматриваться с учётом контроля капиллярной перфузии терминальными артериолами и взаимодействия между ними» [116, с. 33].

Распространённость ЦВЗ. «В головном мозге локальная нейрональная активность сопровождается увеличением местного мозгового кровотока - процессом, известным как нейроваскулярное сопряжение» [92, с. 641]. Redon J. и соавт. отмечают: «Более высокие показатели смертности от инсульта наблюдались в странах групп В и С по сравнению со странами группы А; для обоих полов отмечались заметно более высокие показатели при движении с запада на восток» [121, с. 1424].

На материалах территориально-популяционного регистра Стаховская Л.В. и соавт. приводят следующие данные: «Численность включённого в

исследование населения в 2010 г. составила 3 388 932 человека; произошло 8553 случая инсульта, 4038 (47%) - у мужчин, 4515 (53%) - у женщин» [66, с. 4]. Яхно Н.Н. и соавт. подчёркивают: «Полученные результаты позволили оценить приблизительную распространённость когнитивных нарушений у пациентов на фоне разных патологических процессов» [43, с. 30]. Преображенская И.С. указывает: «Под постинсультными когнитивными нарушениями следует понимать любые когнитивные расстройства, которые имеют временную связь с инсультом» [41, с. 42].

Медико-социальная значимость цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) определяется их распространённостью, вкладом в смертность, частотой инвалидизации и необходимостью длительного лечения и реабилитации. В работе Гурова А.Н. и Катунцевой Н.А. подчёркивается: «Цель - информационное обеспечение программ, направленных на снижение заболеваемости, летальности и смертности населения от цереброваскулярных болезней, в том числе инсультов, повышение качества медицинской помощи и в конечном счёте сохранение здоровья и качества жизни пациентов» [10, с. 11]. В исследовании Беловой Л.А. и соавт. указано: «Артериальная гипертензия была диагностирована у 46,8% населения» [46, с. 4].

Шальнова С.А. и Деев А.Д. подчёркивают: «Начиная с 2004 г., отмечается снижение смертности, в том числе и от сердечно-сосудистых заболеваний, которое продолжается до 2009 г.» [62, с. 6]. Гуров А.Н. и Катунцева Н.А. указывают: «Наибольший удельный вес в структуре заболеваемости цереброваскулярными болезнями составили другие цереброваскулярные болезни - 75,4%, или 35,3 случая на 1000 взрослого населения. Первое ранговое место в структуре госпитализированной заболеваемости взрослого населения Московской области занимали другие цереброваскулярные болезни - 5,2 случая на 1000 взрослого населения» [10, с. 12].

Анализ больничной летальности при острых нарушениях мозгового кровообращения показывает, что наиболее неблагоприятные исходы

характерны для геморрагических форм инсульта. Гуров А.Н. и Катунцева Н.А. указывают: «Из них наибольший удельный вес составили внутримозговые и другие внутричерепные кровоизлияния - 53,3%, субарахноидальные кровоизлияния - 29,8%, инфаркт мозга - 23,0%» [10, с. 13]. Остроумова О.Д. и соавт. подчёркивают: «По данным ВОЗ, за период 2005-2015 гг. потеря ВВП в России из-за преждевременных смертей от сосудистых причин может составить 8,2 трлн руб.» [37, с. 35].

Патогенез цереброваскулярных заболеваний. «Сосудистые когнитивные нарушения предложены как объединяющий термин, включающий пациентов с любой степенью когнитивного снижения вследствие цереброваскулярного заболевания - от лёгких когнитивных нарушений до сосудистой деменции» [126, с. 89]. Чердак М.А. и Парфёнов В.А. подчёркивают: «Постинсультные когнитивные нарушения могут быть обусловлены как самим инсультом, так и предшествующими ему нейродегенеративными и сосудистыми изменениями головного мозга» [59, с. 37].

В Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) цереброваскулярные заболевания систематизированы преимущественно в блоке I60-I69, что позволяет разграничивать острые нарушения мозгового кровообращения, окклюзионно-стенотические поражения артерий, хронические формы сосудистой патологии мозга и последствия перенесённых цереброваскулярных заболеваний. В классификаторе рубрика I65 обозначена как «Закупорка и стеноз прецеребральных артерий, не приводящие к инфаркту мозга», а рубрика I66 - как «Закупорка и стеноз церебральных артерий, не приводящие к инфаркту мозга» [69, рубрики I65-I66]. В МКБ-10 указано: «I67.2 Церебральный атеросклероз», «I67.3 Прогрессирующая сосудистая лейкоэнцефалопатия», «I67.4 Гипертензивная энцефалопатия», «I67.8 Другие уточнённые поражения сосудов мозга» [69, рубрика I67]. Неверовский Д.В. и соавт. подчёркивают: «Термин “дисциркуляторная энцефалопатия” широко используется в отечественной неврологии, однако в международных классификациях болезней он отсутствует» [34, с. 38].

Левин О.С. подчёркивает: «Основным этиологическим фактором церебральной микроангиопатии, лежащей в основе ДЭП, является артериальная гипертензия, вызывающая артериосклероз тонких длинных пенетрирующих артерий и артериол» [24, с. 41]. В работе Левина О.С. указано: «Многие специалисты нашей страны и стран СНГ, где термин ДЭП имеет широкое хождение, предлагают отказаться от него, апеллируя его отсутствием в международной клинической практике в целом и в Международной классификации болезней 10-го пересмотра» [24, с. 40].

Причины ошибок при диагностике цереброваскулярных заболеваний. Ошибки при диагностике и статистическом учёте цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) во многом связаны с тем, что клиническая картина сосудистого поражения мозга не всегда совпадает с формальной рубрикацией причин смерти и кодированием по МКБ-10. Поэтому при анализе смертности важно учитывать не только медицинскую диагностику, но и особенности регистрации причин смерти. Самородская И.В. и соавт. подчёркивают: «Следует учитывать, что показатели смертности от отдельных причин зависят не только от распространённости заболеваний, но и от правил выбора первоначальной причины смерти» [40, с. 16]. «СКС на 100 тыс. населения от всех форм ЦВБ среди мужчин в возрасте 50 лет и старше в России составил 1353, в США 185; среди женщин соответственно 1080 и 175» [40, с. 18].

Самородская И.В. и соавт. подчёркивают: «Показатели смертности от отдельных причин зависят не только от распространённости заболеваний, но и от правил выбора первоначальной причины смерти» [40, с. 16]. «СКС на 100 тыс. населения от всех форм ЦВБ среди мужчин в возрасте 50 лет и старше в России составил 1353, в США - 185; среди женщин соответственно 1080 и 175» [40, с. 18]. Самородская И.В. и соавт. указывают: «В России наибольший вклад в СКС от ЦВБ вносили другие цереброваскулярные болезни и последствия цереброваскулярных болезней, в США - инфаркт мозга и внутричерепные кровоизлияния» [40, с. 19].

«Учитывая данные официальной статистики, уровень смертности и потерь в результате преждевременной смерти от болезни Альцгеймера в РФ низкие, однако нельзя исключить недоучёт случаев болезни и смерти от неё» [6, с. 49]. Ejada-Vera В. указывает: «Болезнь Альцгеймера в настоящее время является шестой ведущей причиной смерти в США; общий стандартизованный по возрасту показатель смертности вырос на 39% - с 18,1 в 2000 г. до 25,1 в 2010 г.» [87, с. 1].

В рекомендациях EFNS подчёркивается: «Болезнь Альцгеймера должна диагностироваться по международно признанным критериям с учётом клинической картины, когнитивного профиля и результатов дополнительных исследований» [86, с. 1237]. Stuart Н. и соавт. указывают: «В период с 2001 по 2009 г. болезнь Альцгеймера, деменция или старческая деменция были указаны в 631 078 свидетельствах о смерти в Англии как основная или сопутствующая причина смерти» [122, с. 4].

«Клинически диагностированные вероятная болезнь Альцгеймера и лёгкие когнитивные нарушения, включая амнестический вариант, являются патологически неоднородными расстройствами; у многих пациентов выявляются смешанные патологические изменения» [123, с. 200]. Roman G.C. и соавт. указывают: «Сосудистые когнитивные нарушения были предложены как обобщающий термин для пациентов с любой степенью когнитивного снижения вследствие цереброваскулярного заболевания - от лёгких когнитивных нарушений до сосудистой деменции» [125, с. 81].

Perneczky R. и соавт. указывают: «Несколько международных инициатив направлены на определение когнитивных нарушений вследствие цереброваскулярного заболевания на разных стадиях и при различных подтипах» [99, с. 1]. Baezner Н. и Daffertshofer М. подчёркивают: «Подкорковая сосудистая энцефалопатия является всё чаще диагностируемым заболеванием, характеризующимся хроническим прогрессирующим поражением белого вещества головного мозга» [72, с. 541].

Таким образом, проблема хронической цереброваскулярной патологии заключается не только в её распространённости, но и в сложности клинической верификации. Терминологическая неоднородность, субъективность оценки жалоб, сочетание сосудистого и нейродегенеративного компонентов, а также отсутствие единого набора специфических диагностических признаков затрудняют точную оценку распространённости хронической ишемии мозга и сосудистых когнитивных нарушений.

1.3. Хроническая ишемия головного мозга у больных гипертонической болезнью (дефиниция форм, диагностика)

«Современная нейровизуализация позволяет не только уточнять структурные изменения головного мозга, но и проводить дифференциальную диагностику различных вариантов когнитивных нарушений» [45, с. 51]. Лобзин В.Ю. указывает: «Комплексная ранняя диагностика когнитивных нарушений должна основываться на сочетанном применении клинических, нейропсихологических и инструментальных методов исследования» [28, с. 72].

«Церебральная болезнь мелких сосудов является очень распространённым неврологическим заболеванием у пожилых людей; она вызывает инсульт, деменцию, нарушения настроения и расстройства походки» [118, с. 83]. Наряду с микроангиопатией существенное значение имеют традиционные сосудистые факторы риска, включая артериальную гипертензию, ишемическую болезнь сердца, сахарный диабет, гиперхолестеринемию и нарушения ритма сердца. «Получены данные о распространённости следующих факторов риска: отягощённая наследственность по болезням системы кровообращения - 17%, артериальная гипертензия - 47%, ишемическая болезнь сердца - 9%» [52, с. 4].

«Хронические формы цереброваскулярных заболеваний характеризуются медленно прогрессирующим нарушением мозгового кровообращения, приводящим к диффузному или многоочаговому поражению

головного мозга» [15, с. 97]. «Развитию сосудистой энцефалопатии способствует очаговое и/или диффузное ишемическое поражение головного мозга, возникающее вследствие хронической недостаточности мозгового кровообращения» [47, с. 27].

Nachinski V. подчёркивает: «Необходимо выявлять пациентов на всём протяжении спектра сосудистых когнитивных нарушений - от стадии высокого риска без когнитивного дефицита до развёрнутой деменции» [127, с. 2]. В доказательном обзоре Petersen R.C. и соавт. указано: «Пациенты с лёгкими когнитивными нарушениями должны выявляться и наблюдаться в динамике, поскольку эта группа имеет повышенный риск последующего развития деменции» [104, с. 1133].

Van Norden A.G.W. и соавт. указывают: «Болезнь мелких сосудов мозга является одной из основных причин когнитивного снижения, деменции, нарушений походки и депрессии у пожилых людей» [78, с. 1] Dufouil C. и соавт. подчёркивают: «Большая выраженность гиперинтенсивности белого вещества является сильным предиктором деменции и когнитивного снижения у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями в анамнезе» [117, с. 2221].

«Болезнь мелких сосудов является частой причиной когнитивных нарушений, деменции, нарушений походки и утраты самостоятельности у лиц пожилого возраста» [130, с. 689]. Erkinjuntti T. и соавт. подчёркивают: «Для подкорковой ишемической сосудистой болезни характерно сочетание нарушений исполнительных функций, замедления психической деятельности, расстройств походки, постуральной неустойчивости и нарушений функции тазовых органов» [131, с. 281].

«Сосудистая деменция представляет собой гетерогенную группу заболеваний, возникающих вследствие различных цереброваскулярных поражений, включая множественные инфаркты, поражение мелких сосудов и стратегические инфаркты» [132, с. 1702]. Клиническая картина заболевания определяется сочетанием когнитивных, эмоционально-аффективных и неврологических нарушений. Dichgans M. и Leys D. указывают: «Для

сосудистых когнитивных нарушений характерно сочетание расстройств исполнительных функций, внимания, памяти, замедления психической деятельности и очаговой неврологической симптоматики, обусловленной цереброваскулярным поражением» [133, с. 822].

Верификация диагноза хронической церебральной ишемии базируется на установлении причинно-следственной связи между цереброваскулярной патологией и клиническими проявлениями, включающими триаду симптомов: эмоциональные, двигательные и когнитивные нарушения, при этом последние рассматриваются как ведущий синдром заболевания.

1.4. Когнитивные нарушения у больных цереброваскулярными заболеваниями, прогностическая и медико-социальная значимость

Когнитивные нарушения у больных цереброваскулярными заболеваниями целесообразно рассматривать как один из ранних и клинически значимых индикаторов хронического поражения головного мозга, особенно у пациентов с артериальной гипертензией. «Согласно современным представлениям, наиболее надёжным индикатором страдания ГМ как органа-мишени АГ являются развитие сосудистых когнитивных нарушений. Поскольку при АГ поражение ГМ начинается с его глубинных отделов (подкорковые серые узлы, перивентрикулярное белое вещество), то развивающиеся КН относятся к так называемому лобно-подкорковому типу» [7, с. 69]. Автор указывает: «Для последнего характерно сочетание нарушения внимания, управляющих функций (планирование и контроль) и зрительно-пространственных расстройств при относительной сохранности памяти на текущие события» [7, с. 70]. При артериальной гипертензии значение когнитивного дефицита возрастает ещё больше, так как хроническое воздействие повышенного артериального давления связано с поражением мелких сосудов, нарушением перфузии белого вещества и постепенным формированием дисрегуляторного синдрома [4, 5, 11, 12, 19].

Когнитивные функции представляют собой комплекс познавательных способностей, обеспечивающих взаимодействие индивида с окружающей средой [31,154]. В руководстве DSM-5 указано: «Для классификации нейрокогнитивных расстройств выделены шесть основных когнитивных доменов: сложное внимание, исполнительные функции, обучение и память, речь, перцептивно-моторные функции и социальное познание» [70, с. 593-595]. «Нейропсихологическое тестирование позволяет объективизировать когнитивные нарушения, уточнить их качественные особенности и определить, какие именно когнитивные функции страдают у конкретного пациента» [17, с. 82]. Особое место в иерархии высших психических функций занимают мышление и социальный интеллект, обеспечивающие анализ информации, категоризацию, выделение существенных признаков, формирование суждений и логических умозаключений [42,139].

«Высшие психические функции человека с точки зрения современной психологии представляют собой сложные рефлекторные процессы, социальные по своему происхождению, опосредованные по своему строению и сознательные, произвольные по способу своего функционирования» [29, с. 29]. В отличие от генетически детерминированных признаков, когнитивные функции формируются в процессе постнатального развития под влиянием социальной среды, характеризуются выраженной индивидуальной вариабельностью и при различных патологических состояниях демонстрируют гетерогенность паттернов и степени выраженности нарушений [91].

Классификация когнитивных нарушений. Современная классификация когнитивных нарушений (КН) основывается преимущественно на степени их выраженности, подразделяя их на лёгкие, умеренные и тяжёлые формы.

Лёгкие когнитивные нарушения (ЛКН). Winblad В. и соавт. подчёркивают: «Лёгкие когнитивные нарушения представляют собой клинический синдром, характеризующийся снижением когнитивных функций, превышающим ожидаемые возрастные изменения, но не приводящим к

существенной утрате повседневной самостоятельности» [134, с. 241]. Gauthier S. и соавт. отмечают: «Лёгкие когнитивные нарушения представляют собой гетерогенное состояние, которое может оставаться стабильным, регрессировать или прогрессировать до различных форм деменции» [135, с. 1263]. Однако в настоящее время отсутствует консенсус относительно выделения синдрома ЛКН, не разработаны чёткие диагностические критерии и методы объективной оценки [147,150].

Умеренные когнитивные нарушения (УКН). «Понятие умеренных когнитивных нарушений обращает внимание на когнитивные изменения, которые ещё недостаточно выражены для постановки диагноза деменции» [83, с. 246]. Этиологическая гетерогенность УКН позволяет рассматривать их как продромальную стадию не только болезни Альцгеймера, но и сосудистой деменции [40,41].

Dubois B. и соавт. подчёркивают: «Разработанная батарея состоит из шести субтестов, исследующих концептуализацию, психическую гибкость, моторное программирование, чувствительность к интерференции, тормозный контроль и автономность поведения» [84, с. 1621]. «FAB занимает менее 10 минут и предоставляет объективный показатель для различения лобно-височной деменции и болезни Альцгеймера у пациентов с лёгкой деменцией» [119, с. 1104].

Современная концепция гетерогенности УКН выделяет четыре основных варианта: амнестический монофункциональный, амнестический полифункциональный, неамнестический монофункциональный (с изолированным дефицитом в одной когнитивной сфере при сохранной памяти) и неамнестический полифункциональный. Дополнительно выделяется дизрегуляторный тип УКН, ассоциированный с цереброваскулярными заболеваниями [25].

Деменция представляет собой наиболее тяжёлую форму когнитивных нарушений, характеризующуюся глобальным снижением когнитивных функций с нарушением памяти, мышления, речи, поведения и

пространственно-временной ориентации, приводящим к утрате способности к самостоятельному существованию. Типичное течение деменции характеризуется постепенным прогрессированием на протяжении многих лет, за исключением случаев развития постинсультной деменции при поражении "стратегических" зон мозга, когда инсульт выступает в роли декомпенсирующего фактора для имеющихся нарушений. Пациенты с деменцией нуждаются в постоянном постороннем уходе.

Причины и механизм развития когнитивных нарушений.

Когнитивные нарушения (КН) могут развиваться как при первичных заболеваниях центральной нервной системы, так и при различных соматических, неврологических и психических расстройствах. Причины когнитивных нарушений отличаются значительным разнообразием и могут быть связаны как с первичным поражением нервной ткани, так и с нарушениями мозгового кровообращения. К числу наиболее частых этиологических факторов относят нейродегенеративные процессы, включая болезни Альцгеймера, Паркинсона и другие сходные заболевания, а также цереброваскулярную патологию, представленную ишемическими и геморрагическими инсультами, хронической ишемией головного мозга. Наряду с этим КН могут формироваться при смешанных сосудисто-дегенеративных изменениях, дисметаболических энцефалопатиях, нейроинфекциях, демиелинизирующих заболеваниях, последствиях черепно-мозговой травмы, опухолях головного мозга и нарушениях ликвородинамики.

Патогенез сосудистых когнитивных нарушений во многом связан с теми же механизмами, которые лежат в основе острой и хронической церебральной ишемии. Ведущую роль при этом играют нарушения мозгового кровотока, ишемическое повреждение нервной ткани и последующее ухудшение функционального состояния структур головного мозга. В основе когнитивного дефицита могут лежать нарушения кровотока как на уровне магистральных артерий головы, так и в системе интракраниальных и интрацеребральных артерий, а также расстройства церебральной гемодинамики, обусловленные

дисбалансом артериального притока и венозного оттока. В контексте цереброваскулярной патологии когнитивные нарушения следует рассматривать как один из клинических маркеров структурного поражения головного мозга, равнозначный другим неврологическим симптомам (двигательным, чувствительным, постуральным) [26].

Развитие когнитивных нарушений обусловлено либо обширным поражением церебральных структур, либо вовлечением в патологический процесс стратегически значимых для когнитивного функционирования зон головного мозга. При мультиинфарктном поражении головного мозга характерна постепенная или ступенчатая прогрессия когнитивного дефицита, тогда как при инфаркте в стратегической зоне возможно острое развитие когнитивных нарушений [59].

Стратегически значимые для когнитивных функций зоны головного мозга включают таламус, гиппокамп, базальные ганглии, перивентрикулярное белое вещество, структуры ствола мозга и лобные доли. При первичном локальном инсульте в данных областях диагностика может быть затруднена ввиду отсутствия характерных нейровизуализационных изменений и признаков генерализованного цереброваскулярного поражения, что создаёт риск ошибочной интерпретации когнитивных нарушений как проявлений альтернативной патологии [24, 29].

В соответствии с представлениями А.Р. Лурии (1969), различные отделы головного мозга участвуют в обеспечении когнитивной деятельности неодинаково. С учётом их функциональной роли церебральные структуры объединяются в три основных блока, каждый из которых вносит собственный вклад в формирование и поддержание высших психических функций [29].

При поражении структур первого функционального блока, отвечающего за приём, первичную обработку и сохранение информации, прежде всего нарушается скорость реагирования на внешние раздражители. В состав данного блока входят таламические ядра, восходящие отделы ретикулярной формации, а также подкорковые и лимбические образования. Их дисфункция

сопровождается увеличением латентного периода ответа, что клинически проявляется общим замедлением познавательной деятельности.

На этом фоне формируется брадифрения, для которой характерны снижение устойчивости внимания, быстрая утомляемость при умственной нагрузке и повышение вероятности ошибок из-за недостаточной концентрации. Такой вариант когнитивного дефицита рассматривается как нейродинамические расстройства. Если выраженность нарушений остаётся умеренной и не достигает уровня деменции, данное состояние обозначают как умеренные когнитивные нарушения нейродинамического типа (УКНнд) [29].

Поражение структур второго функционального блока (блока приёма, обработки и хранения информации), включающего корковые зоны анализаторов специальной чувствительности, слуха и зрения в височных и затылочных отделах мозга, проявляется первичным нарушением гностических функций с расстройством восприятия и обработки информации. Характерны мнестические нарушения, затрагивающие процессы запоминания и воспроизведения. Клиническая картина часто включает аутоагнозию (нарушение восприятия пространственного расположения частей собственного тела) и пространственные агнозии, которые, вследствие нарушения схемы тела, сочетаются с апраксией, проявляющейся дефектом выполнения сложных целенаправленных движений. На додементной стадии данный тип когнитивных нарушений классифицируется как умеренные когнитивные нарушения амнестического типа (УКНа) [29].

Дисфункция структур третьего функционального блока (премоторная и префронтальная кора), ответственного за регуляцию целенаправленной деятельности, планирование, организацию и контроль исполнения, проявляется когнитивными нарушениями дизрегуляторного типа. Клиническая картина характеризуется снижением мотивации, инициативности, а также наличием персевераций - тенденции к "застреванию" на отдельных этапах выполнения действий. Данный паттерн нарушений классифицируется как дизрегуляторный синдром [29, 38].

Нейровизуализационные исследования демонстрируют корреляцию между типом когнитивных нарушений и характером структурных изменений головного мозга: при амнестическом варианте КН выявляются изменения, типичные для болезни Альцгеймера, тогда как неамнестический тип ассоциирован преимущественно с цереброваскулярной патологией. Умеренные когнитивные нарушения сосудистого генеза характеризуются клинической гетерогенностью, обусловленной многообразием лежащих в их основе цереброваскулярных повреждений.

Дифференциальная диагностика деменций. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, глобальная распространённость деменции в марте 2015 года составила 47,5 млн пациентов, с прогнозируемым увеличением до 75,6 млн к 2030 году. Растущая частота цереброваскулярных и нейродегенеративных заболеваний [24], в сочетании с внедрением мультидисциплинарного подхода к ведению пациентов, способствовала расширению круга специалистов, вовлечённых в решение данной проблемы, включая не только неврологов и психиатров, но также терапевтов и врачей общей практики [39].

Внедрение современных методов инструментальной диагностики расширяет возможности углублённого исследования различных форм церебральной патологии, сопровождающейся когнитивными нарушениями. Особую диагностическую ценность представляет функциональная нейровизуализация, выполненная на додементной стадии заболевания. Корректная оценка данных нейropsychологического обследования имеет большое значение при разграничении сосудистых и нейродегенеративных поражений головного мозга. Такой анализ позволяет уточнить характер когнитивного дефицита, определить вероятный механизм его формирования и повысить точность дифференциальной диагностики этих заболеваний [45]. При болезни Альцгеймера наблюдаются характерные первичные (гиппокампальные) нарушения памяти, проявляющиеся значительным снижением объёма отсроченного воспроизведения заученной информации

[83]. Характерной особенностью является то, что использование подсказок, хотя и облегчает процесс запоминания, не улучшает качество отсроченного воспроизведения материала. При этом атрофия височных долей, традиционно рассматриваемая многими клиницистами как ранний маркер болезни Альцгеймера, не обладает достаточной клинической значимостью для использования в качестве дифференциально-диагностического критерия.

Характер динамики когнитивных расстройств в раннем и позднем восстановительном периоде может служить дополнительным дифференциально-диагностическим критерием. Постинсультные когнитивные нарушения характеризуются стабильным течением или тенденцией к регрессу, в то время как при болезни Альцгеймера наблюдается неуклонное прогрессирование когнитивного дефицита [26].

В диагностике деменции с преимущественным поражением лобных долей или подкорковых структур ключевую роль играет опросник MMSE, а при артериальной гипертензии - тест FAB, однако их диагностическая ценность может быть недостаточной на стадии лёгких когнитивных нарушений. Результаты патоморфологических исследований демонстрируют возрастзависимое увеличение частоты смешанных форм деменций, при этом сочетание различных патологических процессов, потенциально способных вызвать деменцию, встречается значительно чаще, чем диагностируется прижизненно [82, 123].

Хотя точные механизмы взаимодействия различных патологических процессов остаются недостаточно изученными, существующие данные указывают на сложный характер их взаимовлияния. Коморбидные патологические процессы могут как потенцировать, так и маскировать клинические проявления друг друга, однако неизменно демонстрируют синергический эффект в отношении утяжеления общего состояния пациента и усложнения подбора оптимальной терапевтической стратегии. Своевременная идентификация факторов риска развития резистентности к антигипертензивной терапии и ранняя коррекция артериальной гипертензии

приобретают особую значимость в контексте профилактики кардиоваскулярной патологии в целом и цереброваскулярных заболеваний в частности [63, 64].

Недостаточная изученность эпидемиологии цереброваскулярных заболеваний в Республике Таджикистан и проблемы объективной оценки когнитивных нарушений у пациентов с гипертонической болезнью, имеющих высокий риск развития резистентности к антигипертензивной терапии, обуславливает необходимость комплексного исследования взаимосвязи цереброваскулярной патологии с феноменом терапевтической резистентности. Существует вероятность, что цереброваскулярные заболевания, будучи тесно ассоциированными с артериальной гипертензией и модифицирующими её течение, могут выступать в качестве фактора риска развития резистентности к антигипертензивной терапии. Своевременная идентификация повышенного риска развития терапевтической резистентности и анализ его взаимосвязи с другими факторами риска цереброваскулярных заболеваний позволит оптимизировать стратификацию риска прогрессирования когнитивных нарушений у пациентов с гипертонической болезнью и предотвратить рост распространённости тяжёлых форм цереброваскулярной патологии, включая сосудистую и сосудисто-дегенеративную деменцию.

ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования и характеристика пациентов

На первом этапе исследования для установления распространённости острых и хронических сосудистых поражений мозга, в зависимости от степени 5-летнего риска развития резистентности (RRR) к лечению у пациентов с АГ, обобщены результаты исследования 1029 пациентов с гипертонической болезнью, госпитализированных в отделения неврологии, кардиологии и терапии ГМИЦ №2 им академика К.Т. Таджиева г. Душанбе (2014-2020 гг.).

Критерии включения в исследование: больные обоего пола в возрасте 40 лет и старше; установленная ГБ (данными клинико-лабораторных и инструментальных методов исследований), длительностью не менее 3 лет; приверженность к лечению не менее 3 баллов (по Мориски-Грин); длительность наблюдения невропатолога и кардиолога не менее 3 месяцев.

Критерии исключения: тяжёлая стадия сосудистой деменции; симптоматическая артериальная гипертония; ХСН 4 ФК; тяжёлая соматическая (почечная и печёночная) патология; установленная болезнь Альцгеймера; энцефалопатия несосудистого генеза (по шкале Хачинского).

У пациентов с АГ проведён скрининг 5-летнего RRR к лечению по калькулятору баллов. Согласно калькулятору баллов начислялись балы за: значения систолического АД (от 3 до 31 б), индекса массы тела (от 0 до 14 б), уровни глюкозы (от 0 до 8 б), возраст окончания образования (от 0 до 2 б), раса (от 0 до 7 баллов; азиатская раса – 5 баллов), употребление алкоголя (от 0 до 4 б), пол (0 или 5 б), сахарный диабет (0 или 5 б), гипертрофия левого желудочка (0 или 2 б) и предшествующее применение аспирина (0 или 3 балла). Баллы вычитываются при назначении АГП (амлодипина или периндоприла; минус 6 баллов), а также статинов (минус 1 балла); расчёт 5-летнего RRR к лечению (в %) проводился с учётом общего числа баллов [157].

Используя полученные результаты по данному калькулятору риска нами выделены (ранжированы) следующие подгруппы (степени риска):

- с низким (1 степень, 3 - 15 баллов; мягкая АГ без других факторов риска, включённых в калькулятор) - риск до 5%;
- умеренным (2 степень) при 15 - 34 баллах (чаще всего мягкая или умеренная АГ, возможно разные сочетания следующих факторов риска – с избыточной массой тела или ожирением, возрастом окончания образования ниже 19 лет, женским полом (0 балла), ГЛЖ, умеренным употреблением алкоголя, азиатская раса, отсутствие предшествующего приёма аспирина) - риск от 6 до 29%;
- высоким (3 ст.) риском при 35 - 45 баллах (чаще всего умеренная или тяжёлая АГ с разным сочетанием перечисленными выше факторов риска; нередко, гипергликемия или установленный сахарный диабет, мужской пол,) - риск 30 - 59%;
- очень высоким риском (4 ст.) при 46 и выше баллах - риск 60% и более (чаще всего тяжёлая АГ в сочетании с другими факторами риска).

При этом как группы сравнения выделены больные с низким и умеренным риском (n=658), а также, с высоким и очень высоким риском (n=371). С учётом степени 5-летнего РРР к лечению, изучены клинико-гемодинамические особенности АГ, распространённость и структура цереброваскулярных заболеваний сосудистого генеза.

Наличие высокого АД (в среднем - выше целевого уровня с эпизодическим повышением до высоких значений и снижением АД до целевых уровней на фоне регулярной терапии 1-2 антигипертензивными препаратами, рассматривались как критерии контролируемой АГ (КАГ). Критерием резистентной АГ (РАГ) считалось отсутствие достижения целевых уровней АД при лечении 3-мя антигипертензивными препаратами разных классов в полной дозе или в максимально переносимых дозах, включая тиазидные диуретики, или достижение целевых цифр АД на фоне приёма 4 (но менее 5) антигипертензивных препаратов) [206].

Характеристика больных с артериальной гипертонией, включённых в исследование, представлена в таблице 2.1.

Таблица 2.1. - Характеристика больных с артериальной гипертонией, включённых в исследование

Показатель	Всего (n=1029)
Приверженность к лечению	3,1±0,007
Мужчины, %	283/27,5
Женщины, %	746/72,5
Возраст, лет	59,0±0,2
САД, мм рт. ст.	165,7±0,5
ДАД, мм рт. ст.	93,4±0,3
Степень АГ (в абс/%):	
1 степень	483/46,9
2 степень	176/17,1
3 степень	370/36,9
Степень 5-летнего риска развития резистентности к лечению, абс, %	1,51±0,025
- низкий и умеренный (до 30%)	615/59,8
- высокий и очень высокий (более 30%)	414/40,2
Индекс массы тела более 28 кг/м ² , абс/ %	303/29,4
Сахарный диабет, абс/ %	210/20,4
Хроническая сердечная недостаточность (всего), абс/ %	890/86,5
В том числе: - 1- 2 ФК	680/66,1
- 3 ФК	210/20,4
Инфаркт миокарда, абс/ %	376/36,5
Острые нарушения мозгового кровообращения, в том числе (абс/ %):	
- инсульты (ишемический и геморрагический)	221/21,5
- транзиторная ишемическая атака	35/3,4
Гипертоническая энцефалопатия (всего), абс/ %	873/84,8
- 1 стадия	673/77,1
- 2-3 стадии	200/22,9
Клинически выраженная депрессия, %	305/29,6
Высокая коморбидность, абс/ %	466/45,3

При скрининге когнитивных нарушений (по краткой шкале оценки психического статуса – КШОПС (Mini Mental State Examination – MMSE) и

использования общепринятых критериев (Шмидт Е.В., 1997; Яхно Н.Н., Дамулин И.В., 2000), на первом этапе все пациенты с ГБ разделены на две группы:

1. Основная группа – наличие проявлений гипертонической энцефалопатии (ГЭ, n=873) разной выраженности (КШОПС – 27 и ниже баллов), в том числе, на фоне перенесенных ОНМК (873 пациента).

2. Контрольная группа – пациенты с отсутствием клинических признаков ГЭ (n=156) и указаний на перенесенные острые нарушения мозгового и коронарного кровообращения (КШОПС – 28-30 баллов).

Основной целью второго этапа исследования было определение выраженности изменений нейропсихологического профиля и показателей нейровизуализации во взаимосвязи со степенью риска развития резистентности к антигипертензивной терапии у пациентов с АГ (с КАГ и РАГ), которые ранее не находились на диспансерном учёте у кардиолога.

Наличие КН, их додементные проявления и деменция установлены при использовании клинической рейтинговой шкалы оценки деменции (КРШОД или CDR). Для суждения об устойчивости КН и наличия деменции, согласно критериев её диагностики по рекомендациям международной классификации болезней десятого пересмотра (МКБ-10), пациенты с сомнительной деменцией (или риском развития) наблюдались до 6 месяцев.

Во второй этап исследования не включены больные с проявлениями тяжёлой деменции и с установленной болезнью Альцгеймера. Исключались также пациенты с перенесённой острой кардио- и цереброваскулярной патологией (инсульты и инфаркт миокарда). У всех пациентов исключена клинически выраженная тревога/депрессия (более 10 баллов) и тяжёлая деменция (3 стадия). Группы пациентов с КН на фоне ГБ, включённых в разработку, сопоставимы по возрасту, соотношению полов и длительности ГБ.

Этапы, объём материала и виды проведённых исследований представлены в таблице 2.2.

Таблица 2.2-. Этапы, объём и виды проведённых исследований

Этап и вид исследований	Кратность	Число (n)
Первый этап исследования		
Общеклинические методы исследования	1	1029
Суточный профиль АД	1	1029
Приверженность к лечению по Morisky D.E. с соавт.	1	1029
Оценка 5-летнего риска развития резистентности к лечению	1	1029
Выраженность ХСН по шкале оценки клинического состояния (ШОКС)	1	890
Неврологическое обследование	1	1029
Нейропсихологический профиль по КШОПС	1	1029
Шкала ишемии Хачинского (с ГЭ)	1	873
Скрининг тревоги/депрессии по Госпитальной шкале	1	1029
Индекс коморбидности по Чарлсон	1	1029
Второй этап исследования		
Нейропсихологические исследования		
Оценка когнитивных расстройств (КР) по Монреальской шкале (MoCA)	1	105
Скрининг сосудистых КР по шкале Хачинского	1	75
Рейтинговая шкала деменции – CDR	1	75
Исследование регуляторных функций с использованием «Батарей тестов лобной дисфункции» - БТЛД	1	105
Исследование речи по методике вербальных ассоциаций (литеральных и категориальных)	1	75
Исследование памяти по тесту рисования часов - ТРЧ	1	75
Тест свободного и селективного распознавания (16 слов) – FCSRT, для выявления продромальной болезни Альцгеймера (гиппокампального нарушения памяти)	1	75
Тест зрительно-моторной координации (ТМТ- «тест прокладывания пути») для изучения нейродинамических свойств когнитивной деятельности	1	75
2. Метод лучевой диагностики и нейровизуализации		
Допплерография брахиоцефальных артерий с определением толщины интима-медиа – ТИМ	1	105
Магнитно - резонансная томография или компьютерная томография головного мозга	1	105

На второй этап исследования первоначально включены всего 77 пациентов с когнитивными нарушениями на фоне ГБ, то есть с сосудистым генезом КН (согласно шкале ишемии Хачинского 7 баллов и выше) и признаками ГЭ, подтверждёнными методами ультразвуковой Эхо и доплерографии, компьютерной и/или магнитно-резонансной томографии. Контрольную группу составили 30 больных с ГБ без когнитивных расстройств с низким и умеренным 5-летним риском развития резистентности к лечению.

Больные с когнитивными нарушениями на фоне ГБ разделены на 2 группы. Первую группу составили 40 пациентов с контролируемой

артериальной гипертонией (КАГ), с когнитивными нарушениями на фоне высокого и очень высокого риска развития резистентности к лечению.

Во вторую группу первоначально были включены 37 пациентов с КН на фоне РАГ. В последующем, при наблюдении 2 пациента с тяжёлой деменцией были исключены, и таким образом, в разработку включены 35 больных с РАГ.

2.2. Клинико-гемодинамические методы исследования

Для установления клинико-гемодинамических особенностей АГ в зависимости от степени 5-летнего РРР к лечению изучены: уровни АД, частота установленной ишемической болезни сердца (ИБС), сахарного диабета (СД), ожирения.

При использовании Шкалы оценки клинического состояния больных сердечной недостаточностью (ШОКС) уточняли функциональный класс ХСН [77]. При этом различали: 0 - отсутствие проявлений сердечной недостаточности, 1 ФК – до 3 баллов, 2 ФК – 3 - 6 баллов и 3 ФК – 7-9 баллов. Пациенты с 4 ФК ХСН в исследование не включены.

Диагноз ИБС, ХСН и наиболее частых коморбидных с АГ заболеваний установлен при анализе данных медицинских карт, клинико-anamnestического исследования и заключений специалистов. Индекс массы тела (ИМТ) определён как масса тела / квадрат роста ($\text{кг}/\text{м}^2$).

Индекс коморбидности (ИК) определён по модифицированному индексу Чарлсон [36,185]; различали следующие уровни коморбидности: низкий (ИК не более 3 баллов, ранг 1), умеренный (4-5 баллов, ранг 2) и высокий (ИК ≥ 6 баллов, ранг 3).

При использовании Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Zigmond A.S. и другие, 1983) проведён скрининг тревожно-депрессивных расстройств. При этом выраженность депрессивных расстройств ранжировали следующим образом: 0 – до 5 баллов, 1 – от 6 до 7 баллов (то есть пограничные с патологией значения), 2 – от 8 до 10 баллов (субклинически выраженная депрессия) и 3 - 11 и выше баллов.

О распространённости острых и хронических сосудистых поражений мозга в зависимости от РРР к лечению судили по частоте перенесённых острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) по анамнезу (ишемический и геморрагический инсульты, транзиторная ишемическая атака – ТИА), наличию и выраженности гипертонической энцефалопатии.

Наличие, частоту и тяжесть осложнённого течения ГБ (перенесённые инфаркт миокарда и инсульты) оценивали путём ранжирования: 0 - отсутствие острых кардио- и цереброваскулярных осложнений по анамнезу; 1 - перенесённый инфаркт миокарда или инсульт; 2 – сочетание перенесённых кардио- и цереброваскулярных осложнений, т.е. сочетание перенесённого инсульта и инфаркта миокарда, независимо от сроков их возникновения.

2.3. Методы нейропсихологического исследования

Учитывая существенное влияние аффективных расстройств на состояние интеллектуально-мнестической сферы, пациенты с клинически выраженной тревогой и депрессией (более 10 баллов, по госпитальной шкале тревоги и депрессии) в исследование нейропсихологической деятельности не включались.

При диагностике когнитивных нарушений учитывали соответствие критериям МКБ-10 и модифицированным диагностическим критериям. Учитывались лёгкие когнитивные нарушения – ЛКН (акцентирующие внимание на нарушение памяти, на фоне сохранности других когнитивных функций), умеренные – УКР и тяжёлые когнитивные расстройства с проявлениями деменции [40,41,46] .

Для оценки функционального состояния пациента на фоне когнитивных нарушений (КН) и верификации степени тяжести деменции применяли клиническую рейтинговую шкалу оценки деменции – КРШОД (Clinical Dementia Rating, CDR). Шкала позволяет оценить когнитивную деятельность и функциональную независимость больного по 6 основным параметрам: память, ориентировка, суждения и возможность решения проблем, социальная

активность и способность к самообслуживанию. Результаты оцениваются по 5-этапной шкале: 0 – нет нарушений, 0,5 – «сомнительная» деменция, 1 – мягкая деменция, 2 – деменция средней тяжести и 3 – тяжёлая стадия деменции. В качестве скринингового теста, более чувствительного для диагностики когнитивных нарушений сосудистого генеза, в том числе на фоне более выраженных нарушений, использована Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA) [46,88].

Для исследования речи использован тест вербальных ассоциаций: беглость речи – по литеральным ассоциациям, состояние семантической памяти – по категориальным ассоциациям. В норме здоровые лица способны назвать более 12 фонетически опосредуемых ассоциаций и более 15 – семантически опосредуемых ассоциаций. Обратное соотношение свидетельствует о нарушении семантической памяти, что характерно для болезни Альцгеймера. [161].

Для исследования памяти применялся также тест свободного и ассоциированного селективного распознавания (Free and Cued Selective Reminding Test – Immediate Recall, FCSRT- IR; Grober E., 1988 - 2010) или «тест на запоминание 16 слов» – современный метод диагностики нарушений памяти, рассматривающийся как нейропсихологический маркер амнестического синдрома гиппокампального (отсроченное воспроизведение с возможностью категориальных подсказок) типа. Оценивались показатели свободного воспроизведения слов (с семантическими подсказками), суммарного воспроизведения и индекс эффективности подсказок (ИЭП), как отношение свободного воспроизведения к суммарному воспроизведению [63].

Несмотря на использование шкалы MoCA, которая содержит тест рисования часов, нами проведено исследование зрительно-пространственных функций при помощи теста рисования часов (ТРЧ), что связано с более подробной оценкой рисования стрелок в нарисованном циферблате часов, имеющей важное значение для диагностики БА. Данный тест позволяет оценить зрительно-пространственную организацию, память и регуляторные

функции, что помогает в дифференциации субкортикальных и лобных деменций (страдает самостоятельное рисование, а способность расположения стрелок на уже нарисованном циферблате сохраняется) от альцгеймеровской деменции, при которой страдает как самостоятельное рисование, так и расположение стрелок.

Для исследования произвольного внимания применяли тест для оценки визуального восприятия и слежения (Trail Making Test - TMT) [205]. Тест позволяет оценивать нейродинамические свойства когнитивной деятельности: внимание, скорость мыслительных процессов, зрительно-моторную координацию и регуляторную функцию. Субтест А оценивает скорость когнитивной переработки информации и может выявлять значительные затруднения концентрации, избирательного внимания. Субтест В определяет гибкость мышления и его дефицит, рабочую память, контроль внимания и торможения и может выявить пассивность когнитивных процессов со сложностью переключения активного внимания. Для выполнения двух субтестов отводится всего 300 сек.

Исследование регуляторных функций. При оценке регуляторных функций, переключаемости психических процессов, произвольного внимания и мышления применялась методика «Батарея тестов лобной дисфункции» - БТЛД (Frontal Assessment Battery - FAB), состоящая из 6 шкал: категоризации (обобщения), речевой активности (гибкость мышления), динамического праксиса (заучивание движений), простой и усложнённой реакции выбора, хватательных рефлексов [172]. Применение шкал данного теста позволяет исследовать способность к обобщению, избирательности и подвижности речевого процесса, произвольное внимание, двигательную активность и динамический праксис. Максимально можно набрать 18 баллов (норма), 12-15 баллов – лёгкая лобная дисфункция, менее 12 баллов – деменция лобного типа [171, 212].

Применение данного анализа связано с необходимостью скрининга деменций с преимущественным поражением лобных долей или подкорковых

церебральных структур, так как при этом может быть недостаточной чувствительность теста MMSE.

2.4. Методы лучевой диагностики и нейровизуализации

Для оценки выраженности атеросклеротического процесса у больных гипертонической болезнью и степени вовлечённости брахиоцефальных артерий, проводилось ультразвуковое их исследование на экстракраниальном уровне (SONOLINE G 60 S); в области максимального визуального утолщения оценивалась толщина интима-медиа (ТИМ).

При анализе результатов нейровизуализации (КТ или МРТ) на аксиальных срезах компьютерных (ASTEION 4 TOSHIBA) или магнитно-резонансных (SHIMADZU «EPIOS 5») томограмм, на уровне лобных долей и сильвиевой борозды измеряли ширину субарахноидальных пространств, оценивались структурные изменения мозговой ткани, размеры желудочков, расстояния между ними, размеры черепа и их соотношения (индексы).

В соответствии со шкалой Fazekas вещество головного мозга было разделено на перивентрикулярные отделы (1 см от боковых желудочков) и глубокое белое вещество. Визуальная оценка 5 регионов головного мозга в каждом полушарии (лобная область до центральной извилины, теменно-затылочная область, височная область, мозжечок и ствол мозга, базальные ганглии) проводилась по шкале ARWMC (визуальная шкала).

При оценке особенностей вещества головного мозга в перивентрикулярной области различали следующие степени повреждения: нет повреждений (0 балла), фокальное поражение (1 балла), области поражения имеют тенденцию к слиянию (2 балла), диффузное поражение области мозга (3 балла); оценка глубокого белого вещества: нет повреждений (0 балла), одно фокальное поражение ≥ 5 мм (1 балл), более одного фокального поражения (2 балла), сливающиеся области поражения (3 балла) [70].

Оценивались структурные изменения мозговой ткани: количество лакунарных инфарктов, атрофия головного мозга, очаги ишемии, их объём.

Путём ручного обведения контуров этих очагов на каждом срезе и автоматическим вычислением объёма всех очагов (на всех срезах) при помощи программного обеспечения подсчитывались объёмы. При автоматической суммации сегментированных (полуавтоматически) поперечных участков, рассчитывали объёмы желудочков и субарахноидальных пространств. С учётом возраста средне-популяционные значения изучаемых показателей принимались за норму. Объём мозгового черепа вычислялся ручным обведением его контуров на каждом срезе (с уровня большого затылочного отверстия до верхнего среза – по своду черепа) и автоматической их суммацией.

В качестве критерия выраженности внутренней церебральной атрофии использован показатель ширины 3 желудочка; при этом выделялись следующие степени выраженности церебральной атрофия: 7,0 до 7,5 мм - лёгкая; 7,5 до 8 мм – умеренная и более 8,0 мм – выраженная [131].

2.5. Методы статистического анализа результатов исследования

Статистическая обработка материала проведена с использованием стандартного пакета программ прикладного статистического анализа (Statistica10,0). При нормальном распределении признака, достоверность различий средних значений оценивали при помощи t - критерия Стьюдента; при отличном от нормального по U – критерию Манна-Уитни для двух независимых выборок и по критерию Крускала-Уоллиса для нескольких независимых выборок.

Сравнение частотных показателей проводилось по критерию χ^2 . Для оценки взаимосвязи между признаками определяли коэффициент корреляции по Пирсону или ранговой корреляции по Спирмену. Количественные показатели представлены в виде $M \pm m$.

При оценке результатов первого этапа исследования проведён анализ изученных факторов (предикторов) методом множественной регрессии.

Различия полученных результатов считались статистически значимыми при значении $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РИСК РЕЗИСТЕНТНОСТИ К АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ И ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНАЯ ПАТОЛОГИЯ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ (ПЕРВЫЙ ЭТАП)

3.1. Особенности течения артериальной гипертензии и 5-летний риск развития резистентности к лечению у включённых пациентов

Степени тяжести артериальной гипертензии, возрастные и половые особенности артериальной гипертензии. В общей группе пациентов, отвечающих критериям включения в исследование (n=1029) изучена частота степеней тяжести АГ и установлено, что мягкая АГ (1 степень) наблюдается часто (46,9%), умеренная (2 ст.) и тяжёлая (3 ст.) АГ - соответственно у 17,1 и 36,9% пациентов (рисунок 3.1).

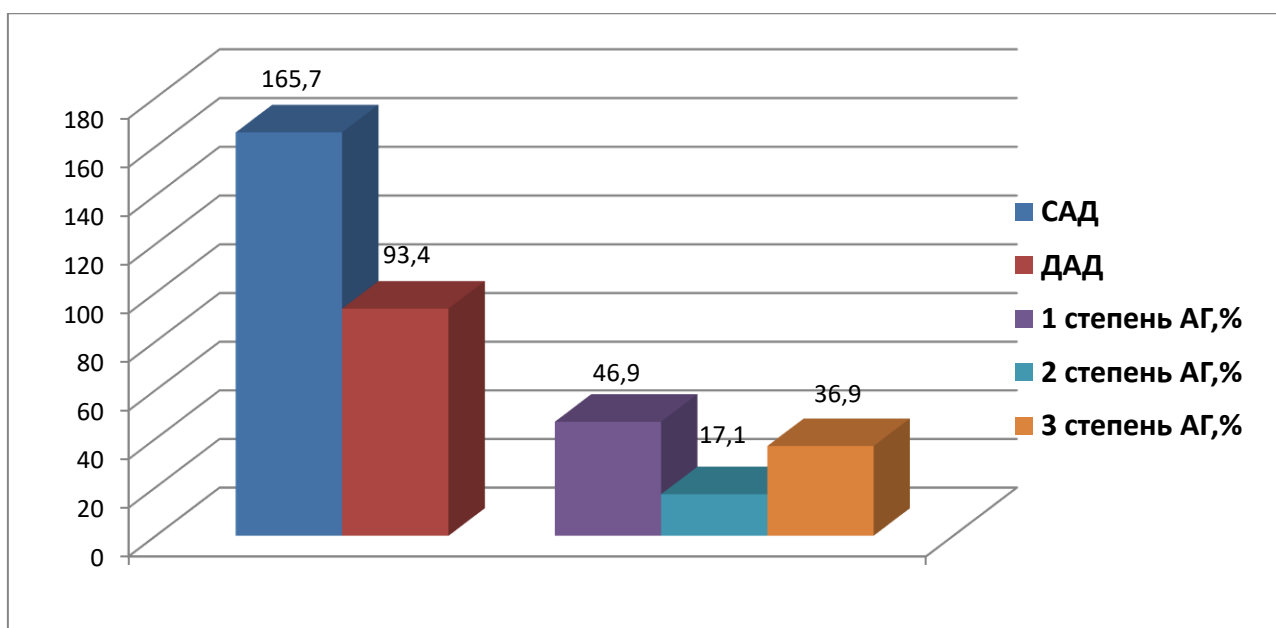


Рисунок 3.1. - Профиль распределения пациентов по степени выраженности артериальной гипертензии в исследуемой выборке (n = 1029)

В общей выборке обследованных пациентов (n=1029) средний уровень систолического артериального давления (САД) составил $165,7 \pm 0,5$ мм рт. ст., а средний показатель диастолического артериального давления (ДАД) достигал $93,4 \pm 0,3$ мм рт. ст.

При сопоставлении степени тяжести АГ с 5-летним риском развития резистентности к лечению (РРР) были выявлены различия в частоте данных показателей в зависимости от пола и возраста пациентов. Эти особенности представлены в таблице 3.1.

Таблица 3.1. - Распределение пациентов по полу, возрасту и уровню 5-летнего риска терапевтической резистентности при АГ (n = 1029)

Показатель	Группа пациентов		p
	Муж.	Жен.	
Всего, абс/%	283/27,5	746/72,5	p<0,0001
Возраст: а) до 60 лет, абс/%	165/58,3	432/57,9	>0,05
б) 60 лет и старше, абс/%	118/41,7	314/42,1	>0,05
р _{а-б}	<0,0001	<0,0001	
Степень АГ:			
а) 1 степень (мягкая АГ), абс/%	121/42,8	353/47,3	>0,05
б) 2 и 3 степень, абс/%	162/57,2	393/52,7	>0,05
р _{а-б}	<0,0001	<0,05	<0,0002
Степень 5-летнего РРР к лечению:			
а) низкая и умеренная	142/50,2	472/63,3	<0,0002
б) высокая и очень высокая ст, абс/%	141/49,8	274/36,7	<0,0002
р _{а-б}	>0,05	<0,0001	

Примечание: p - значимость различия показателей по полу; р_{а-б} – различие показателей между подгруппами а) и б) (по критерию χ^2)

Характерной особенностью пациентов, госпитализированных с АГ в кардиологическое и неврологическое отделения, было значимое преобладание женщин (соответственно мужчин и женщин 27,5 и 72,5%; p<0,0001).

Пациенты до 60 лет составили более половины госпитализированных (58,3 и 57,9% - соответственно мужчин и женщин; p>0,05), что в целом, значимо больше (р_{а-б}<0,0001) пациентов старших возрастных групп (41,7% и 42,1% - соответственно мужчин и женщин; p>0,05).

Умеренная и тяжёлая (2и 3) степени АГ у пациентов в возрасте 60 лет и старше отмечались чаще и составляли 57,2% у мужчин и 52,2% у женщин (p<0,0001), что значимо при сравнении с пациентами до 60 лет (р_{а-б}<0,0001 у

мужчин, $p_{a-6} < 0,01$ – у женщин). Половые различия возрастных групп и уровней АД у пациентов отсутствовали ($p > 0,05$).

Распространённость повышения 5-летнего риска развития резистентности к лечению; возрастные и половые особенности. В общей группе выделены пациенты с низким (до 15 баллов, риск ниже 5%), умеренным (риск от 6 до 29%), *высоким* (риск 30 - 59%) и очень высоким риском (риск 60% и более), соответственно 45/4,4% - 570/55,4 - 260/25,3% - 154/15%.

В рамках исследования стратификации риска резистентности к терапии была проведена дифференциация пациентов на основании 5-летнего РРР. Стратификация осуществлялась путём формирования двух основных когорт: основная группа ($n=615$) с долей 59,8% включала пациентов, демонстрирующих низкий и умеренный риск развития резистентности к антигипертензивной терапии, в то время как сравнительная группа ($n=414$), составляющая 40,2%, объединила пациентов с высоким и крайне высоким риском развития данного состояния. Исследование гендерных аспектов выявило существенные различия в распределении 5-летнего РРР между полами. У представителей мужского пола отмечена достоверно более высокая частота встречаемости повышенного риска резистентности - 49,8% по сравнению с 36,7% у женщин ($p < 0,0002$). Примечательно, что в женской популяции преобладал умеренный риск развития резистентности, охватывающий 63,3% обследованных ($p < 0,0001$). Межгрупповой анализ продемонстрировал статистически значимую диспропорцию в гендерном составе: во второй группе (высокий/очень высокий риск) доля мужчин составила 34,1%, что существенно превышало аналогичный показатель первой группы - 23,1% ($p < 0,001$).

Возраст пациентов с высоким и очень высоким риском несколько выше ($58,8 \pm 0,3$ и $59,2 \pm 0,4$ лет - соответственно в первой и второй группе), хотя это различие не значимое ($p > 0,05$).

Как и следовало ожидать, у пациентов с высоким и очень высоким риском развития резистентности к лечению уровни САД ($174,4 \pm 0,8$ мм рт. ст.;

$p<0,0001$) и ДАД ($98,1\pm0,5$; $p<0,01$) значимо выше таковых у пациентов 1 группы: $159,8,0\pm0,5$ и $90, 3\pm0,3$ мм рт. ст. – соответственно САД и ДАД (таблица 3.2).

Таблица 3.2. - Уровни артериального давления при разной степени 5-летнего риска развития резистентности к лечению (n=1029)

Показатель	Группа пациентов с АГ		Р
	1 гр. (n=615)	2 гр. (n=414)	
Возраст, год	$58,8\pm0,3$	$59,2\pm0,4$	$>0,05$
Мужчины, абс/%	142/23,1	141/34,1	$<0,001$
Женщины, абс/%	473/76,9	273/65,9	$<0,001$
САД, мм рт. ст.	$159,8,0\pm0,5$	$174,4\pm0,8$	$p<0,0001$
ДАД, мм рт. ст.	$90, 3\pm0,3$	$98,1\pm0,5$	$<0,01$
Степень АГ:			
1 степень (мягкая АГ), абс/%	398/64,7	75/18,1	$p<0,0001$
2 степень (умеренная АГ), абс/%	80/13,0	96/23,2	$p<0,0001$
3 степень (тяжёлая АГ), абс/%	137/22,3	243/58,7	$p<0,0001$

Примечание: 1-я группа - пациенты с низким и умеренным 5-летним РРР к терапии; 2-я группа - с высоким и очень высоким 5-летним риском. р - статистическая значимость различий между обеими группами; количественные показатели сравнивали с использованием U-критерия Манна-Уитни, категориальные показатели - с применением критерия χ^2

Мягкая АГ (1 степень) наблюдается у пациентов 1 группы в 64,7% случаев и у 18,1% пациентов 2 группы ($p<0,0001$). Высокий и очень высокий РРР к лечению (2 группа) сопровождается учащением умеренной (96/23,2%) и тяжёлой (239/58,7%) степени АГ, что значимо чаще ($p<0,0001$), чем в первой группе (13% и 22,3% - соответственно частота умеренной и тяжёлой АГ).

Корреляционный анализ в общей группе пациентов с артериальной гипертензией выявил сильную одностороннюю взаимосвязь между систолическим артериальным давлением и степенью тяжести АГ ($r=0,920416$; $p<0,05$), а также умеренную, но статистически значимую корреляцию с 5-летним риском развития резистентности к терапии ($r=0,449263$; $p<0,05$; рисунок 3.2).

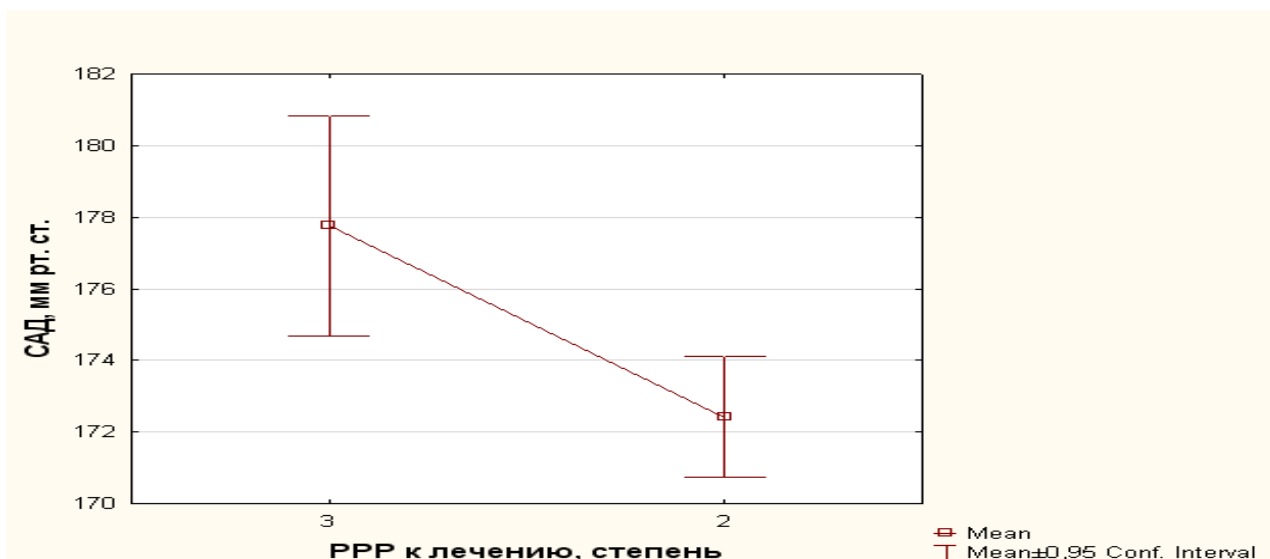


Рисунок 3.2. - Значимость систолического артериального давления (САД) в повышении степени риска развития резистентности к лечению

Выраженное повышение систолического артериального давления демонстрирует наиболее тесную корреляцию со степенью тяжести артериальной гипертензии. У пациентов с высоким и очень высоким риском развития резистентности к терапии наблюдается более выраженная и частая элевация систолического артериального давления по сравнению с диастолическим.

Исследование корреляции между коморбидностью и пятилетним PPP к терапии среди пациентов, страдающих артериальной гипертензией, продемонстрировало значимую дифференциацию между исследуемыми группами (таблица 3.3). Примечательно, что у пациентов с высоким пятилетним PPP (280 человек, составляющих 67,6% группы) достоверно чаще ($p < 0,0001$) регистрировался высокий уровень коморбидности, определяемый индексом коморбидности ≥ 6 баллов, в сравнении с группой низкого риска (менее 30%), где аналогичный показатель наблюдался лишь у 184 пациентов (29,9%).

У пациентов группы высокого риска анамнез характеризуется статистически значимо более высокой частотой инфаркта миокарда (48,1%; $p < 0,0001$) и клинических проявлений хронической сердечной недостаточности

(93,0%; $p < 0,0001$). Кроме того, во второй группе достоверно чаще встречались сахарный диабет (23,4%; $p < 0,01$), повышенный индекс массы тела и ожирение (38,9%; $p < 0,0001$).

Таблица 3.3. - Коморбидные заболевания и синдромы у пациентов с артериальной гипертонией в зависимости от степени 5-летнего риска развития резистентности к лечению

Показатель	Группы пациентов с АГ		p
	1 гр. (n=615)	2 гр. (n=414)	
Индекс коморбидности, степень:			
• 1-2 степени, абс/%	431/70,1	134/32,4	<0,0001
• 3 степень, абс/%	184/29,9	280/67,6	<0,0001
Сахарный диабет, абс/%	113/18,4	97/23,4	<0,05
Индекс массы тела более 28 кг/м ² , абс/%	142/23,1	161/38,9	<0,0001
Перенесенный инфаркт миокарда, абс/%	177/28,8	199/48,1	<0,0001
Хроническая сердечная недостаточность, абс/%	505/82,1	385/93,0	<0,0001
Депрессия, абс/%	107/17,7	198/47,8	<0,0001
Перенесенные ОНМК, абс/%	112/18,2	143/34,5	<0,0001
Гипертоническая энцефалопатия, абс/%	503/81,8	370/89,4	<0,001

Примечание: 1-я группа - пациенты с низким и умеренным 5-летним РРР к терапии; 2-я группа - с высоким и очень высоким 5-летним риском. p - статистическая значимость различий между обеими группами; количественные показатели сравнивали с использованием U-критерия Манна-Уитни, категориальные показатели - с применением критерия χ^2

У пациентов с высоким и очень высоким 5-летним РРР к антигипертензивной терапии, высокий индекс коморбидности обусловлен, главным образом, не только учащением ХСН, перенесённым ИМ, сахарным диабетом, но и проявлениями ГЭ (89,4%) и перенесённых ОНМК (34,5%), которые, довольно часто (в 47,8% случаев) сопровождаются проявлениями депрессии разной выраженности ($p < 0,0001$; рисунок 3.3).

У пациентов с высоким и очень высоким 5-летним риском развития резистентности к лечению корреляционный анализ позволил установить

наличие слабых, однако статистически значимых связей между уровнем данного риска и несколькими клиническими характеристиками.

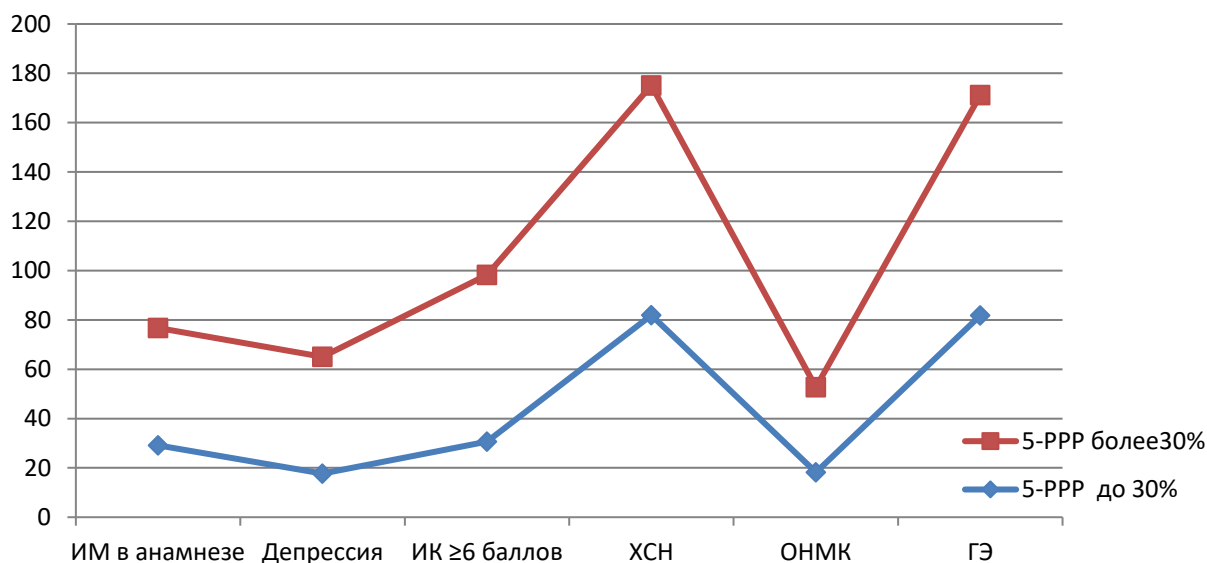


Рисунок 3.3 - Распределение основных сердечно-сосудистых, цереброваскулярных и коморбидных состояний у пациентов с различной вероятностью развития резистентности к антигипертензивной терапии в течение 5 лет

Наряду с показателями артериального давления, включая САД и ДАД, значимую взаимосвязь с повышением риска резистентности демонстрировали осложнённое течение гипертонической болезни, мужской пол, наличие перенесённого ОНМК и гипертонической энцефалопатии.

Кроме того, в этой группе пациентов были выявлены статистически значимые корреляции с выраженностью депрессивного синдрома ($r=0,220970$; $p<0,05$) и наличием инфаркта миокарда в анамнезе, частота которого также возрастала по мере увеличения риска резистентности к терапии ($r=0,15979$; $p<0,05$).

При анализе общей группы пациентов с артериальной гипертензией обнаружена слабая, но достоверная корреляция между 5-летним риском развития резистентности к лечению и индексом коморбидности ($r=0,442466$; $p<0,05$) (рисунок 3.4).

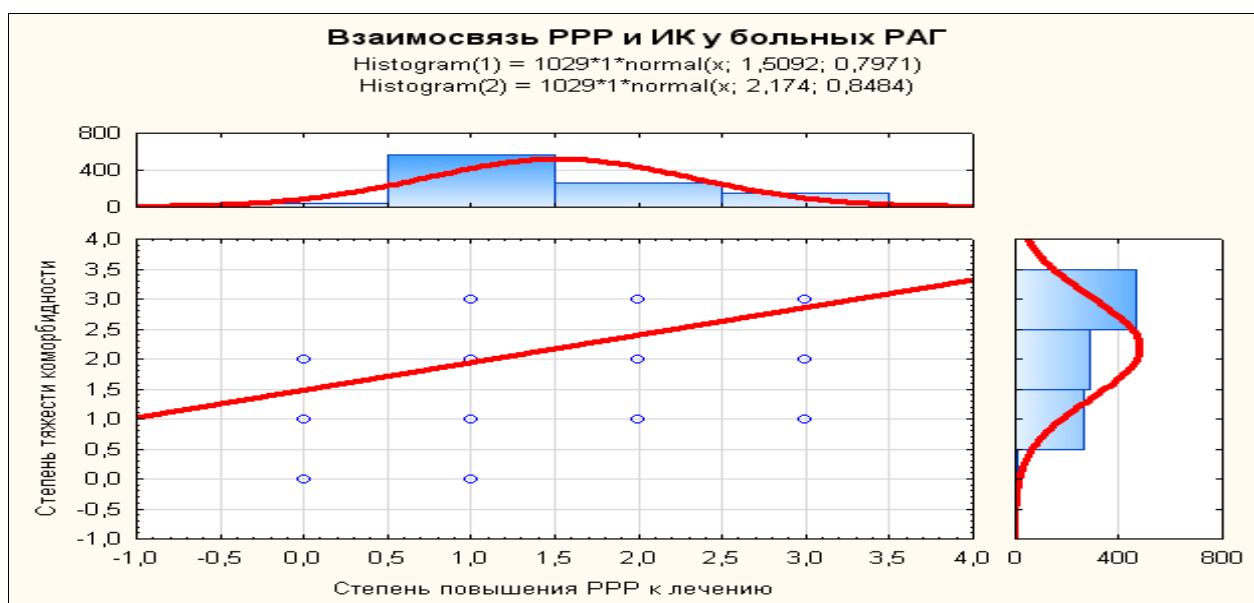


Рисунок 3.4. - Взаимосвязь степени повышения 5-летнего PPR к лечению со степенью тяжести коморбидности ($r=0,442466$ по Spearman; общая группа)

В общей группе пациентов установлены умеренные положительные корреляции между риском развития резистентности к терапии и рядом клинических показателей. Наиболее тесная взаимосвязь выявлена с индексом коморбидности ($r=0,442466$). Кроме того, риск резистентности возрастал по мере повышения уровня систолического и диастолического артериального давления, а также увеличения выраженности депрессивного синдрома ($r=0,379866$; $p<0,05$) (рисунки 3.4 и 3.5).

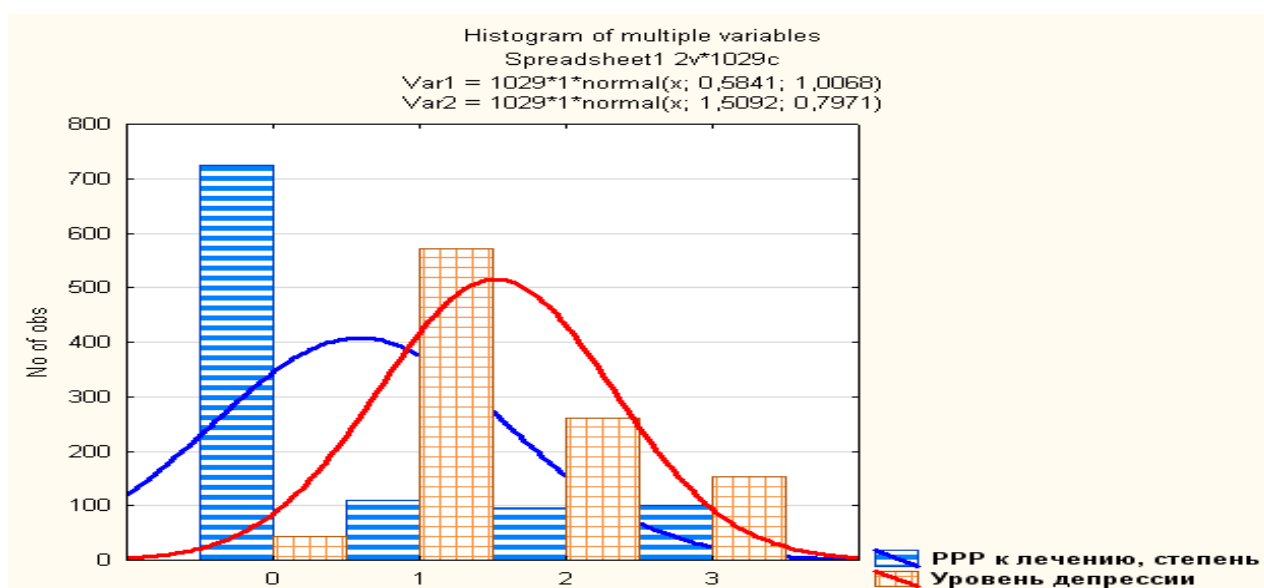


Рисунок 3.5 - Корреляция между показателем 5-летнего PPR и тяжестью депрессии у обследованных пациентов ($r = 0,379866$; Spearman)

При анализе клинических показателей установлена связь между увеличением 5-летнего РРР и рядом патофизиологических параметров. Наиболее выраженная корреляция отмечена с уровнем САД и степенью АГ ($p<0,0001$).

Среди сопутствующих заболеваний у пациентов с более высоким РРР чаще регистрировалась ХСН. Существенное значение также имели анамнестические указания на перенесённый инфаркт миокарда и цереброваскулярные осложнения, включая острые нарушения мозгового кровообращения и гипертоническую энцефалопатию. Неблагоприятный профиль риска дополняли сахарный диабет, нарушения липидного обмена, избыточная масса тела и ожирение. Эти изменения сопровождались статистически значимым повышением индекса коморбидности и большей выраженностью депрессивной симптоматики.

3.2. Структура перенесённых острых нарушений мозгового кровообращения у больных гипертонической болезнью

Половые и возрастные особенности ОНМК. При анализе распределения ОНМК выявлены отчётливые половые и возрастные различия (рисунок 3.6). У мужчин частота ОНМК была выше, чем у женщин: 34,3% против 21,3% соответственно ($p<0,01$).

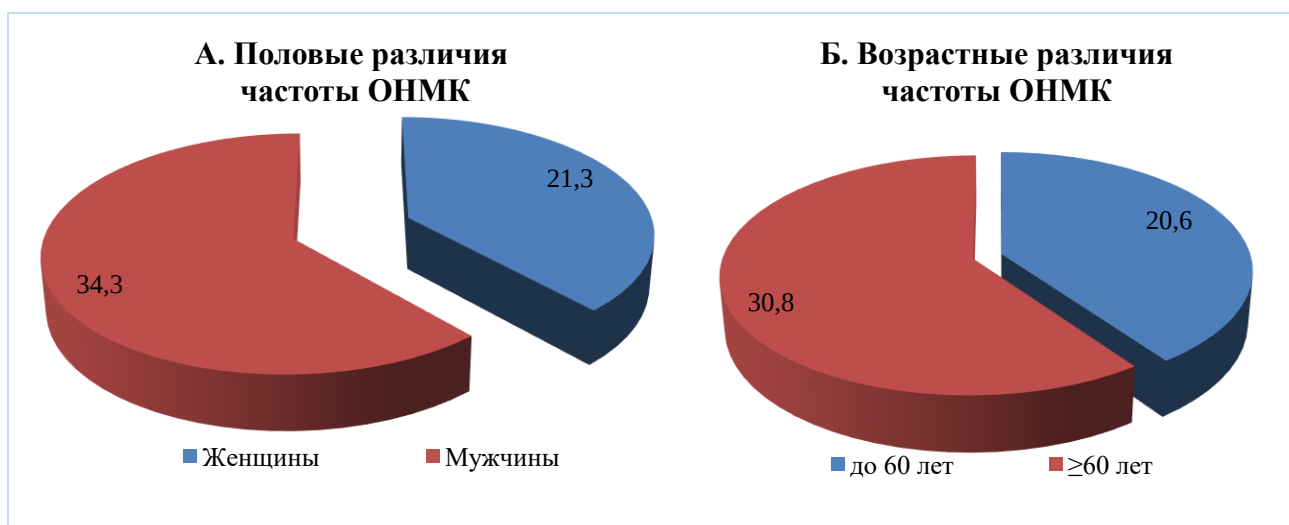


Рисунок 3.6.- Частота острых нарушений мозгового кровообращения у пациентов разного пола (А) и возраста (Б) с гипертонической болезнью

При оценке анамнеза острых нарушений мозгового кровообращения, включая ишемический и геморрагический инсульт, а также транзиторные ишемические атаки, установлено, что у большинства пациентов ОНМК ранее не регистрировались - 773 (75,1%). Отсутствие ОНМК в анамнезе чаще отмечалось у женщин, чем у мужчин: 78,7% против 65,7% соответственно ($p < 0,001$).

Сходная закономерность прослеживалась и при сравнении возрастных групп. У пациентов старше 60 лет цереброваскулярные события регистрировались чаще, чем у лиц более молодого возраста: 30,8% против 20,6% ($p < 0,01$). Эти различия сохранялись при раздельном анализе ишемического и геморрагического инсульта: оба варианта ОНМК чаще встречались у мужчин и пациентов пожилого возраста ($p < 0,05$; таблица 3.4).

Таблица 3.4.- Распространённость ОНМК в общей группе пациентов с гипертонической болезнью, включённых в исследование (абс/%)

Показатель	Группа пациентов				
	Всего (n=1029)	Пол		Возраст	
		Муж. (n=283)	Жен. (n=746)	до 60 лет (n=597)	≥60 лет (n=432)
Отсутствуют ОНМК	773/75,1	186/65,7	587/78,7*	478/80,1	295/68,3**
ОНМК (всего)	256/24,9	97/34,3	159/21,3*	123/20,6	133/30,8**
• ишемический инсульт	191/18,6	65/23,0	126/16,9*	91/15,2	100/23,1**
• геморрагический инсульт	30/2,9	19/6,7	11/1,5*	8/1,3	22/5,1**
• транзиторная ишемическая атака	35/3,4	13/4,6	22/2,9	24/5,4	11/2,6**

Примечание: * - статистически значимые половые различия показателей ($p < 0,05$); ** - статистически значимые возрастные различия показателей. Сравнение проводили с использованием критерия χ^2

В структуре ОНМК преобладал ишемический инсульт: его частота более чем втрое превышала распространённость геморрагического инсульта. Это подтверждает, что среди выявленных цереброваскулярных осложнений основное место занимало ишемическое поражение головного мозга.

Транзиторные ишемические атаки регистрировались значительно реже. Вместе с тем у мужчин прослеживалась тенденция к более частому

выявлению ТИА, что может быть связано с различиями в сосудистом профиле риска, гемодинамических нарушениях и поведенческих факторах.

Корреляционный анализ показал наличие статистически значимых связей между частотой и тяжестью ОНМК и рядом клинических факторов: возрастом, мужским полом, депрессивным синдромом и хронической сердечной недостаточностью ($p < 0,05$). Наиболее тесная связь отмечена с инфарктом миокарда в анамнезе ($r = 0,565307$; $p < 0,05$) (рисунок 3.7).

У пациентов без перенесённого ИМ ($n = 653$) ОНМК были зарегистрированы в 40 случаях (6,1%). Среди пациентов с ИМ в анамнезе ($n = 376$) частота ОНМК была значительно выше - 216 случаев (57,5%), что подтверждает выраженную ассоциацию между перенесённым инфарктом миокарда и цереброваскулярными осложнениями.

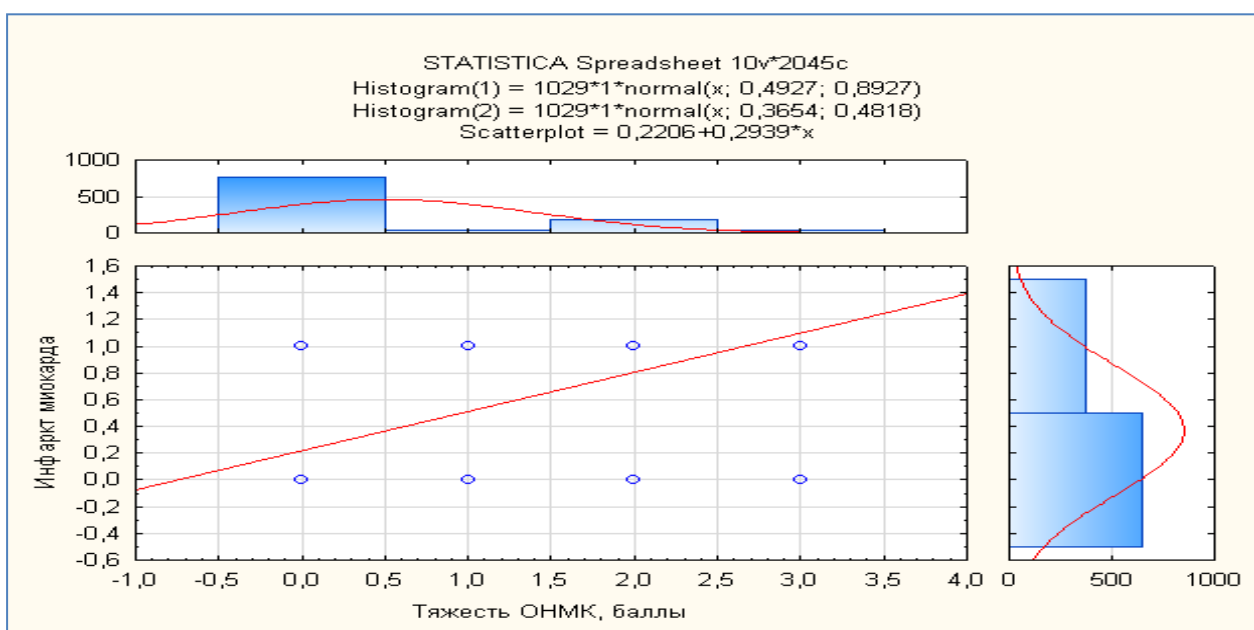


Рисунок 3.7.- Взаимосвязь тяжести острых нарушений мозгового кровообращения с частотой перенесённого инфаркта миокарда ($r = 0,565307$; по Spearman)

У пациентов с ГБ и субоптимальной приверженностью к терапии риск острых цереброваскулярных событий определялся не одним фактором, а сочетанием клинических и анамнестических признаков. Среди ключевых предикторов особое значение имеет анамнез перенесённого ИМ, который демонстрирует наиболее выраженную корреляцию с риском развития ОНМК.

Дополнительными факторами, усугубляющими риск цереброваскулярных осложнений, выступают возрастные и гендерные характеристики (преимущественно мужской пол), наличие ХСН, а также коморбидная депрессивная симптоматика. При оценке структуры острых нарушений мозгового кровообращения у больных гипертонической болезнью установлено преобладание ишемического инсульта. Его частота более чем в 3 раза превышала частоту геморрагического инсульта, что свидетельствует о ведущем месте ишемических цереброваскулярных событий в данной группе пациентов.

Взаимосвязь частоты ОНМК и PPP к лечению. Для уточнения роли 5-летнего риска развития резистентности к лечению был проведён анализ распространённости и структуры цереброваскулярных заболеваний у пациентов с гипертонической болезнью. Сопоставление полученных данных с различными степенями риска позволило выявить ряд закономерностей, представленных в таблице 3.5.

Таблица 3.5 - Сравнительная характеристика цереброваскулярных заболеваний у пациентов с гипертонической болезнью с различным уровнем 5-летнего риска формирования резистентности к лечению (n = 1029), абс. (%)

Показатель	Группа пациентов с ГБ			
	Всего (n=1029)	5-летний PPP		p ₁₋₂
		1 гр. <30%, (n=615)	2 гр. ≥ 30%, (n=414)	
Отсутствуют перенесенные ОНМК	773/75,1	502/81,6	271/65,5	<0,0001
ОНМК (всего)	256/24,9	113/18,4	143/34,5	<0,0001
• ишемический инсульт	191/18,6	78/12,7	113/27,3	<0,0001
• геморрагический инсульт	30/2,9	6/0,98	24/5,8	<0,000
• транзиторная ишемическая атака	35/3,4	29/4,7	6/1,4	<0,01
Сочетание ИМ с ОНМК	206/20,0	102/16,6	104/25,1	<0,001

Примечание: p₁₋₂ – отмечены статистически значимые различия показателей 1 и 2 групп (по критерию χ^2)

1) острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) имели место у 143 (34,5%) пациентов второй группы (с высоким и очень высоким риском),

что значительно превышает этот показатель у пациентов первой группы (113/18,4%; $p < 0,0001$);

2) на фоне высокого риска РРР к лечению (2 группа) частота и тяжесть ОНМК имеют значимую прямую взаимосвязь со степенью тяжести АГ, индексом коморбидности, с возрастом и с перенесённым инфарктом миокарда. Особенно важно отметить сильную взаимосвязь с осложнённым течением ГБ, т.е. с сочетанием перенесённого инфаркта миокарда с ишемическим или геморрагическим инсультом (рисунок 3.8);

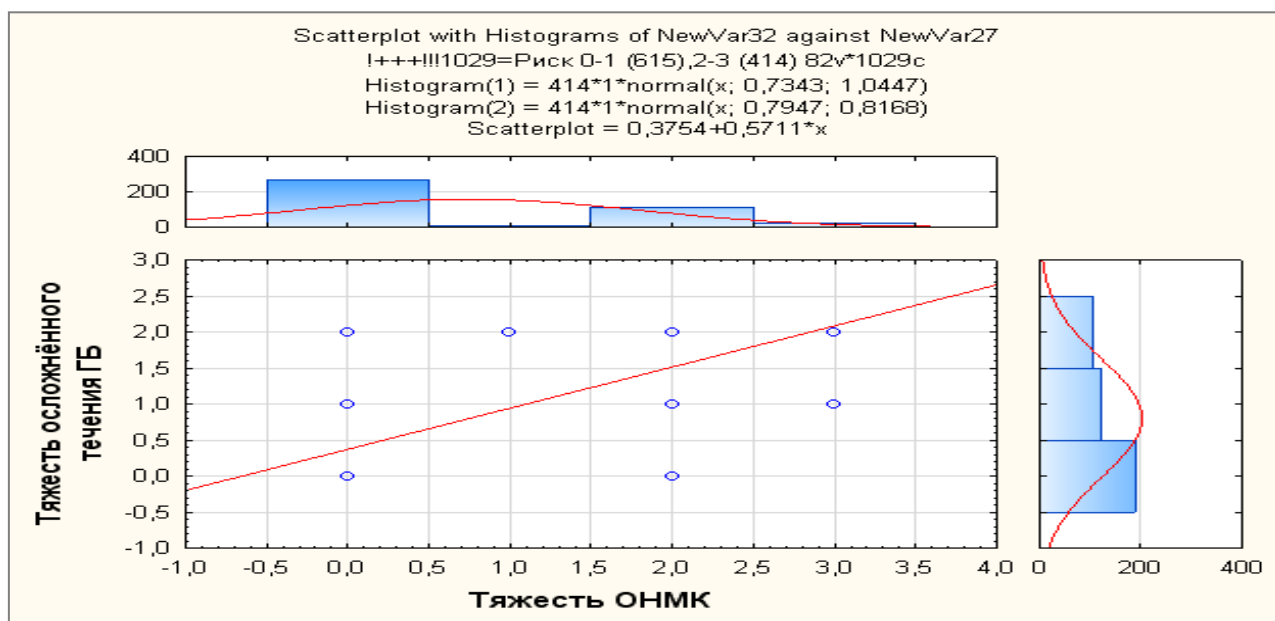


Рисунок 3.8 - Связь выраженности цереброваскулярного события с осложнённым течением гипертонической болезни во 2-й группе ($r = 0,712690$; $p < 0,05$; Spearman)

3) у пациентов с высоким и очень высоким 5-летним риском развития резистентности к лечению транзиторная ишемическая атака регистрировалась сравнительно редко и составила 3,4% случаев. Вместе с тем её частота была неодинаковой в группах сравнения: у больных с низким и умеренным риском ТИА выявлялась чаще, чем у пациентов с высоким и очень высоким риском, соответственно 4,7% и 1,4% ($p < 0,01$). Таким образом, при более низком уровне 5-летнего риска развития резистентности к терапии частота ТИА оказалась примерно в 3 раза выше;

4) в группе пациентов с высоким 5-летним риском развития резистентности к лечению отмечено статистически значимое увеличение распространённости как ишемического, так и геморрагического инсульта ($p < 0,0001$);

5) У больных первой группы, характеризовавшихся низким риском, были выявлены прямые значимые корреляционные связи между частотой и тяжестью острых нарушений мозгового кровообращения и рядом клинических факторов. К ним относились уровень риска развития резистентности к лечению, возраст пациентов, частота и выраженность хронической сердечной недостаточности, а также индекс коморбидности. Наиболее выраженная взаимосвязь установлена с перенесённым инфарктом миокарда ($r = 0,690699$; $p < 0,05$).

Сопоставление полученных данных выявило, что сравнительное учащение транзиторных ишемических атак у пациентов первой группы (с низким и умеренным 5-летним риском развития резистентности к лечению), наряду со значимо низкой частотой ДЭ и инсультов, указывает на возможную церебропротективную значимость ТИА.

В этой связи, такое сочетание признаков (появление ТИА на фоне невысокого 5-летнего РРР к лечению) можно рассматривать как фактор, возможно, способствующий ишемическому прекондиционированию мозговых структур и повышающий устойчивость к ишемическим влияниям.

Таким образом, факторами, взаимосвязанными с частотой и тяжестью ОНМК, являются мужской пол, высокий 5-летний РРР к лечению, высокая степень коморбидности, особенно осложнённое течение ГБ с сочетанием перенесённого ИМ с ОНМК. У больных гипертонической болезнью с неполной приверженностью к лечению (не ниже 3 баллов), значимо чаще развивается ишемический инсульт, тогда как развитие геморрагического инсульта наблюдается значительно реже.

3.3. Распространённость гипертонической энцефалопатии и особенности церебральной гемодинамики у обследованных пациентов

Распространённость гипертонической энцефалопатии. При оценке хронических НМК у пациентов с гипертонической болезнью было установлено, что ГЭ являлась одной из наиболее часто выявляемых форм цереброваскулярной патологии. В общей группе обследованных признаки ГЭ различной степени выраженности определялись у 873 пациентов, что составило 84,8% выборки. Отсутствие клинических проявлений гипертонической энцефалопатии зарегистрировано у 156 пациентов (15,2%), характеризовавшихся недостаточной приверженностью к лечению. Полученные данные представлены в таблице 3.6.

Таблица 3.6. - Распространённость гипертонической энцефалопатии у пациентов с гипертонической болезнью (абс/%)

Показатель	Больные с гипертонической энцефалопатией						
	Всего (n=1029)	Пол			Возраст		
		Муж. (n=283)	Жен. (n=746)	p	до 60 лет (n=597)	≥60 лет (n=432)	p
ГЭ, абс/%	873/84,8	251/88,7	622/83,4	<0,05	448/75,0	425/98,4	<0,0001
Нет ГЭ, абс/%	156/15,2	32/11,3	124/16,6	<0,05	149/25,0	7/1,6	<0,0001

Примечание: p - статистически значимые различия по исследуемым показателям (по критерию χ^2)

У пациентов с гипертонической болезнью и приверженностью к лечению не ниже 3 баллов преобладает начальная стадия гипертонической энцефалопатии, при этом соотношение начальной стадии к более выраженным (2-3 стадии) составляет 3:2. Анализ гендерных и возрастных особенностей показал более высокую частоту клинических проявлений хронической ишемии мозга на фоне артериальной гипертензии у мужчин по сравнению с женщинами ($p<0,05$). В старшей возрастной группе гипертоническая энцефалопатия различной степени выраженности наблюдалась практически у всех пациентов (98,4%; $p<0,0001$).

Среди пациентов с гипертензивной энцефалопатией преобладали случаи начальной (первой) стадии заболевания - 517 пациентов (59,2%). Более выраженные клинические проявления ГЭ наблюдались у 356 пациентов (40,8%), из которых вторая стадия диагностирована у 294 пациентов (33,7%), а третья стадия - у 62 пациентов (7,1%).

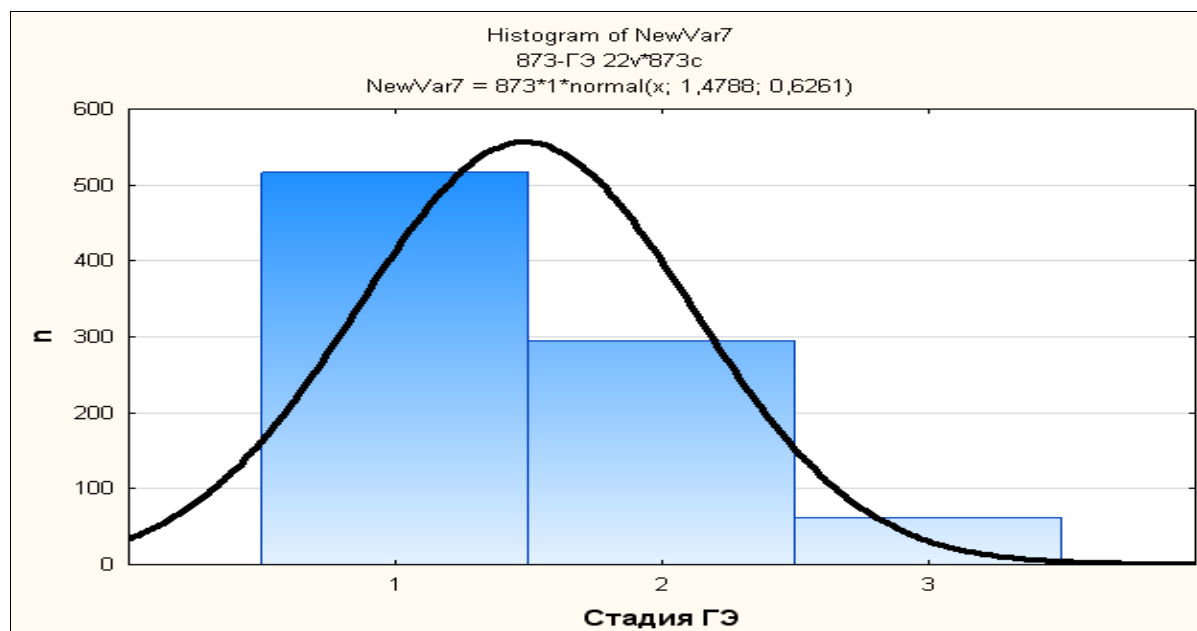


Рисунок 3.9. - Частотное распределение стадий ГЭ в группе пациентов с ГБ

Клинико-гемодинамические показатели гипертензивной энцефалопатии. При изучении клинико-гемодинамического фона установлено, что средний возраст у пациентов с ГЭ выше, чем при её отсутствии ($60,2 \pm 0,2$; и $52,1 \pm 0,3$ - соответственно у больных с ГЭ и без таковой; $p < 0,001$).

Взаимосвязь выраженности ГЭ с возрастом умеренная, прямая ($r = 0,407831$; $p < 0,05$).

Уровни САД выше у пациентов 1 группы ($p < 0,0001$); значимое различие уровня ДАД в сравниваемых группах отсутствовало ($p > 0,05$).

Пациентов с 1-2-3 степенью АГ на фоне ГЭ было соответственно 378 (43,3%) – 155 (17,6%) – 340 человек (39%), т.е. 1 степень АГ – реже, 2 и 3 степени АГ – чаще ($p < 0,001$), чем при отсутствии ГЭ.

Клинико-гемодинамические характеристики пациентов с гипертензивной болезнью (ГБ) были проанализированы с учётом наличия

или отсутствия проявлений гипертонической энцефалопатии (ГЭ). Полученные результаты, отражающие особенности данного фона у обследованных больных, приведены в таблице 3.7.

Среди пациентов с установленной ГЭ у 370 человек, что составило 42,4%, был выявлен высокий и очень высокий риск развития резистентности к лечению. Данный показатель указывает на значительную долю больных с неблагоприятным прогнозом эффективности антигипертензивной терапии в этой клинической группе.

Таблица 3.7. - Сравнение клинических и гемодинамических показателей у больных ГБ с признаками ГЭ и без них

Показатель	Группа пациентов с ГБ		p
	с ГЭ (n=873)	Без ГЭ (n=156)	
Муж, %	251/28,8	32/20,5	<0,05
Жен, %	622/71,2	124/79,5	<0,05
Возраст, лет	60,2±0,2	52,1±0,3	<0,001
САД	166,3±0,5	162,3±1,1	<0,05
ДАД	93,6±0,3	92,3±0,5	>0,05
Степень АГ:	1,957±0,031	1,647±0,069	>0,05
1 степень АГ, абс/%	378/43,3	95/60,9	<0,0001
2 степень АГ, абс/%	155/17,6	21/13,5	>0,05
3 степень АГ, абс/%	340/39,0	40/25,6	<0,002
5-летний РРР к лечению (степень)	1,576±0,026	1,135±0,074	<0,01
• низкий и умеренный, абс%	503/57,6	112/71,8	<0,001
• высокий и очень высокий, абс%	370/42,4	44/28,2	<0,001

Примечание: p – значимость различия показателей между 1 и 2 группами (абсолютных показателей по U-тесту Манна Уитни, относительных – по χ^2)

Взаимосвязь выраженности ГЭ с РРР к лечению – прямая, умеренная ($r=0,352258$; рисунок 3.10).

Низкая и умеренная степени 5-летнего риска наблюдались у 503 (57,6%) пациентов. Снижение эффективности антигипертензивной терапии с развитием неконтролируемой и резистентной (278/31,8; $p<0,0001$) АГ почти исключительно наблюдалось у пациентов с ГЭ.

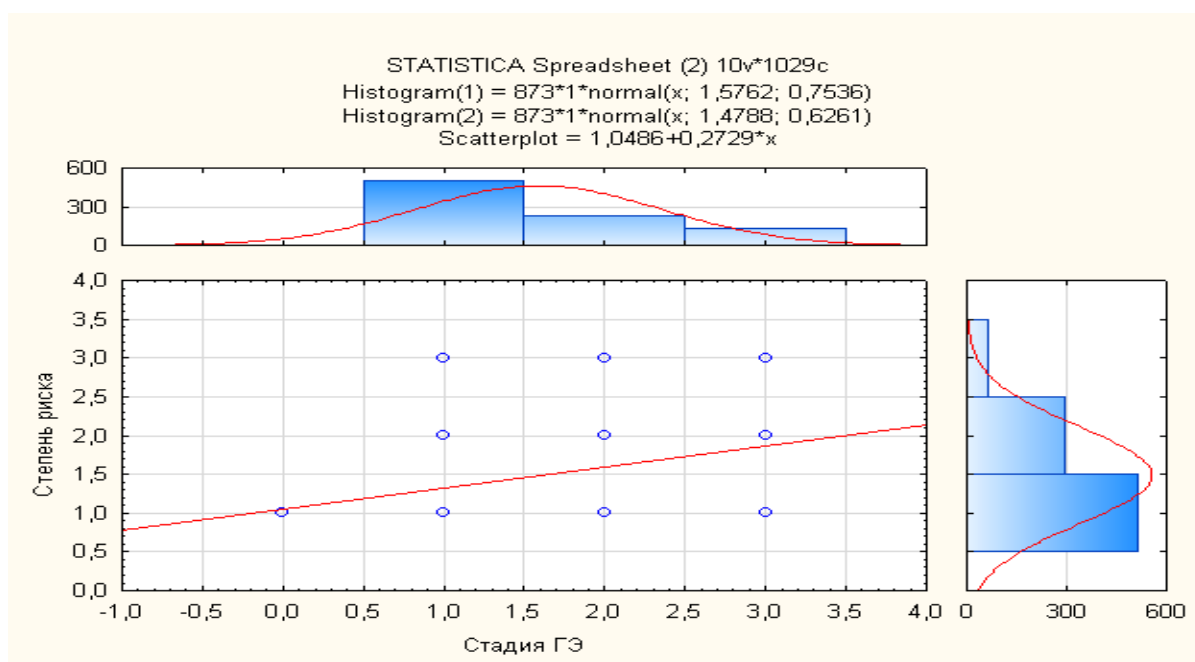


Рисунок 3.10.- Взаимосвязь тяжести гипертензивной энцефалопатии (ГЭ) с риском развития резистентности к лечению ($r=0,352258$; по Spearman)

При отсутствии ГЭ низкая и умеренная степени 5-летнего риска наблюдаются у преобладающего большинства пациентов (71,8%), тогда как высокий и очень высокий риск - только у 28,2%.

Таким образом, у пациентов с гипертензивной болезнью, даже при сохранённой приверженности к терапии на уровне не ниже 3 баллов, течение заболевания сопровождалось повышением 5-летнего риска развития резистентности к лечению и более частым выявлением выраженных стадий гипертензивной энцефалопатии (ГЭ).

Полученные данные свидетельствуют о том, что увеличение РРР к антигипертензивной терапии у больных ГБ сочетается с ростом частоты острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) и нарастанием распространённости ГЭ. При этом высокий и очень высокий РРР к лечению чаще регистрировались именно на фоне цереброваскулярных осложнений. Это подчёркивает необходимость дальнейшего изучения гипертензивной энцефалопатии как широко распространённой, медленно прогрессирующей и социально значимой формы нарушения мозгового кровообращения.

Гипертоническая энцефалопатия и коморбидная патология. Анализ взаимосвязи гипертонической энцефалопатии с коморбидной патологией, имеющей общие этиопатогенетические механизмы с цереброваскулярными заболеваниями, выявил значимо более высокий средний индекс коморбидности у пациентов с ГЭ по сравнению с пациентами без признаков ГЭ ($p < 0,02$). У пациентов с ГЭ также отмечена более высокая частота ИБС и ХСН, особенно III функционального класса ($p < 0,001$). Сочетанное течение ИБС и ишемического инсульта наблюдалось у 19% пациентов с ГЭ, при этом хроническая сердечная недостаточность различной степени выраженности выявлена у 88,6% пациентов: у большинства (563 пациента; 64,5%) - легкой степени, у 210 пациентов (24,1%) - III функционального класса.

Результаты изучения коморбидных заболеваний и синдромов у пациентов с гипертонической болезнью указывают, что большая частота неконтролируемой и резистентной к лечению АГ (31,8%), депрессивных расстройств разной выраженности (31%) и высокая коморбидность (53,2%) у пациентов с ГЭ сопровождаются учащением кардиоваскулярных (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, инсульты и ТИА) осложнений (46,6%). Тяжесть ИБС взаимосвязана с выраженностью ГЭ односторонней, умеренной (близкой к сильной) и значимой связью ($r = 0,635769$; $p < 0,05$; рисунок 3.11).

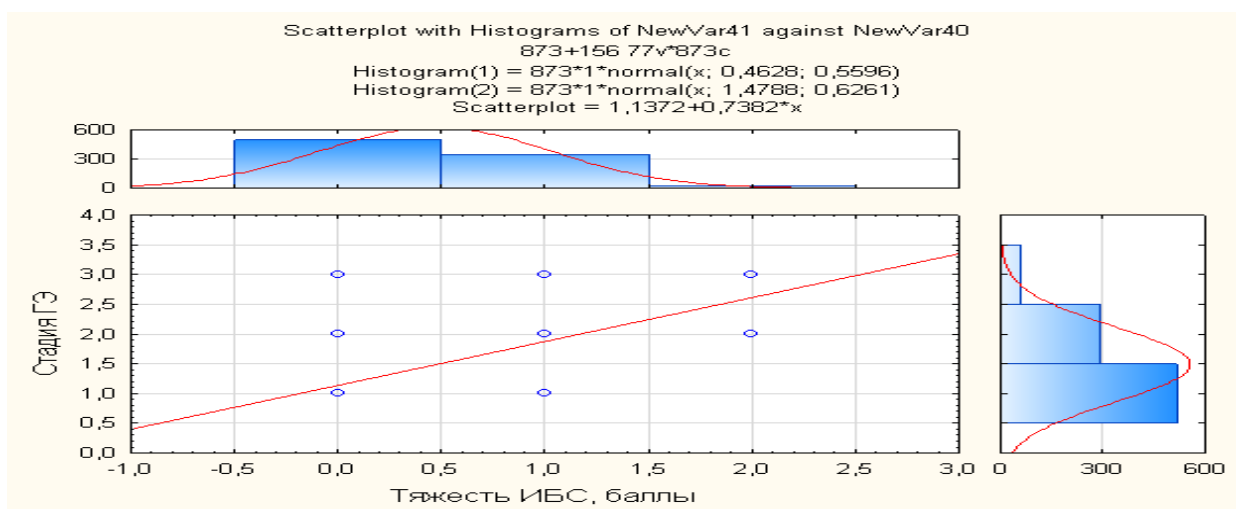


Рисунок 3.11.- Взаимосвязь между выраженностью ГЭ и тяжестью ИБС
($r = 0,635769$; $p < 0,05$)

У пациентов с гипертонической энцефалопатией выявлена более высокая частота ИБС и ХСН, особенно III функционального класса ($p<0,001$), по сравнению с пациентами без ГЭ (таблица 3.8).

Таблица 3.8. - Коморбидные заболевания и синдромы у пациентов гипертонической болезнью в зависимости от наличия проявлений гипертонической энцефалопатии (ГЭ)

Показатель	Группа пациентов с ГБ		p
	с ГЭ n=873)	без ГЭ (n=156)	
Коморбидность (степень):	2,32±0,027	1,55±0,035	<0,02
• низкая, абс%	182/20,8	94/60,3	<0,0001
▪ умеренная, абс%	227/26,0	61/39,1	<0,0001
▪ высокая, абс%	464/53,2	1/0,6	<0,0001
Сахарный диабет, абс/%	183/21,0	27/17,3	>0,05
Индекс массы тела более 28 кг/м ² , абс/%	265/30,4	38/24,4	>0,05
ИБС (инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия), абс/%	376/43,1	3/1,9	<0,0001
Хроническая сердечная недостаточность, абс/%	773/88,6	117/75,0	<0,001
- 1-2 ФК ХСН	563/64,5	117/75,0	<0,02
- 3 ФК ХСН	210/24,1	0	<0,0001
Депрессия, абс/%	271/31,0	34/21,8	<0,02
Перенесенные острые кардиоваскулярные осложнения (всего)	407/46,6	3/1,9	<0,0001

Примечание: p - значимость различий между обеими группами (для количественных значений применялся U-тест Манна Уитни, для качественных применялся критерий χ^2)

При этом у пациентов с гипертонической болезнью наблюдается прямая зависимость между частотой тяжёлых форм ИБС (инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия) и степенью выраженности гипертонической энцефалопатии. Корреляционный анализ в первой группе пациентов выявил умеренные, значимые, односторонние взаимосвязи между выраженностью ГЭ и следующими параметрами: тяжестью хронической сердечной

недостаточности ($r=0,263940$; $p<0,05$), выраженностью депрессии ($r=0,300592$; $p<0,05$) и индексом коморбидности ($r=0,361045$; $p<0,05$) (рисунок 3.12).

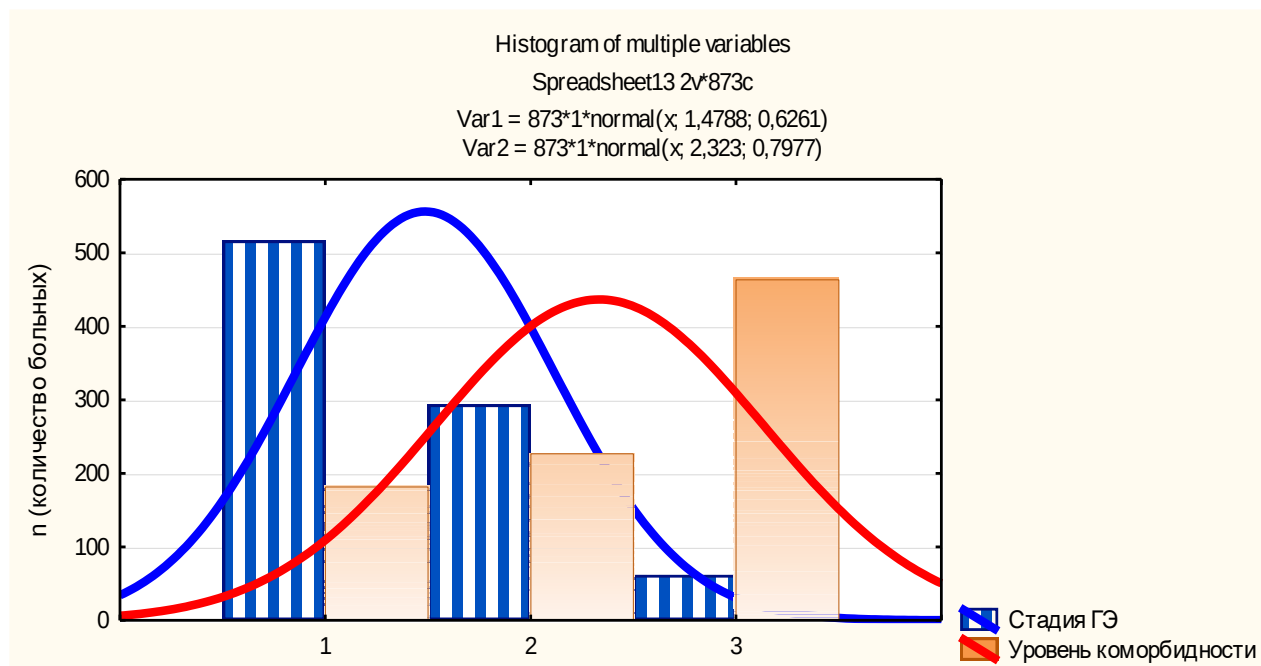


Рисунок 3.12. - Соотношение между тяжестью ГЭ и уровнем коморбидности ($r=0,361045$; $p<0,05$)

При отсутствии проявлений ГЭ (вторая группа), отмечена низкая частота и выраженность ХСН ($p<0,001$), депрессии ($p<0,02$) и тяжёлой коморбидности ($p<0,0001$). При этом взаимосвязь ИК умеренная, односторонняя с уровнем САД ($r=0,589292$; $p<0,05$) и ДАД ($r=0,471787$; $p<0,05$) и выраженностью ХСН ($r=0,443338$; $p<0,05$).

Таким образом, большая частота проявлений гипертонической энцефалопатии, установленная у пациентов общей группы ($n=1029$), наряду со значимой взаимосвязью её выраженности как с уровнем САД и ДАД, возрастом, перенесёнными ОНМК, ИБС, так и со степенью РРР к лечению и уровнем коморбидности, свидетельствуют о важности более детального изучения этой формы недостаточности мозгового кровообращения.

Анализ гендерных и возрастных особенностей хронической ишемии мозга на фоне артериальной гипертензии выявил значимо более высокую частоту клинических проявлений у мужчин по сравнению с женщинами ($p<0,05$). Наиболее выраженные изменения выявлены у пациентов старшей

возрастной группы. В этой категории гипертоническая энцефалопатия различной степени тяжести диагностировалась почти у всех обследованных, достигая 98,4% ($p < 0,0001$). Такая высокая распространённость заболевания свидетельствует о тесной связи возраста с прогрессированием цереброваскулярных нарушений при гипертонической болезни.

Полученные результаты обосновывают необходимость дальнейшего анализа половых и возрастных различий у пациентов с гипертонической энцефалопатией. В первую очередь требуется оценить частоту факторов, способных влиять на состояние церебральной гемодинамики и ассоциированных с развитием сосудистых заболеваний головного мозга.

3.4. Половые и возрастные особенности клинико-гемодинамического фона гипертонической энцефалопатии

При анализе гендерно-возрастных особенностей хронической ишемии мозга, развившейся на фоне артериальной гипертензии, обнаружено достоверное преобладание клинических проявлений у лиц мужского пола ($p < 0,05$). В старшей возрастной группе практически все пациенты (98,4%; $p < 0,0001$) имели признаки гипертонической энцефалопатии различной степени выраженности.

Эти данные указывают на необходимость более подробного изучения половых и возрастных особенностей частоты ряда факторов у пациентов с гипертонической энцефалопатией, влияющих на состояние церебральной гемодинамики и связанных с сосудистыми заболеваниями мозга.

Половые особенности клинико-гемодинамического фона гипертонической энцефалопатии. Распространённость больных с разной стадией ГЭ сравнительно изучена в зависимости от пола пациентов с гипертонической болезнью с учётом частоты и выраженности ряда факторов, связанных с сосудистыми заболеваниями мозга.

Установлено, что начальная стадия ГЭ у женщин наблюдается чаще ($p<0,01$), чем у мужчин, у которых выраженные стадии (2 и 3 стадии) ГЭ выявляются значимо чаще (таблица 3.9).

Таблица 3.9. - Половые различия клинико-гемодинамических особенностей при гипертонической энцефалопатии (ГЭ)

Показатель	Муж (n=251)	Жен (n=622)	P
Стадии гипертонической энцефалопатии			
- 1 стадия	131/52,2	386/62,1	<0,01
- 2-3 стадия	120/47,8	236/37,9	<0,01
САД, мм рт. ст.	165,9±1,3	166,5±0,5	>0,05
ДАД, мм рт. ст.	95,7±0,8	92,8 ±0,3	<0,0004
Высокий и очень высокий 5-летний PPP (абс/%)	132/52,6	238/38,3	<0,0001
СД, абс/%	49/19,5	134/21,5	>0,05
ИМ, абс/%	136/54,2	240/38,6	<0,0001
Сочетание перенесённых инфаркта миокарда и ОНМК	84/33,5	122/19,6	<0,0001
Депрессивные расстройства (абс/%)	87/34,7	184/29,6	>0,05
Умеренная и тяжёлая коморбидность (абс/%)	183/72,9	508/81,7	<0,004

Примечание: p - значимость различия показателей между 1 и 2 группами (по χ^2 .)

Некоторое учащение сахарного диабета у женщин с ГЭ (21,5%) и депрессивных расстройств у мужчин (34,7%) - не значимы ($p>0,05$). Высокая частота перенесённого инфаркта миокарда и сочетание перенесённых острых кардиальных и церебральных осложнений (ИМ и ОНМК) у мужчин значимы при сравнении с группой женщин ($p<0,0001$).

Умеренная и тяжёлая коморбидность чаще наблюдалась у женщин: 72,9% и 81,7% - соответственно у мужчин и женщин ($p<0,004$), хотя высокий и очень высокий 5-летний PPP к лечению чаще наблюдался у мужчин: 52,6% и 38,3% - соответственно у мужчин и женщин ($p<0,0001$).

Среди полученных результатов заслуживает внимания тот факт, что при сопоставимости средних значений САД у пациентов разного пола с ГЭ,

отмечено значимо высокое среднее значение ДАД у мужчин ($95,7 \pm 0,8$ и $92,8 \pm 0,3$ мм рт. ст. – соответственно у мужчин и женщин; $p < 0,0004$; рисунок 3.13).

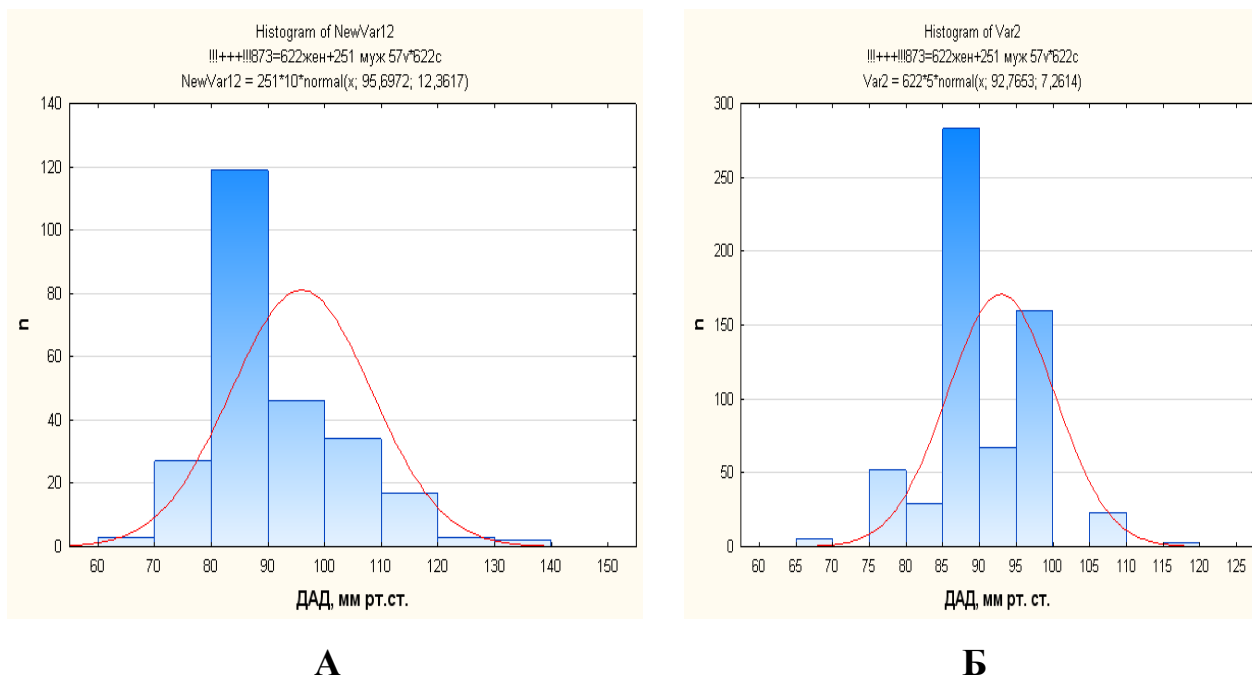


Рисунок 3.13. - Уровни диастолического артериального давления (ДАД) у мужчин (А) и женщин (Б) с гипертонической энцефалопатией

Выраженность ГЭ у женщин была умеренно и достоверно взаимосвязана с тяжестью ИБС (главным образом, перенесённым инфарктом миокарда; $r = 0,600043$; $p < 0,05$), индексом коморбидности ($r = 0,378716$; $p < 0,05$) и выраженностью депрессии ($r = 0,325582$; $p < 0,05$; рисунок 3.14).

У мужчин умеренная, прямая взаимосвязь между выраженностью ГЭ установлена с перенесённым инфарктом миокарда ($r = 0,593079$; $p < 0,05$), степенью 5-летнего РРР к лечению ($r = 0,498726$; $p < 0,05$), уровнем САД и степенью тяжести АГ ($r = 0,348132$; $p < 0,05$), ИК ($r = 0,334327$; $p < 0,05$); слабая, но значимая с возрастом ($r = 0,251918$; $p < 0,05$) и выраженностью депрессии ($r = 0,233625$; $p < 0,05$).

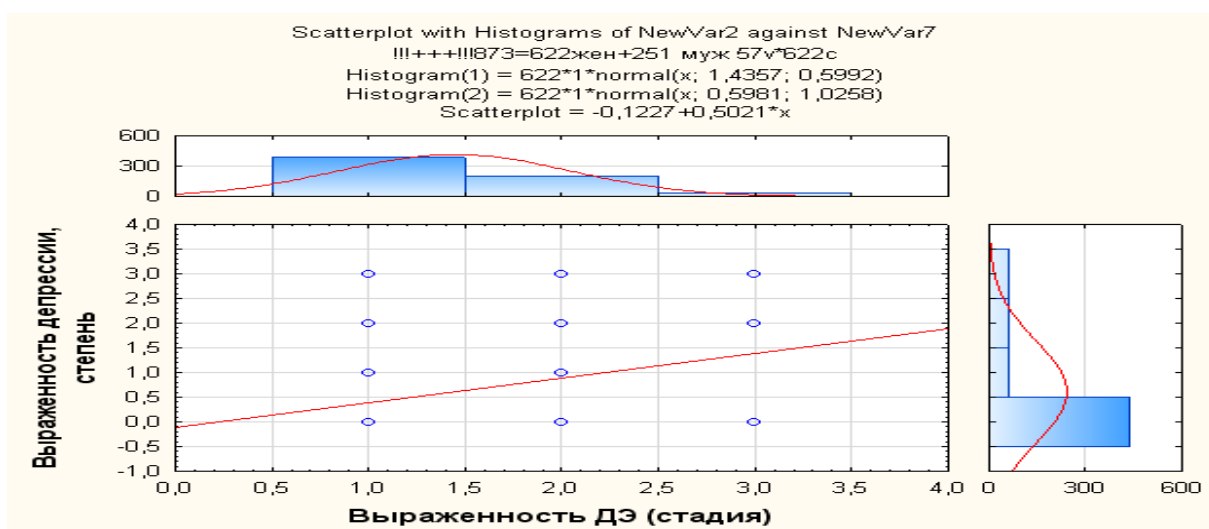


Рисунок 3.14. - Взаимосвязь между выраженностью гипертонической энцефалопатии (ГЭ) и депрессии у женщин ($r=0,325582$; по Spearman)

Несмотря на сравнительно высокую коморбидность у женщин, перечисленные кардиоваскулярные нарушения значительно чаще наблюдаются у мужчин.

Считается установленным наличие взаимосвязи выраженности ГЭ с большинством клинико-гемодинамических факторов, влияющих на состояние кровообращения в целом, в том числе на перфузию структур мозга.

По результатам нашего исследования, общими факторами, умеренно влияющими на выраженность ГЭ, у пациентов обоего пола являются выраженность перенесённых острых нарушений коронарного (ИМ) кровообращения и высокий индекс коморбидности. Взаимосвязь возраста с выраженностью ГЭ более тесная у мужчин.

При изучении возрастных особенностей гипертонической энцефалопатии (ГЭ) были выявлены статистически значимые различия между группами пациентов, что отражено в таблице 3.10. Более выраженные проявления ГЭ отмечались у лиц старше 60 лет: при количественной оценке средний показатель в данной возрастной категории составил $1,6 \pm 0,034$ балла. У пациентов молодого и среднего возраста степень выраженности ГЭ была ниже и в среднем достигала $1,37 \pm 0,025$ балла. Различия между группами имели статистическую значимость ($p < 0,004$).

Возрастные особенности клинико-гемодинамического фона гипертонической энцефалопатии представлены в таблице 3.10.

Таблица 3.10. - Сравнение клинико-гемодинамических показателей ГЭ по возрастным категориям

Показатель	до 60 лет (n=448)	≥60 лет (n=425)	p
Гипертоническая энцефалопатия, стадия	1,37±0,025	1,6±0,034	<0,004*
- 1 стадия	292/65,2	225/52,9	<0,0001
- 2 стадия	147/32,8	147/34,6	<0,05
- 3 стадия	9/2,0	53/12,5	<0,0001
САД, мм рт. ст.	165,1±0,7	167,5 ±0,8	<0,05*
ДАД, мм рт. ст.	93,2±0,4	94,0 ±0,5	<0,05*
СД, абс/%	76/17,0	107/25,2	<0,003
ИМ, абс/%	171/38,2	205/48,2	<0,001
Сочетание перенесённых ИМ и ОНМК (абс/%)	190/42,4	217/51,1	<0,0001
Тяжёлая степень депрессивных расстройств (абс/%)	47/10,5	59/13,9	>0,05
Тяжёлая коморбидность, ИК≥6 балла (абс/%)	67/15,0	69/16,2	>0,05
Высокий и очень высокий 5-летний PPP (абс/%)	192/42,9	178/41,9	>0,05

Примечание: p – значимость различия относительных величин между 1 и 2 группами по критерию χ^2 ; *- отмечены значимость различия абсолютных величин с нормальным распределением – по t-критерию Стьюдента

Возрастной анализ выявил существенные различия в распределении стадий гипертонической энцефалопатии. В группе пациентов моложе 60 лет преобладали первая (65,2%; $p<0,0001$) и вторая стадии ГЭ, при этом третья стадия встречалась лишь у 9 пациентов (2%). В группе пациентов старше 60 лет чаще выявлялись II и III стадии ГЭ ($p<0,05$). Особенно заметным было различие по III стадии: она диагностировалась в шесть раз чаще, чем у пациентов до 60 лет, и составила 12,5% ($p<0,0001$).

При сравнении клинических показателей у пациентов старше и младше 60 лет установлены статистически значимые различия. В старшей возрастной группе были выше уровни систолического и диастолического АД ($p<0,05$), чаще регистрировались сахарный диабет ($p<0,003$), перенесённый ИМ ($p<0,001$), а также сочетание ИМ с ОНМК ($p<0,0001$). Выявленные различия

не достигали статистической значимости. Тем не менее, в этой группе чаще встречались тяжёлые депрессивные состояния, выраженная сопутствующая патология и повышенный риск резистентности к проводимой терапии. Эти показатели нельзя рассматривать как доказанные факторы риска, однако они могут иметь клиническое значение и требуют проверки на более крупной выборке.

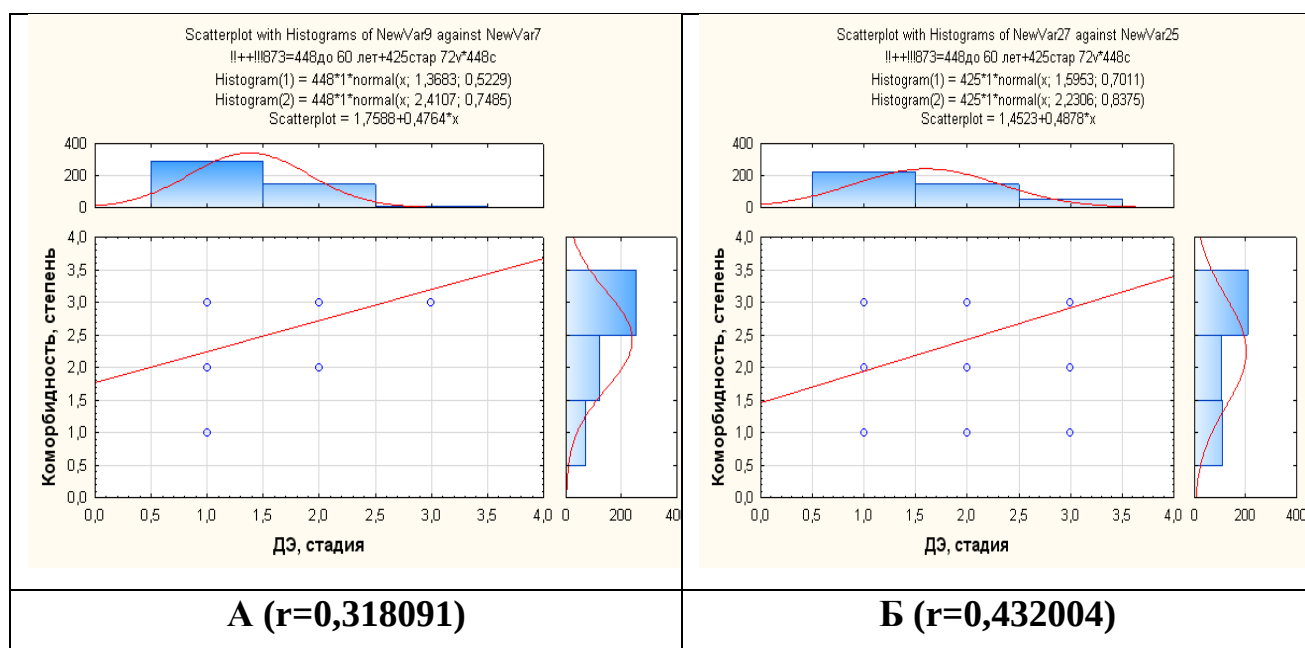
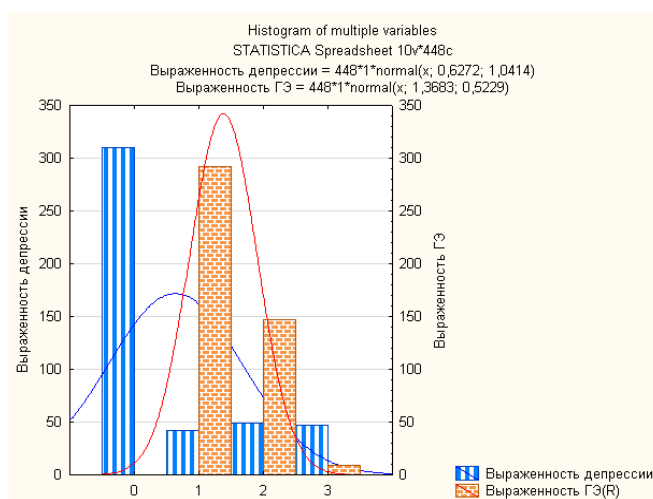


Рисунок 3.15. - Ассоциация степени гипертонической энцефалопатии с выраженностью коморбидности в возрастных подгруппах <60 лет (А) и ≥60 лет (Б)

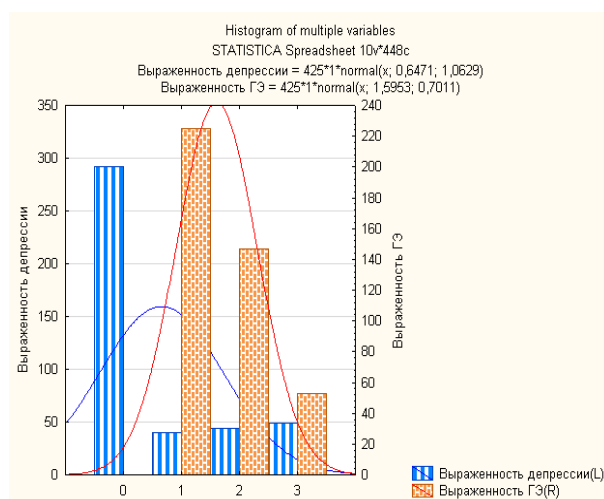
У пациентов старше 60 лет степень выраженности гипертонической энцефалопатии была статистически значимо связана с рядом клинко-прогностических показателей. Наиболее тесная положительная корреляция отмечена с перенесённым инфарктом миокарда ($r=0,648463$; $p<0,05$). Связи умеренной силы выявлены с индексом коморбидности ($r=0,432004$; $p<0,05$) и прогнозируемым 5-летним РРР к лечению ($r=0,342263$; $p<0,05$). Депрессивные расстройства также коррелировали с выраженностью ГЭ, однако эта связь была слабой, несмотря на статистическую значимость ($r=0,266446$; $p<0,05$).

Корреляционный анализ в возрастной группе до 60 лет, представленный на рисунке 3.15.А, выявил ряд статистически значимых прямых корреляционных связей умеренной силы между выраженностью ГЭ и клинико-прогностическими параметрами. В частности, установлены корреляции с риском развития терапевтической резистентности ($r=0,372752$; $p<0,05$), наличием в анамнезе инфаркта миокарда ($r=0,540067$; $p<0,05$), а также с индексом коморбидности ($r=0,318091$; $p<0,05$). Примечательно, что при сравнительном анализе обеих возрастных когорт максимальная сила корреляционной связи была зафиксирована между степенью выраженности ГЭ и частотой комбинированных острых кардио- и цереброваскулярных событий. При этом данная взаимосвязь демонстрировала более высокие значения в старшей возрастной группе ($r=0,690692$; $p<0,05$) по сравнению с пациентами моложе 60 лет ($r=0,554590$; $p<0,05$).

Взаимосвязь тяжести ГЭ у пациентов до 60 лет с выраженностью депрессивных расстройств была умеренной ($r=0,336286$; $p<0,05$), т.е. более тесной, чем в старшей возрастной группе (рисунок 3.16).



А ($r=0,336286$; $p<0,05$)



Б ($r=0,266446$; $p<0,05$)

Рисунок 3.16. - Сравнительный анализ корреляции между тяжестью гипертонической энцефалопатии и степенью депрессии у пациентов разных возрастных групп (Spearman)

В целом, ГЭ имела место у 84,8% больных с гипертонической болезнью и у большинства из них (59,2%) установлены невыраженные стадии; 2 и 3 стадии ГЭ отмечались у 40,8% пациентов. Несмотря на частую госпитализацию женщин с ГБ (71,2%) , проявления ГЭ чаще наблюдаются у мужчин (88,7% и 83,4% - соответственно у мужчин и женщин; $p<0,05$). Начальные проявления ГЭ чаще отмечаются у женщин, а выраженные стадии (2 и 3 стадии) – у мужчин ($p<0,01$).

Установлены клинико-гемодинамические особенности артериальной гипертензии в группе пациентов с ГЭ: средний возраст у пациентов с проявлениями ГЭ старше ($60,2\pm0,2$), уровни САД значимо выше, 2 и 3 степени АГ наблюдались чаще ($p<0,001$), - чем при отсутствии ГЭ.

При анализе прогностического 5-летнего риска развития резистентности к терапии у пациентов с гипертонической энцефалопатией (ГЭ) установлено неоднородное распределение обследованных по уровням риска. Большинство пациентов данной когорты имели низкий или умеренный РРР, что составило 57,6% случаев. Вместе с тем у значительной части больных выявлялся неблагоприятный прогноз в отношении эффективности лечения: высокий и крайне высокий РРР был установлен у 370 обследованных, или у 42,4% пациентов с ГЭ. Гендерный анализ продемонстрировал статистически значимое превалирование высокого и крайне высокого РРР в мужской популяции ($p<0,0001$). В контрольной группе, то есть у пациентов без признаков ГЭ, низкий и умеренный риск развития резистентности к проводимой терапии встречался значительно чаще и составил 71,8% наблюдений.

Гипертоническая энцефалопатия чаще выявлялась у мужчин с тяжёлым течением артериальной гипертензии, особенно при высоком и очень высоком 5-летнем риске резистентности к лечению. Такой профиль отражает более неблагоприятное течение заболевания и должен учитываться при оценке прогноза у данной категории пациентов.

У больных дисциркуляторной энцефалопатией сопутствующая патология встречалась чаще и преимущественно была представлена сердечно-сосудистыми и психоэмоциональными нарушениями. В этой группе чаще регистрировались острые коронарные события, включая инфаркт миокарда и нестабильную стенокардию, а также хроническая сердечная недостаточность ($p < 0,001$) и депрессивные расстройства ($p < 0,02$). Кроме того, у этих пациентов достоверно чаще отмечалось снижение эффективности антигипертензивной терапии, что сопровождалось формированием неконтролируемой и резистентной артериальной гипертензии ($p < 0,0001$).

Учащение случаев сочетания перенесённых ИМ и ОНМК у мужчин было значимым ($p < 0,0001$). В целом, у пациентов с ГЭ средние значения индекса коморбидности (ИК) значительно выше такового в группе пациентов без ГЭ ($p < 0,02$).

Степень выраженности ГЭ связана с рядом клинически значимых факторов, включая тяжесть ИБС, уровень коморбидной нагрузки и выраженность депрессивной симптоматики. Наиболее отчётливая зависимость прослеживается между тяжестью ГЭ и депрессивными расстройствами: эта связь имеет прямой и статистически значимый характер. При этом у пациентов моложе 60 лет она выражена сильнее, чем у лиц старшей возрастной группы, что может указывать на возрастные различия в клиническом проявлении и восприятии психоэмоциональных нарушений при ГЭ.

3.5. Ассоциация перенесённого острого нарушения мозгового кровообращения и прогнозируемого риска терапевтической резистентности с гипертонической энцефалопатией

Перенесённые ОНМК у пациентов с разной выраженностью ГЭ. У всех пациентов, в анамнезе которых отмечались нарушения мозгового кровообращения, были выявлены признаки гипертонической энцефалопатии разной степени выраженности. Это касалось как больных, перенёвших

транзиторные ишемические эпизоды, так и пациентов, у которых цереброваскулярное событие завершилось развитием инсульта. Такая закономерность указывает на тесную связь между перенесёнными ОНМК и наличием хронического гипертензивного поражения головного мозга.

Результаты изучения соотношения частоты ОНМК и его структуры у пациентов с разной выраженностью гипертензивной энцефалопатии представлены в таблице 3.11.

Таблица 3.11. - Частота и структура перенесённых острых нарушений мозгового кровообращения при разной выраженности гипертензивной энцефалопатии, абс/%

Показатель	Всего	Группа пациентов с ГЭ (n=873)			
		1 ст. (n=517)	2 ст. (n=294)	3 ст. (n=62)	P ₂₋₃
ОНМК (всего)	256/29,3	68/13,2	128/43,5*	60/96,8*	<0,0001
• ишемический инсульт	191/21,9	37/7,2	114/38,8*	40/64,5*	<0,0002
• геморрагический инсульт	30/3,4	0	10/3,4*	20/32,3*	<0,0001
• транзиторная ишемическая атака	35/4,0	31/6,0	4/1,4*	0*	>0,05

Примечание: *- отмечены статистически значимые различия ($p<0,05$) с 1 гр.; P₂₋₃ - достоверность различия показателей между 2 и 3 гр. (по критерию χ^2)

Установлено, что общая частота перенесённых ОНМК у пациентов с ГЭ нарастает от первой к третьей стадии, составляя 13,3 – 43,5 – 96,8% в 1, 2 и 3 группе соответственно ($p<0,0001$).

Взаимосвязь между тяжестью перенесённого ОНМК и выраженностью ГЭ – прямая, умеренная и значимая ($r= 0,548740$; $p<0,05$).

Перенесённый ишемический инсульт наблюдается наиболее часто, и его частота также нарастает от 1 к 3 стадии ГЭ ($p<0,001$). Что касается геморрагического инсульта, то эта форма ОНМК не отмечалась у пациентов с 1 стадией ГЭ, а у пациентов со 2 стадией ГЭ – у 10 (3,4%) и при 3 стадии – у 32,3% из них (рисунок 3.17).

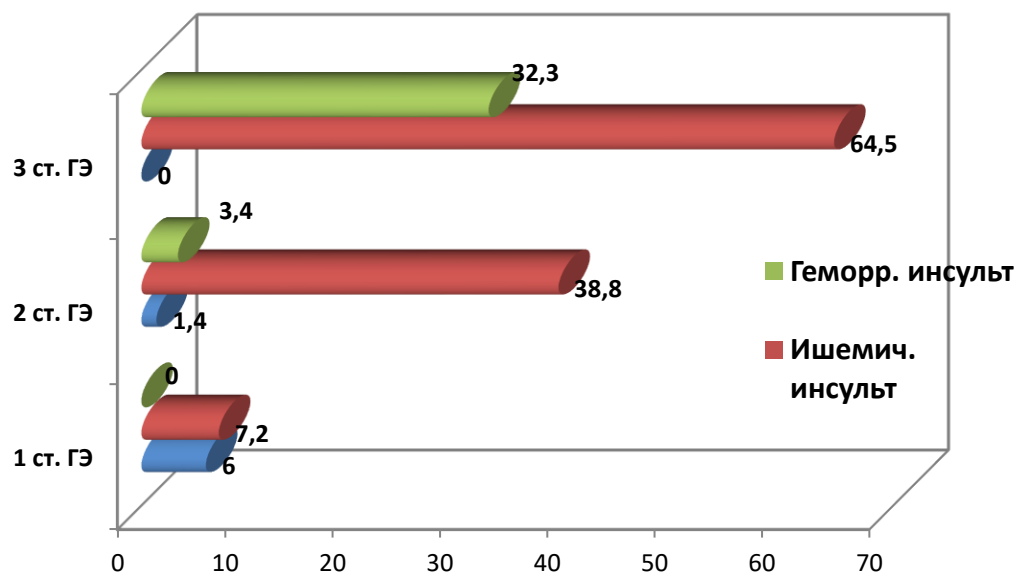


Рисунок 3.17. - Частота острых нарушений мозгового кровообращения в зависимости от стадии ГЭ

При изучении частоты ТИА отмечена обратная взаимосвязь с выраженностью ГЭ: ТИА отмечается в 6% - 1,4% - 0% случаев, соответственно у пациентов с 1, 2, 3 стадией ГЭ. Сравнительно большая частота ТИА у пациентов с 1 стадией значима при сравнении со 2 и 3 стадиями ГЭ ($p < 0,05$); различия между 2 и 3 стадиями – незначимы ($p > 0,05$).

При этом не исключается, что высокая частота ТИА у пациентов с невыраженной ГЭ (1 стадия ГЭ), сопровождающаяся невысокой частотой инсультов (всего 7,2%), указывает на положительную прогностическую значимость перенесённых (и лечённых) транзиторных ишемических атак, объяснимая возникновением эффектов ишемического прекондиционирования мозговых структур, и как следствие - повышением их устойчивости к ишемическим влияниям.

Структура ЦВЗ и выраженность ГЭ при разной степени повышения РРР к лечению. С учётом высокой распространённости факторов риска у пациентов с ГЭ, способных ухудшать церебральную перфузию и способствовать прогрессированию сосудистого поражения головного мозга, представляется обоснованным проанализировать структуру цереброваскулярных заболеваний в зависимости от степени выраженности

РРР к терапии. Такой подход позволяет уточнить связь между нарушениями мозгового кровообращения и прогнозируемым снижением эффективности антигипертензивной терапии.

Выше было отмечено, что в общей группе пациентов с ГБ более тяжёлые стадии ГЭ чаще выявляются ($p < 0,001$) у пациентов с 5-летним РРР более 30%, то есть при высоком и очень высоком РРР.

С целью изучения патогенетических механизмов формирования и прогрессирования цереброваскулярной патологии, включая гипертоническую энцефалопатию, у пациентов с различным уровнем риска развития терапевтической резистентности было проведено распределение участников исследования на три когорты. Первую группу составили пациенты с КАГ, во вторую вошли лица с резистентной формой гипертензии, а контрольная группа была сформирована из пациентов, характеризующихся низким или умеренным риском развития резистентности к проводимой терапии.

При таком анализе частоты и структуры перенесённых острых нарушений мозгового кровообращения у пациентов с гипертонической энцефалопатией в зависимости от степени РРР к антигипертензивной терапии установлено значительное учащение, главным образом, инсультов ($p < 0,0001$), на фоне высокого РРР к лечению (2 и 3 группы), которые составляют у больных 1, 2 и 3 групп 22,5% - 35,6% - 39,4% соответственно ($p < 0,002$ и $p < 0,0001$).

Различия частоты ишемического инсульта (ИИ) при сравнении с первой группой (с низким РРР) у пациентов 2 и 3 групп значимые и степень учащения ИИ во второй группе выше ($p < 0,0001$), чем в третьей ($p < 0,001$).

У пациентов второй и третьей групп с высоким и очень высоким риском развития резистентности к лечению наблюдалась статистически значимо более высокая частота геморрагического инсульта ($p < 0,001$) (таблица 3.12).

При исследовании эпизодов острой цереброваскулярной недостаточности был обнаружен парадоксальный характер распределения ТИА среди групп наблюдения. Несмотря на общий низкий уровень встречаемости данного

осложнения, статистический анализ выявил достоверно более высокую частоту ТИА в первой группе пациентов, характеризующихся низким и умеренным РРР к терапии (менее 30%), по сравнению с объединённой когортой пациентов второй и третьей групп с высоким РРР (n=370). Количественно данное различие выражалось в показателях 5,8% против 1,6% соответственно, достигая уровня статистической значимости ($p < 0,002$).

Таблица 3.12. - Распределение пациентов с гипертонической энцефалопатией, перенёсших ОНМК, по уровню риска развития резистентности к антигипертензивному лечению, абс. (%)

Показатель	5-летний РРР к лечению			p
	менее 30% (n=503)	≥ 30% (n=370)		
	1. Контрольная	2. КАГ (n=323)	3. РАГ (n=47)	
ОНМК в анамнезе, абс/% (всего)	113/22,5	115/35,6***	28/39,4 ***	<0,002
• ишемический инсульт	78/15,5	94/29,1***	19/31,3 **	>0,05
• геморрагический инсульт	6/1,2	16/5,0***	8/6,4***	<0,002
• транзиторная ишемическая атака	29/5,8	5/1,5**	1/1,6	>0,05
		6/1,6		<0,002
Гипертоническая энцефалопатия:				
• 1 стадия	371/73,8	133/41,1***	13/27,7 ***	<0,0001
• 2 стадия	104/20,7	164/50,5***	26/55,3 ***	<0,0001
• 3 стадия	28/5,6	26/8,1	8/17,0**	<0,05

Примечание: p - статистически значимые различия показателей между 2 и 3 группами); * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$, *** $p < 0,0001$ – отмечены различия с 1 группой (по критерию χ^2)

Более высокая частота ТИА в сочетании с низкой частотой инсультов у пациентов с низким и умеренным РРР может свидетельствовать о потенциальном церебропротективном эффекте ТИА, возможно, за счет механизма ишемического прекондиционирования мозговой ткани.

При высоком и очень высоком риске развития резистентности к лечению частота ишемического инсульта и транзиторной ишемической атаки у пациентов с контролируемой артериальной гипертензией и контролируемой резистентной артериальной гипертензией существенно не различалась

($p > 0,05$). Это свидетельствует о сопоставимом уровне ишемических цереброваскулярных событий в указанных клинических подгруппах.

Вместе с тем у больных с резистентной артериальной гипертензией (РАГ) в целом чаще регистрировались острые нарушения мозгового кровообращения. Наиболее заметное отличие касалось геморрагических инсультов, частота которых у данной категории пациентов была достоверно выше ($p < 0,002$).

Анализ распределения стадий гипертонической энцефалопатии показал четкую зависимость от степени риска развития резистентности к лечению: частота первой стадии ГЭ последовательно снижалась от первой к третьей группе (73,6%, 41,1% и 27,7% соответственно; $p < 0,001$), в то время как доля более выраженных стадий прогрессивно увеличивалась.

Сравнительный анализ стадийности ГЭ в исследуемых группах выявил ряд значимых различий. В частности, установлено достоверное преобладание второй стадии ГЭ как среди пациентов с контролируемой артериальной гипертензией, имеющих высокий риск развития резистентности, так и в группе с РАГ при сопоставлении с контрольной группой ($p < 0,001$). Характерно, что наиболее тяжёлая, третья стадия ГЭ демонстрировала статистически значимое повышение частоты встречаемости исключительно в когорте пациентов с РАГ ($p < 0,01$).

У пациентов с РАГ выраженные стадии ГЭ выявлялись достоверно чаще, чем в группах сравнения. Статистическая значимость различий сохранялась как при сопоставлении с контрольной группой, так и при сравнении с пациентами с контролируемой АГ, у которых был установлен высокий и крайне высокий риск формирования терапевтической резистентности ($p < 0,0001$). Это указывает на более неблагоприятный цереброваскулярный профиль больных с РАГ и большую вероятность прогрессирования хронического гипертензивного поражения головного мозга.

Корреляционный анализ у пациентов с ГБ выявил значимую взаимосвязь между частотой перенесённых ОНМК на фоне высокого риска

развития резистентности к терапии и увеличением встречаемости выраженных стадий ГЭ. Примечательно, что данная корреляция демонстрировала максимальную выраженность в группе пациентов с РАГ.

Анализ результатов регрессионного анализа изученных предикторов ЦВЗ при сочетанном их влиянии. Для установления причинно-следственных взаимосвязей 5-летнего PPP к лечению не только с отдельными факторами риска, но и их сочетанного влияния на частоту ЦВЗ, как завершающее звено данного этапа исследования, проведён анализ изучаемых предикторов методом множественной регрессии (рисунок 3.18).

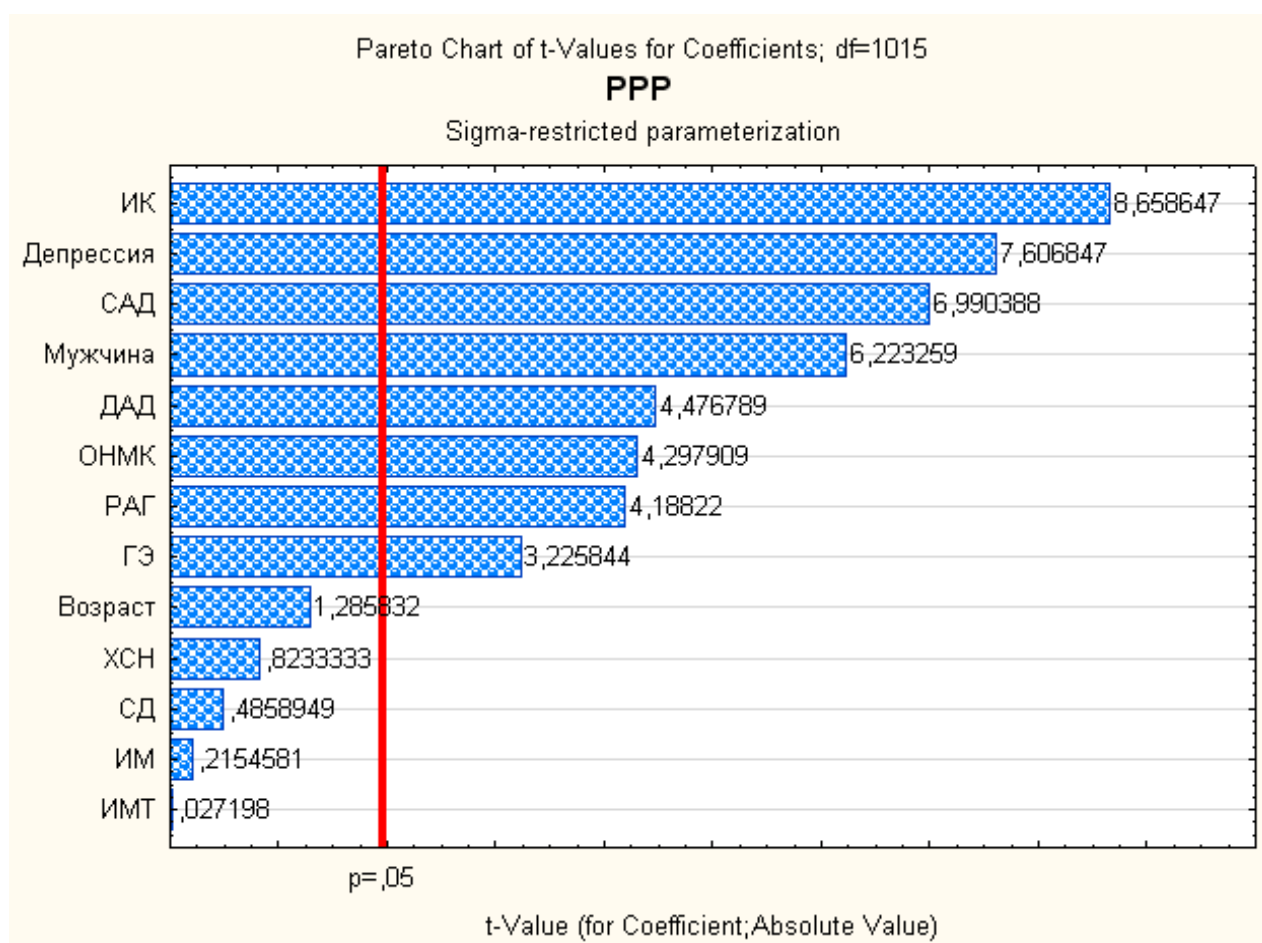


Рисунок 3.18. - Регрессионная модель сочетанного влияния предикторов на PPP к лечению при цереброваскулярных заболеваниях (n=1029)

Как значимые предикторы повышения PPP к лечению, выделено сочетанное влияние ряда факторов риска ($R^2=0,66$; $p<0,01$): отсутствие не только стойкого снижения АД, но и мужской пол, депрессия, степень коморбидности, ОНМК и ГЭ.

Такой же регрессионный анализ проведён и в отношении острых нарушений мозгового кровообращения.

При сочетанном влиянии факторов, как значимые предикторы ОНМК выделены ($R^2=0,68$; $p<0,01$): выраженность ГЭ, инфаркт миокарда, РАГ и повышение РРР к лечению, мужской пол, ХСН, ИК и возраст (рисунок 3.19).

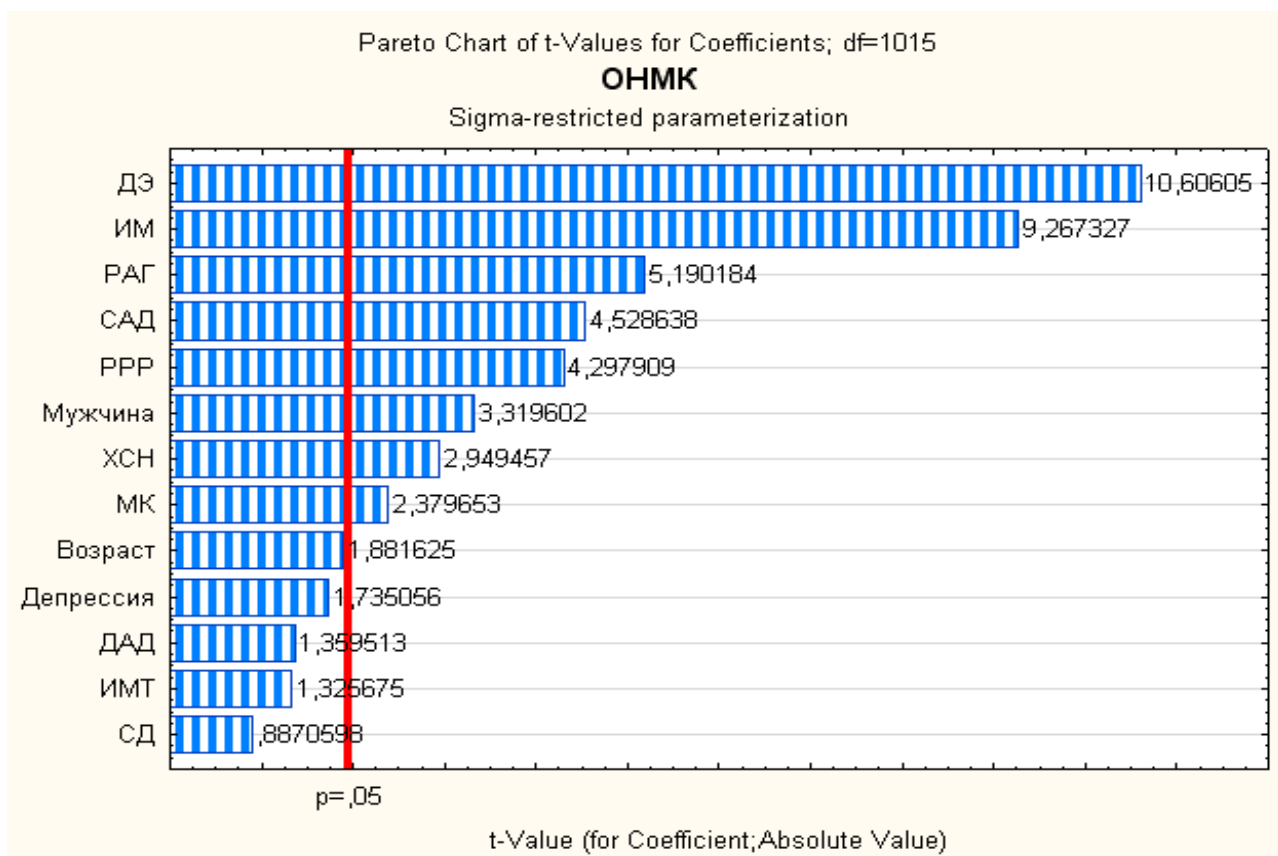


Рисунок 3.19. - Регрессионная модель предикторов острых нарушений мозгового кровообращения в общей группе больных ($n=1029$)

Таким образом, при сочетанном влиянии множественных факторов, мужской пол занимает 4-ю позицию (после уровней АД) в развитии повышенного РРР к лечению, а в развитии ОНМК - 6-ю позицию после перенесённого ИМ, проявлений РАГ и уровня САД, то есть, имеет более важное значение, чем ряд других факторов риска ЦВЗ.

Изучена также значимость влияния изученных факторов в развитии ГЭ при их множественной ассоциации у больных общей группы (рисунок 3.20).

Как предикторы возникновения и прогрессирующего течения ГЭ выделены ($R^2=0,77$; $p<0,01$): возраст, перенесённые ОНМК и ИМ, индекс

коморбидности, РАГ, депрессия, ХСН, высокий РРР к лечению, ДАД и наиболее близок к значимости – мужской пол.

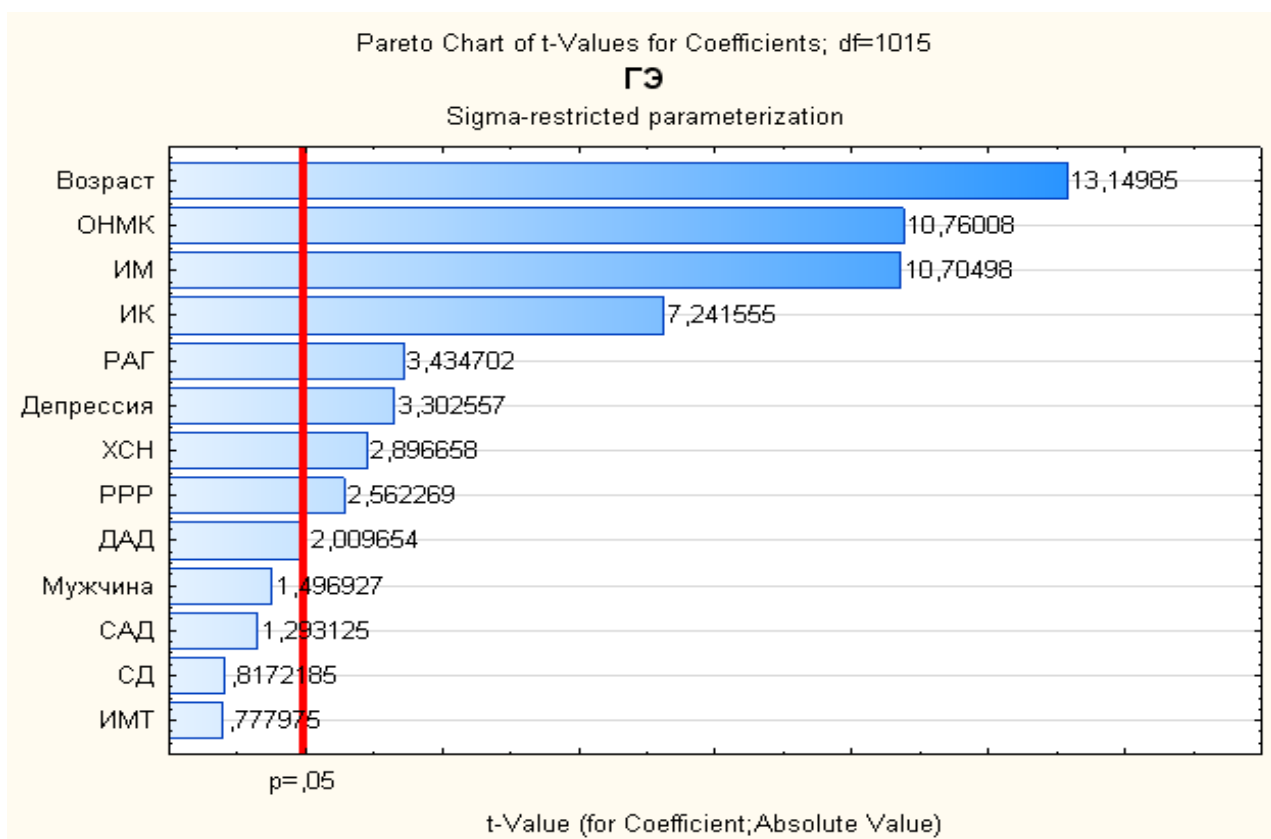


Рисунок 3.20. - Регрессионная модель предикторов гипертонической энцефалопатии в общей группе больных (n=1029; R²=0,77; p<0,01)

Таким образом, при эпидемиологических исследованиях анализ сочетанного влияния факторов кардио- и цереброваскулярного риска методом множественной регрессии позволяет выделить значимые сочетания факторов риска развития конкретных синдромов и заболеваний в выбранной выборке.

ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА И НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННОЙ КАРТИНЫ ПРИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ НА ФОНЕ РЕЗИСТЕНТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ: ВТОРОЙ ЭТАП ИССЛЕДОВАНИЯ

4.1. Клинико-неврологическая характеристика пациентов с гипертонической энцефалопатией и резистентной артериальной гипертонией

Для определения сосудистого генеза когнитивных нарушений у пациентов с гипертонической энцефалопатией было проведено проспективное исследование. В рамках исследования осуществлялась оценка изменений нейропсихологического статуса и данных нейровизуализации в зависимости от степени пятилетнего риска развития резистентности к лечению. Первым этапом исследования стала верификация васкулярной природы когнитивного дефицита с применением ишемической шкалы Хачинского, являющейся золотым стандартом дифференциальной диагностики сосудистых когнитивных нарушений [67].

В рамках исследования были установлены строгие критерии исключения пациентов. На начальном этапе из исследования были исключены пациенты с сосудистыми когнитивными нарушениями, у которых по результатам оценки с использованием Госпитальной шкалы тревоги и депрессии были выявлены клинически значимые тревожно-депрессивные расстройства. Кроме того, для обеспечения чистоты исследования и минимизации влияния конфаундинг-факторов на оценку интеллектуально-мнестических функций, в исследование не включались пациенты с документированной историей инсульта и подтверждёнными данными МРТ о наличии очагового поражения мозга, особенно в стратегически значимых зонах.

Для оценки когнитивного статуса и выявления деменции был проведён скрининг в двух клинических группах пациентов. В 1 группу вошли больные с

контролируемой артериальной гипертензией (КАГ) и умеренным повышением 5-летнего риска развития резистентности к лечению (n=40). 2 группу составили пациенты с резистентной артериальной гипертензией (РАГ), у которых высокий и очень высокий 5-летний РРР к терапии уже был реализован клинически (n=35).

Скрининговая оценка выполнялась с использованием клинической рейтинговой шкалы оценки деменции (КРШОД, CDR) [41]. Применение данного инструмента было направлено на определение частоты деменции в обследуемых группах, а также на исключение из дальнейшего этапа исследования пациентов с тяжёлыми дементными нарушениями.

Результаты исследования 77 пациентов с ГБ с признаками гипертонической энцефалопатии, когнитивными нарушениями и повышением 5-летнего РРР к лечению разной выраженности, представлены в таблице 4.1.

Таблица 4.1. - Оценка функционального состояния на фоне когнитивных нарушений пациентов с контролируемой (КАГ) и резистентной (РАГ) к лечению гипертонической болезнью (ГБ)

Показатель (по КРШОД или CDR)	Группа больных с ГБ и КН		p
	1	2	
	КАГ (n=40)	РАГ (n=37)	
Нет нарушений или лёгкие КН (0 балла)	28/70,0*	11/29,7*	<0,01
«Сомнительная» деменция или УКР (0,5 б.)	8/20,0*	15/40,5*	<0,05
Всего с деменцией	4/10,0	11/29,7*	<0,03
В том числе: - лёгкая (1 балла)	3/7,5	6/18,9	>0,05
- умеренная (2 балла)	1/2,5	3/14,8	<0,05
- тяжёлая (3 балла)	0	2/5,4	>0,05

Примечания: КРШОД - краткая рейтинговая шкала оценки деменции; * - отмечены статистически значимые ($p<0,05$) различия с контрольной группой; p – достоверность различия между 1 и 2 группой (по критерию χ^2)

Оценка когнитивных функций показала наличие выраженных различий между пациентами с КАГ и больными РАГ. Полученные данные свидетельствуют о неодинаковой степени когнитивного дефицита в данных

клинических группах и указывают на более неблагоприятное влияние резистентного течения гипертонии на состояние высших психических функций. В группе КАГ нормальные когнитивные функции или минимальные нарушения регистрировались у большинства обследованных (70%, n=28), что достоверно превышало аналогичный показатель в группе РАГ (29,7%, n=11; $p<0,01$).

Умеренные когнитивные расстройства, классифицируемые как "сомнительная" деменция, были диагностированы у значительно большей доли пациентов с РАГ (40,5%) по сравнению с группой КАГ (20%; $p<0,05$). Хотя случаи лёгкой деменции чаще встречались среди пациентов с РАГ (18,9%), статистически значимых межгрупповых различий не обнаружено ($p>0,05$).

Примечательно, что умеренная деменция существенно чаще диагностировалась у лиц с РАГ (14%) в сравнении с группой КАГ (2,5%; $p<0,05$). Тяжёлая форма деменции была зафиксирована исключительно у двух пациентов группы РАГ ($p>0,05$). Суммарная частота всех форм деменции составила 29,7% (n=11) в группе РАГ против 10% (n=4) в группе КАГ ($p<0,03$).

Скрининговое исследование когнитивного статуса демонстрирует, что пациенты с резистентной артериальной гипертонией характеризуются более высокой частотой как выраженных когнитивных нарушений, так и различных форм деменции.

При изучении неврологических синдромов и объективизации когнитивных расстройств из группы пациентов с РАГ исключены 2 больных с тяжёлой депрессией ввиду сложности проведения дальнейшего тестирования.

Клинико-гемодинамические показатели на фоне гипертонической энцефалопатии у пациентов с КАГ и РАГ. Сравнительная характеристика клинико-гемодинамических параметров и степени выраженности ГЭ у пациентов с КАГ и РАГ представлена в таблице 4.2. Эти данные позволяют сопоставить особенности течения заболевания в двух клинических группах и

оценить связь гемодинамических нарушений с выраженностью церебрального поражения.

Анализ исходных характеристик исследуемой популяции продемонстрировал эквивалентность основных демографических и клинических параметров между группами наблюдения. При высоком и крайне высоком пятилетнем риске развития резистентности к терапии (PPP) не выявлено статистически значимых межгрупповых различий по гендерному составу, возрастной структуре и показателям артериального давления (как систолического, так и диастолического компонентов).

Примечательно, что у пациентов первой группы с контролируемой КАГ зафиксирован достоверно более низкий показатель PPP к лечению ($2,1 \pm 0,048$) в сравнении с группой пациентов, у которых развилась резистентная артериальная гипертензия ($2,4 \pm 0,084$; $p < 0,05$). Данное наблюдение согласуется с теоретическими предпосылками и клиническими ожиданиями.

Таблица 4.2. - Клинико-гемодинамические показатели у пациентов контролируемой (КАГ) и резистентной гипертензией (РАГ) на фоне гипертонической энцефалопатии

Показатель	Группа больных с ГБ и КН		Р
	КАГ (n=40)	РАГ (n=35)	
Муж/жен, (%)	55,0/45,0	57,1/42,9	$>0,05$
Возраст, годы	$61,9 \pm 1,2$	$62,6 \pm 1,3$	$>0,05$
САД, мм рт. ст.	$172,0 \pm 1,7$	$177,4 \pm 2,7$	$>0,05$
ДАД, мм рт. ст.	$97,8 \pm 1,1$	$98,7 \pm 1,8$	$>0,05$
1 стадия ГЭ, абс/%	10/25,0	7/20,0	$>0,05$
2 и 3 стадии ГЭ	30/75,0	28/80,0	$>0,05$
5-летний PPP к лечению	$2,1 \pm 0,048$	$2,4 \pm 0,084$	$<0,05$

Примечания: р – статистически значимые различия между 1 и 2 группой; по критерию χ^2 .

Неврологические синдромы. Результаты изучения частоты неврологических синдромов на фоне ДЭ у пациентов с контролируемой и резистентной к лечению гипертонической болезнью приведены в таблице 4.3.

В ходе неврологического обследования выявлены существенные различия между группами пациентов с резистентной АГ и контролируемой АГ. У пациентов с РАГ достоверно чаще (42,9%) регистрировался комплекс симптомов, характерных для пирамидного синдрома ($p<0,05$). Данный симптомокомплекс включал асимметричное усиление глубоких рефлексов на фоне угнетения поверхностных, патологические рефлексы и повышение мышечного тонуса по пирамидному типу. Наблюдаемая неврологическая симптоматика может быть обусловлена структурными изменениями в глубинных отделах белого вещества головного мозга, развивающимися при РАГ (таблица 4.3).

Таблица 4.3. Неврологическая симптоматика у пациентов контролируемой (КАГ) и резистентной гипертензией (РАГ) на фоне проявлений гипертонической энцефалопатии

Неврологический синдром	Группа больных с ГБ и КН		Р
	1	2	
	КАГ (n=40)	РАГ (n=35)	
Пирамидный	8/20,0	15/42,9*	<0,05
Экстрапирамидный	4/10,0	7/20,0	>0,05
Мозжечковый	12/30,0*	18/51,4*	<0,05
Чувствительные нарушения	3/7,5	9/25,7*	<0,05
Псевдобульбарный	18/45,0*	19/54,3*	>0,05
Афазия	4/10,0	10/28,6*	<0,05
Нарушения ходьбы	2/5,0	8/22,9*	<0,05
Зрительно-пространственные	3/7,5	10/28,6*	<0,05

Примечания: * - отмечены статистически значимые ($p<0,05$) различия с контрольной группой; р – достоверность различия между 1 и 2 группой (по критерию χ^2)

При анализе экстрапирамидной симптоматики обнаружена тенденция к более частому выявлению соответствующих нарушений у пациентов с РАГ по сравнению с группой КАГ. Клинические проявления экстрапирамидных расстройств, включающие комплекс симптомов в виде гипокинезии, гипомимии, амиостатического синдрома и отсутствия тремора (как

постурально-кинетического, так и тремора покоя), регистрировались у 20% пациентов с РАГ, что в два раза превышало аналогичный показатель в группе КАГ (10%).

Различия частоты неврологических синдромов у пациентов с контролируемой АГ и развившейся РАГ более наглядно демонстрирует рисунок 4.1.

Клиническое обследование выявило высокую частоту мозжечковой симптоматики у пациентов с РАГ. Церебеллярный синдром диагностирован более чем у половины обследованных с РАГ (51,4%; $p < 0,05$), характеризуюсь комплексом неврологических нарушений: атаксическими расстройствами, нарушением точности движений при выполнении координаторных тестов, нистагмическими проявлениями и интенционным тремором. Наблюдаемая симптоматика может быть обусловлена нарушением межнейронных связей в результате поражения проводящих путей, преимущественно лобных или затылочно-височных мосто-мозжечковых трактов, что приводит к дезинтеграции корково-мозжечковых взаимодействий.

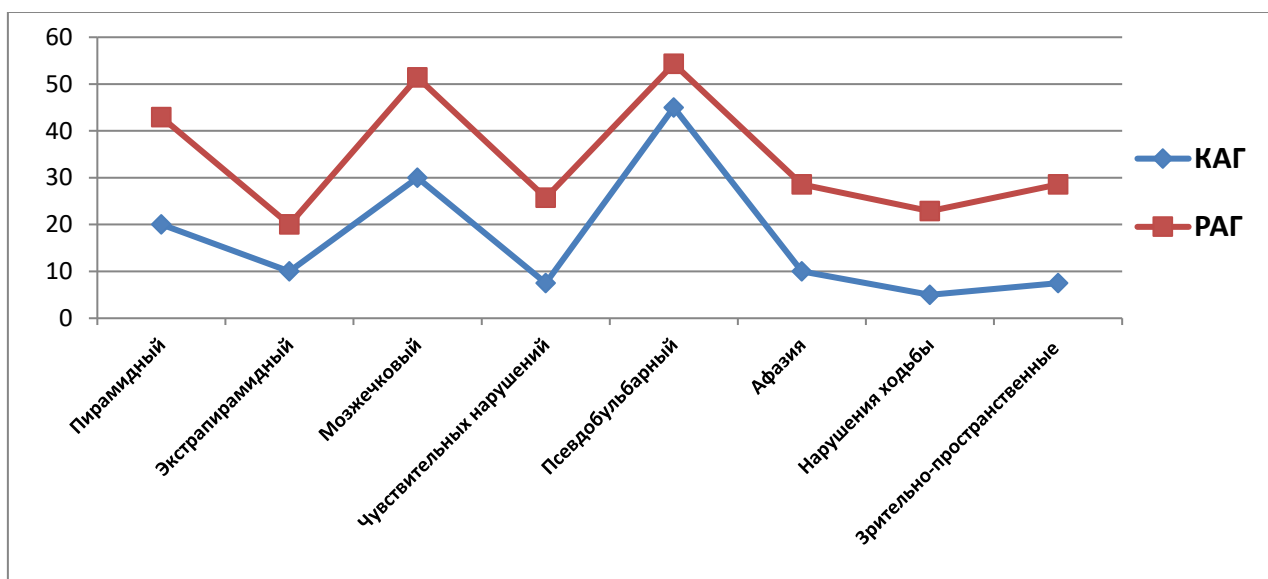


Рисунок 4.1. - Частота неврологических синдромов у больных контролируемой (КАГ, с высоким риском развития резистентности к лечению) и резистентной артериальной гипертензией (РАГ)

Чувствительные нарушения наблюдались у менее 7,5% больных с КАГ и чаще – при РАГ (25,7%; $p<0,05$). Частота афазии также была невысокой, хотя у пациентов с РАГ наблюдалась чаще (20%; $p<0,05$), чем при КАГ.

В группе пациентов с РАГ отмечено некоторое учащение нарушения ходьбы (25,7) и зрительно-пространственных расстройств (28,6%), что было значимо при сравнении с группой пациентов с КАГ ($p<0,05$). Учащение зрительно-пространственных расстройств может быть связано с атрофией теменно-затылочных отделов коры головного мозга.

Частота псевдобульбарного синдрома была сопоставимой у пациентов с КАГ на фоне высокого РРР к лечению (45%) и РАГ (45,7%). Появление этого синдрома, возможно, связано с корково-подкорковым разобщением и поражением кортико-спинальных и кортико-нуклеарных путей.

В целом, как проявления «сомнительной деменции» и деменции, так и неврологические синдромы, у пациентов с РАГ наблюдались чаще, чем у пациентов с контролируемой АГ, протекающей с высоким риском развития резистентности к лечению.

Полученные данные обосновывают необходимость дальнейшей оценки нейропсихологического профиля у пациентов сравниваемых групп.

4.2. Характеристика нейропсихологических нарушений у пациентов с гипертонической энцефалопатией при резистентном течении артериальной гипертонии

Анализированы результаты исследования когнитивных расстройств по набору ряда тестов, на наш взгляд, наиболее информативных и соответствующих задачам исследования.

Для оценки когнитивных функций была применена Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA), обладающая повышенной чувствительностью к выраженным когнитивным нарушениям. Выбор данного инструмента обусловлен предполагаемым наличием существенных хронических цереброваскулярных изменений у пациентов с РАГ.

Результаты нейропсихологического тестирования продемонстрировали отклонение от нормативных показателей (менее 26 баллов) в обеих исследуемых группах при оценке различных когнитивных доменов (таблица 4.3). При этом у пациентов с РАГ зафиксировано статистически значимое снижение суммарного балла ($21,1 \pm 0,8$) в сравнении с группой КАГ, где данный показатель составил $23,0 \pm 0,5$ балла ($p < 0,05$).

Таблица 4.3.- Нейропсихологическая симптоматика у больных с контролируемой (КАГ) и резистентной гипертонией (РАГ) на фоне проявлений гипертонической энцефалопатии

Показатель	Группа больных с ГБ и КН		P ₁₋₂
	1	2	
	КАГ (n=40)	РАГ (n=35)	
МоСА (общий балл)	$23,0 \pm 0,5$	$21,1 \pm 0,8$	$< 0,05$
TMT (В - А), сек	$55,5 \pm 1,8$	$65,6 \pm 2,9$	$< 0,005$
• Субтест А, сек	$59,6 \pm 1,4$	$62 \pm 1,9$	$> 0,05$
• Субтест В, сек	$115,1 \pm 3,1$	$127,6 \pm 4,3$	$< 0,02$
БТЛД (общий балл)	$15,0 \pm 0,3$	$14,5 \pm 0,5$	$> 0,05$

Примечания: МоСА - Монреальская шкала оценки когнитивных функций; TMT - тест для оценки скорости психических процессов (trial making test); БТЛД – батарея тестов лобной дисфункции; p – статистически значимые различия между 1 и 2 группой (по Манна-Уитни, при нормальном распределении признака по Т-критерию Стьюдента)

Для оценки нейродинамических характеристик когнитивных функций применялся тест оценки зрительного восприятия и слежения (Trail Making Test, TMT). При исследовании базовых показателей когнитивной обработки информации и селективного внимания с помощью части А теста TMT статистически значимых различий между группами не выявлено ($p > 0,05$), что указывает на относительную сохранность данных функций у всех обследованных пациентов.

Однако при выполнении более сложной части В теста TMT обнаружены существенные межгрупповые различия. Пациенты с КАГ (1-я группа) демонстрировали достоверно лучшие результаты, затрачивая на выполнение

задания $115,1 \pm 3,1$ секунд, тогда как больным с РАГ (2-я группа) требовалось значительно больше времени - $127,6 \pm 4,3$ секунд ($p < 0,02$). (рисунок 4.2).

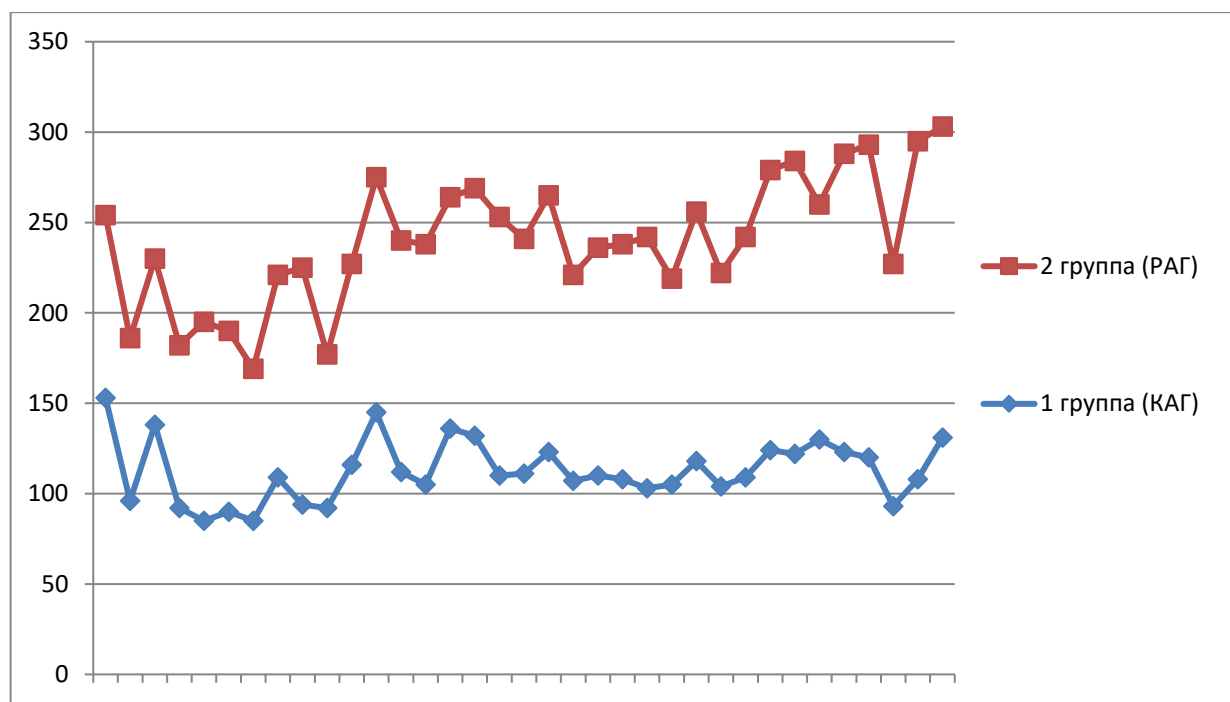


Рисунок 4.2. - Время выполнения части В теста ТМТ больными с контролируемой (КАГ) и резистентной (РАГ) артериальной гипертонией

Анализ временной разницы между выполнением частей В и А теста ТМТ (ТМТ-В – ТМТ-А) выявил значимые различия между группами. У пациентов с РАГ (2-я группа) данный показатель составил $65,6 \pm 2,9$ секунд, что достоверно превышало аналогичный параметр в группе КАГ (1-я группа) - $55,5 \pm 1,8$ секунд ($p < 0,005$). Выявленные отклонения указывают на существенное снижение когнитивной гибкости, нарушение исполнительных функций, включая программирование деятельности, а также ослабление процессов внимания и торможения.

Дополнительная оценка регуляторных функций проводилась с использованием стандартизированного инструмента - Батареи тестов лобной дисфункции (БТЛД, Frontal Assessment Battery - FAB). При сравнительном анализе суммарных показателей по данной шкале статистически значимых межгрупповых различий не обнаружено ($p > 0,05$).

Однако у 21 (52,5%) больных 1 группы и 14 (40%) – 2 группы, значения данного теста были выше 15 баллов. Ниже 12 баллов набрали 3 (7,5%) больных 1 группы и 7 (20%) больных 2 группы (рисунок 4.3).

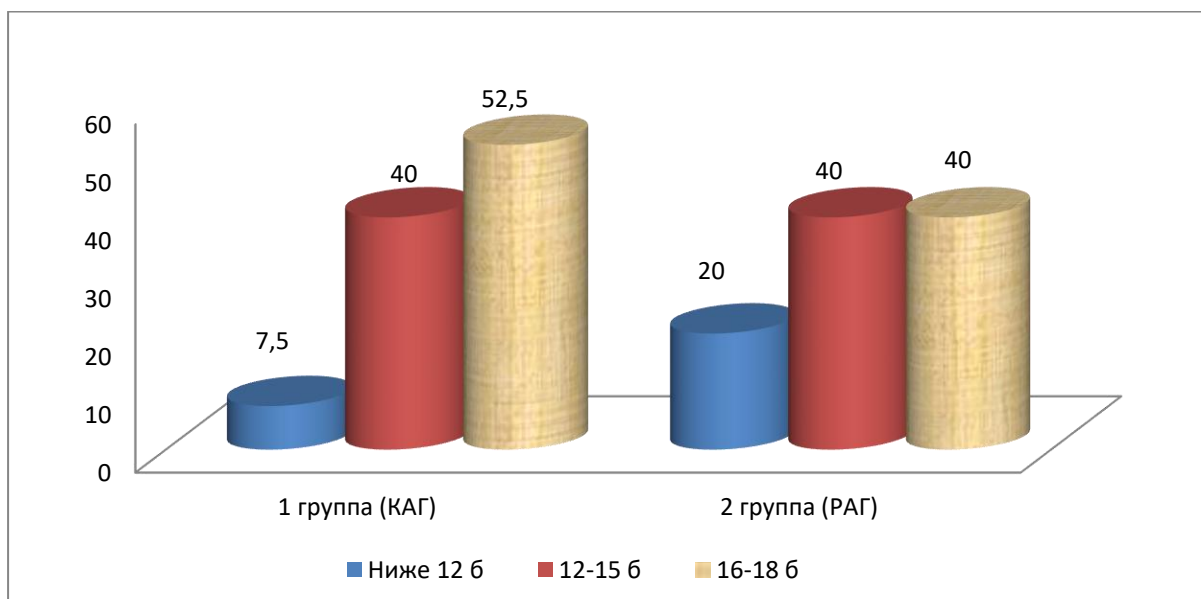


Рисунок 4.3. - Результаты «Батареи тестов лобной дисфункции» у больных контролируемой (КАГ) и резистентной (РАГ) артериальной гипертонией

Оценка результатов теста БТЛД свидетельствует, что лобная дисфункция наблюдается чаще у больных 2 группы, хотя различия незначимы ($p > 0,05$).

Полученные результаты свидетельствуют, что не только на фоне РАГ, но при КАГ, протекающей с высоким 5-летним риском развития резистентности к лечению, имеются проявления когнитивных расстройств разной выраженности: выраженность этих расстройств выше у пациентов 2 группы.

1) Речевая функция оценивалась посредством теста вербальных ассоциаций, включающего два компонента: оценку литеральных ассоциаций для определения беглости речи (нормативный показатель превышает 12 слов) и категориальных ассоциаций для исследования семантической памяти (норма более 15 слов). Сравнительный анализ полученных результатов (таблица 4.4) выявил существенные различия между исследуемыми группами.

2) У пациентов с КАГ зафиксировано статистически значимое преобладание категориальных ассоциаций над литеральными ($p < 0,05$). В группе РАГ, напротив, литеральные ассоциации преобладали над категориальными ($p < 0,05$).

3) У пациентов с РАГ общее число как литеральных ($p < 0,05$), так и категориальных ассоциаций ($p < 0,0001$) было ниже, чем в группе КАГ. Разница между категориальными и литеральными ассоциациями также оказалась меньше при РАГ ($-0,2 \pm 0,135$ против $1,025 \pm 0,166$ в группе КАГ; $p < 0,0001$).

Таблица 4.4. - Исследование речи у пациентов с контролируемой (КАГ) и резистентной (РАГ) артериальной гипертензией

Показатель (балл)	Группа больных с ГБ и КР		P ₁₋₂
	1	2	
	КАГ (n=40)	РАГ (n=35)	
Вербальные ассоциации: - литеральные	10,1 $\pm$ 0,4	9,1 $\pm$ 0,4	<0,05
- категориальные	11,1 $\pm$ 0,3*	8,9 $\pm$ 0,4*	<0,0001
Различия между категориальными и литеральными	1,025 $\pm$ 0,166	-0,2 $\pm$ 0,135	<0,0001

Примечания: *- отмечены статистически значимые различия между литеральными и категориальными ассоциациями; p – достоверность различия между 1 и 2 группой (по Манна-Уитни)

Снижение показателей семантической памяти у пациентов с РАГ может отражать более глубокое вовлечение когнитивных функций при цереброваскулярной патологии. Однако рассматривать эти изменения как признак формирования нейродегенеративного процесса можно только после сопоставления с данными МРТ или КТ головного мозга и результатами расширенного нейропсихологического обследования.

Для дифференциальной диагностики сосудистого и нейродегенеративного вариантов когнитивных нарушений, особенно у пациентов с клинически выраженной деменцией, дополнительно оценивали специфические мнестические расстройства. С этой целью использовали

валидизированные методики: тест рисования часов (ТРЧ) и тест свободного и ассоциированного селективного распознавания (FCSRT-IR) (таблица 4.5).

По результатам ТРЧ признаки когнитивного дефицита выявлялись в обеих группах и затрагивали зрительно-пространственную ориентацию, память и регуляторные функции. У пациентов с РАГ суммарный балл по ТРЧ был ниже, чем при КАГ: $6,0 \pm 0,3$ против $7,1 \pm 0,265$ соответственно ($p < 0,01$). Это указывает на более выраженное нарушение когнитивных функций у больных с резистентным течением артериальной гипертензии.

Таблица 4.5. - Специфика нарушений памяти у пациентов с контролируемой (КАГ) и резистентной (РАГ) артериальной гипертензией

Показатель	Группа больных ГБ с КН		P ₁₋₂
	1	2	
	КАГ (n=40)	РАГ (n=35)	
ТРЧ (0-10 балла)	$7,1 \pm 0,265$	$6,0 \pm 0,3$	$< 0,01$
FCSRT-IR, свободное воспроизведение (количество слов)	$27,1 \pm 0,6$	$24,7 \pm 0,8$	$< 0,05$
FCSRT-IR, суммарное воспроизведение	$39,3 \pm 0,7$	$36,2 \pm 0,9$	$< 0,02$
ИЭП (отношение свободного воспроизведения к суммарному воспроизведению)	$0,691 \pm 0,005$	$0,678 \pm 0,007$	$> 0,05$

Примечания: ТРЧ – тест рисования часов; FCSRT-IR - тест свободного и ассоциированного селективного распознавания (Free and Cued Selective Reminding Test – Immediate Recal), ИЭП - индекс эффективности подсказки; p – статистически значимые различия между 1 и 2 группой (по Манна-Уитни, при нормальном распределении признака по Т-критерию Стьюдента)

Умеренная и отрицательная взаимосвязь установлена между значениями ТРЧ и выраженностью ГЭ ($r = -0,55287$; $p < 0,05$) у больных с РАГ (рисунок 4.4).

Анализ показателей ТРЧ в исследуемых группах выявил их существенное снижение, что указывает на значительную выраженность когнитивной дисфункции. Особого внимания заслуживает повышенная частота предметных нарушений у пациентов с РАГ. При этом наблюдаемая клиническая картина может быть обусловлена не только изолированным поражением сосудистого генеза, но и потенциальным сочетанием

цереброваскулярной патологии с нейродегенеративными процессами в ГОЛОВНОМ МОЗГЕ.

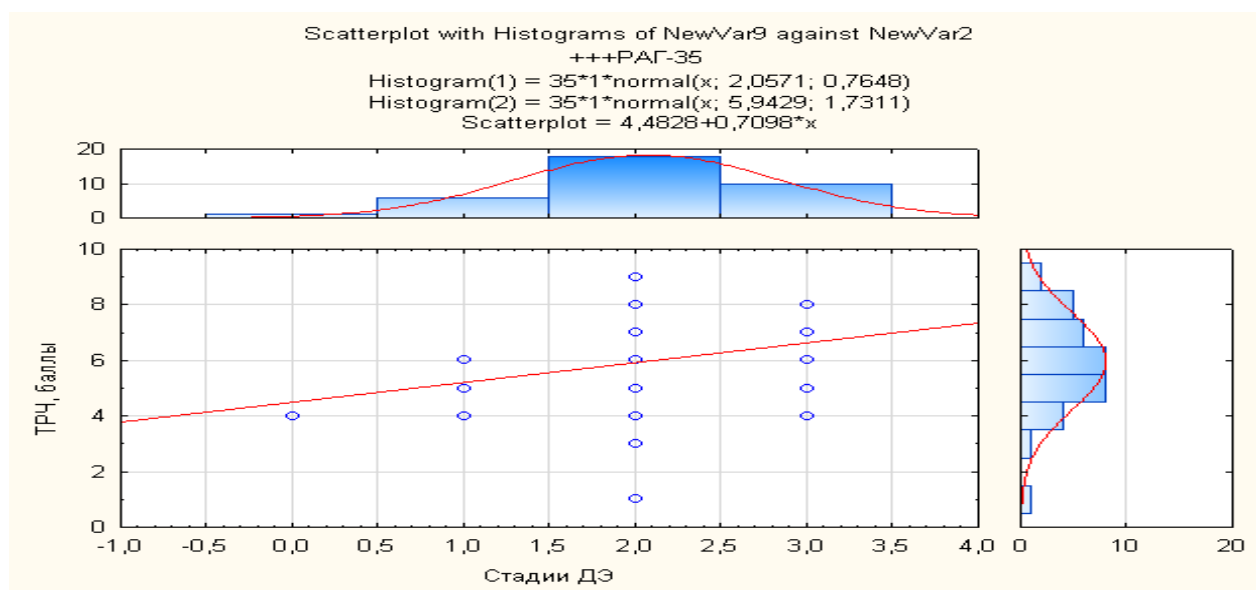


Рисунок 4.4. - Взаимосвязь результатов ТРЧ с выраженностью гипертонической энцефалопатии (по Spearman)

Результаты теста свободного и ассоциированного селективного распознавания (FCSRT-IR) могут способствовать ранней диагностике появления поражений головного мозга дегенеративного характера, не исключая сочетанное их течение с сосудистыми.

Сравнительный анализ результатов тестирования пациентов с РАГ и КАГ, детально представленных в таблице 4.5, выявил ряд существенных различий в показателях когнитивных функций.

При оценке мнестических процессов обнаружено, что пациенты с РАГ (2-я группа) демонстрируют достоверно более низкие показатели суммарного воспроизведения 16 слов за три попытки ($36,2 \pm 0,9$) по сравнению с группой КАГ ($39,3 \pm 0,7$; $p < 0,05$). Аналогичная тенденция наблюдалась и при анализе показателей свободного воспроизведения: у пациентов второй группы данный параметр был значимо ниже ($24,7 \pm 0,8$), чем в первой группе ($27,1 \pm 0,6$; $p < 0,05$).

При этом индекс эффективности подсказок (ИЭП) у пациентов с РАГ показал лишь незначительное снижение, не достигающее уровня статистической значимости ($p > 0,05$). Сопоставимость значений ИЭП между

группами послужила основанием для дальнейшего анализа частоты сочетаний критических уровней показателей теста. (таблица 4.6).

Таблица 4.6.- Частота сочетаний критических уровней показателей теста FCSRT-IR у пациентов с контролируемой (КАГ, на фоне высокого PPP к лечению) и резистентной (РАГ) артериальной гипертензией

Показатель	Группа больных ГБ с КН		P ₁₋₂
	1	2	
	КАГ (n=40)	РАГ(n=35)	
Сочетание свободного воспроизведения ≤ 21 слов с суммарным воспроизведением 42 слов, абс/%	0/0	1/2,9	>0,05
Сочетание свободного воспроизведения ≤ 27 слов с индексом эффективности подсказки $\leq 0,67$	3/7,5	9/25,7	<0,05
Всего:	3/7,5	10/28,6	<0,05

Примечания: FCSRT-IR - тест свободного и ассоциированного селективного распознавания (Free and Cued Selective Reminding Test – Immediate Recal); p – статистически значимые различия между 1 и 2 группой по критерию χ^2

При анализе результатов FCSRT-IR, применяемого для раннего выявления нейродегенеративных изменений головного мозга, были выделены два диагностически значимых варианта нарушений памяти.

Первый паттерн определяется при снижении показателя свободного воспроизведения до уровня менее 21 слова при сохранении суммарного воспроизведения на уровне 42 слов. Второй вариант диагностического профиля характеризуется свободным воспроизведением не более 27 слов в сочетании с индексом эффективности подсказки, равным или меньшим 0,67.

Установлено, что такие сочетания в группе пациентов с РАГ встречались в 9 (25,7%) случаях, а у пациентов 1 группы – в 3 (7,5%) случаях ($p < 0,05$).

Комплексный анализ результатов тестирования пациентов с высоким PPP к лечению свидетельствует о многофакторной природе наблюдаемых мнестических нарушений. Выявленные изменения могут быть обусловлены не

только вторичными нейродинамическими нарушениями, но также указывают на вероятность развития первичного нейродегенеративного процесса или формирования амнестического синдрома, ассоциированного с дисфункцией гиппокампальных структур.

О взаимно-потенцирующем влиянии нейродинамических и нейродегенеративных сдвигов у пациентов РАГ свидетельствует и сильная взаимосвязь суммарного значения батареи тестов лобной дисфункции (БТЛД) и свободного ($r=0,817523$) и суммарного ($r=0,705881$) воспроизведения по тесту FCSRT-IR. В рисунке 4.5. отражено сочетание снижения значений свободного воспроизведения по тесту FCSRT-IR на фоне низких значений БТЛД (рисунок 4.5).

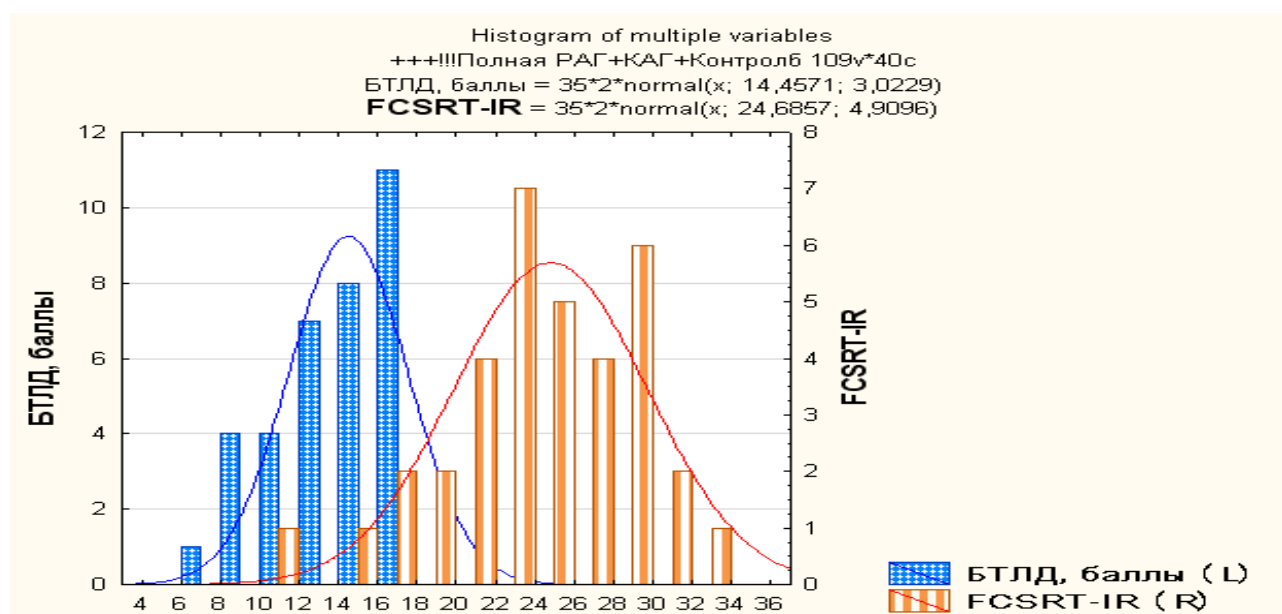


Рисунок 4.5. - Распределение признаков лобной дисфункции (БТЛД) и первичного нарушения памяти по тесту FCSRT-IR у пациентов с РАГ

Такие сдвиги нейропсихологического профиля (сочетание вторичной лобной дисфункции с проявлениями нейродегенеративного процесса) свидетельствуют о потенцирующем влиянии сосудистых когнитивных нарушений на церебральные нейродегенеративные сдвиги с инициализацией предметного состояния.

Таким образом, обобщая полученные результаты можно отметить, что выраженные когнитивные расстройства, в том числе умеренная деменция,

значительно чаще наблюдаются у пациентов с РАГ и сопровождаются учащением неврологических синдромов (пирамидный, мозжечковый, зрительно-пространственной и др.).

Изучение регуляторных функций (при помощи «Батареи тестов лобной дисфункции») и нейродинамических свойств когнитивной деятельности (по тесту ТМТ) показало: во-первых, учащение лобной дисфункции у пациентов с развившейся резистентностью к лечению (РАГ); во-вторых, при относительной сохранности скорости когнитивной переработки информации и избирательного внимания (по результатам части А теста ТМТ), отмечено нарушение нейродинамических свойств когнитивной деятельности (по результатам части В теста ТМТ) со снижением гибкости мышления, рабочей памяти, контроля активного внимания и торможения, в большей степени выраженных у пациентов с РАГ.

Оценка речевой функции с применением теста вербальных ассоциаций у пациентов с РАГ выявила существенные отклонения в показателях семантической памяти. В частности, зафиксировано достоверное снижение количества категориальных слов ($p < 0,0001$), а также уменьшение разницы между категориальными и литеральными ассоциациями ($-0,2 \pm 0,135$; $p < 0,0001$). Выявленные изменения указывают на значительное ослабление семантической памяти у пациентов с РАГ и позволяют предположить наличие смешанного патологического процесса, включающего как цереброваскулярные нарушения, так и компоненты нейродегенеративного поражения головного мозга.

Выраженность когнитивных расстройств и учащение преддементных состояний на фоне резистентной артериальной гипертонии подтверждаются также низкими значениями «теста рисования часов – ТРЧ», и с другой стороны, не исключают возможности сочетанного течения сосудистой ГЭ с нейродегенеративными изменениями головного мозга.

В этой связи, проанализированы результаты теста свободного и ассоциированного селективного распознавания (FCSRT-IR).

При оценке когнитивных функций с использованием теста FCSRT-IR обнаружено статистически значимое превалирование критических диагностических паттернов в группе пациентов с РАГ при сопоставлении с контрольной когортой ($p < 0,05$). Критические паттерны характеризовались следующими показателями: комбинированное снижение свободного воспроизведения до уровня не более 21 слова при суммарном показателе воспроизведения 42 слова, а также сочетание свободного воспроизведения ниже 27 слов с редуцированным индексом эффективности подсказки ($\leq 0,67$). Выявленные особенности мнестических нарушений у пациентов с РАГ позволяют предположить их комплексный патогенез, включающий не только вторичные нейродинамические изменения, но и потенциальное развитие нейродегенеративного процесса.

4.3. Результаты нейровизуализационных исследований у больных гипертонической энцефалопатией на фоне резистентности к лечению

В настоящем разделе представлены результаты комплексного инструментального обследования пациентов с гипертонической болезнью (ГБ), включающего оценку выраженности атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий и структурных изменений головного мозга. Исследование проводилось с использованием ультразвукового сканирования сосудов и методов нейровизуализации (МРТ/КТ) у пациентов с различной степенью РРР к лечению и выраженностью когнитивных нарушений.

При анализе толщины интима-медиа (ТИМ) брахиоцефальных артерий выявлены существенные различия между исследуемыми группами (таблица 4.7).

У пациентов контрольной группы, характеризующихся отсутствием когнитивных нарушений и низким/умеренным 5-летним РРР к лечению, зафиксированы достоверно более низкие показатели ТИМ по сравнению как с группой КАГ ($p < 0,005$), так и с группой РАГ ($p < 0,0001$;

Таблица 4.7. - Толщина интима-медиа у пациентов с контролируемой (КАГ; 1 гр.) и резистентной (РАГ; 2 гр.) артериальной гипертонией

Показатель	Контрольная группа (n=30)	Группа больных с ГБ и КР	
		1	2
		КАГ (n=40)	РАГ (n=35)
ТИМ, мм	1,077±0,022	1,169±0,135	1,205±0,172*
p		p<0,005	<0,0001

Примечание: p - отмечена достоверность различия показателей с контрольной группой; * - отмечено статистически значимые (p<0,05) различия с 1 группой больных

Кроме того, установлено, что толщина интима-медиа у пациентов с когнитивными расстройствами на фоне контролируемой АГ (1 группа) значительно ниже (1,169±0,135 мм), чем на фоне резистентной (2 группа) артериальной гипертонии (1,205±0,172; p<0,001; рисунок 4.6).

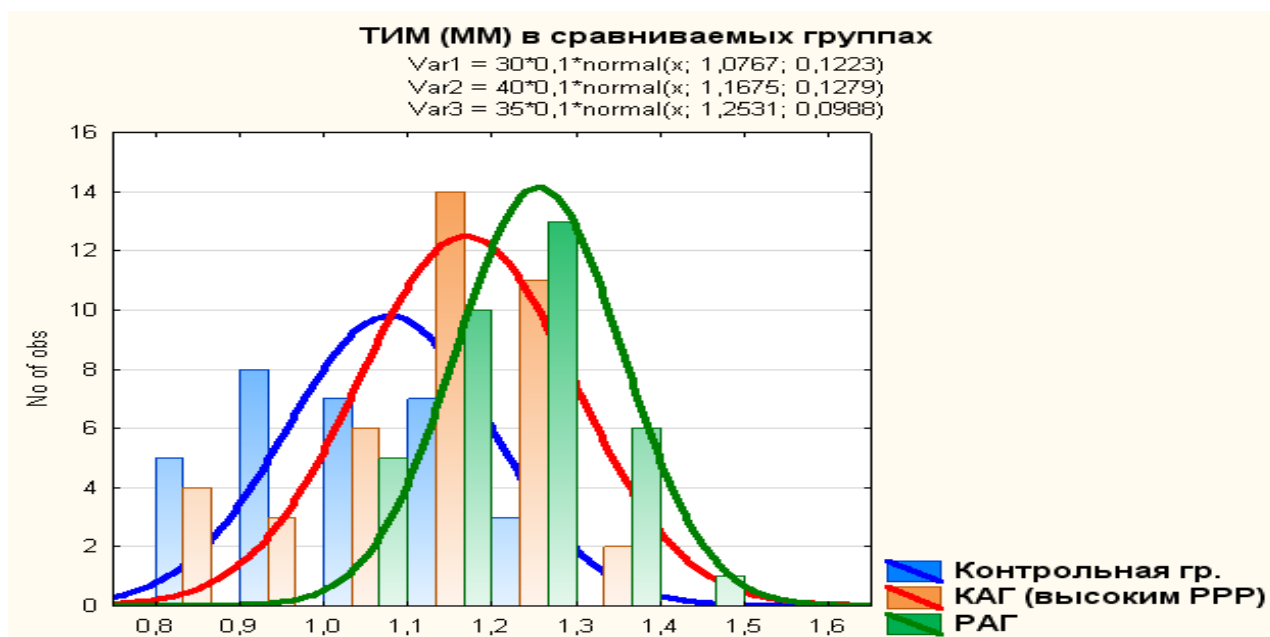


Рисунок 4.6. - Толщина интима-медиа (ТИМ) у больных с низким РРР к лечению (контрольная гр.) и с высоким РРР: у пациентов с контролируемой (КАГ) и резистентной (РАГ) артериальной гипертонией

Анализ полученных результатов свидетельствует, что у больных ГБ по мере повышения РРР к лечению ТИМ увеличивается, и максимальные её значения наблюдаются на фоне развившейся резистентности к лечению, т. е. у пациентов с РАГ (рисунок 4.7).

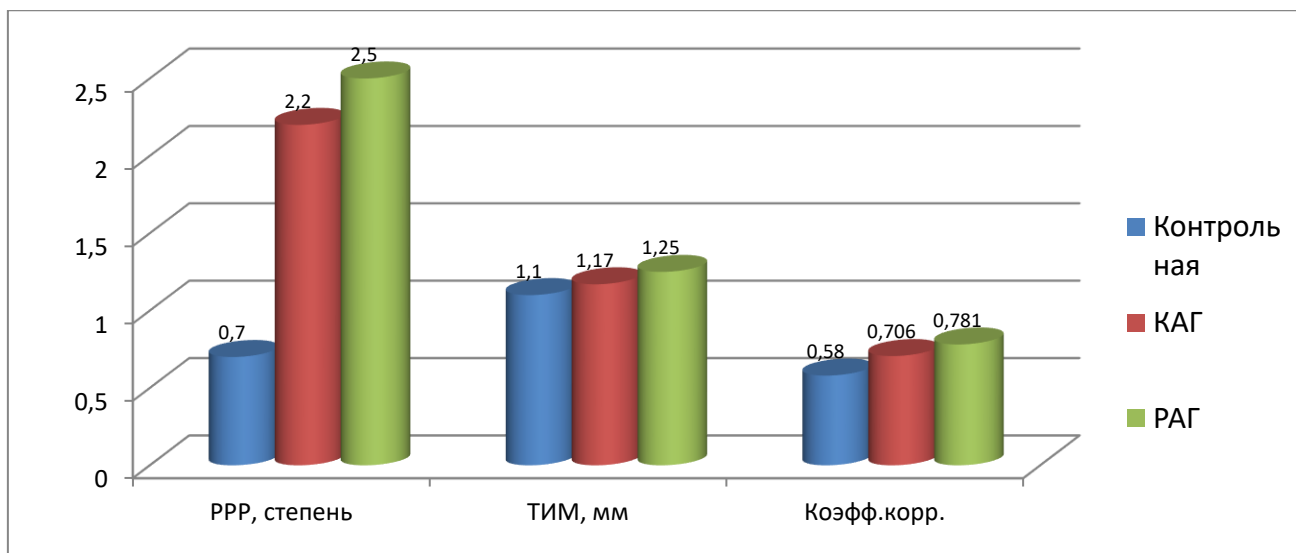


Рисунок 4.7. - Взаимосвязь 5-летнего риска резистентности к антигипертензивной терапии с толщиной комплекса интима-медиа в исследуемых группах

Повышение ТИМ, выявленное у пациентов с высоким риском развития резистентности к терапии, наиболее выражено в группе больных с РАГ. Данный показатель свидетельствует о более значимом атеросклеротическом поражении брахиоцефальных артерий и может рассматриваться как один из маркеров неблагоприятного сосудистого ремоделирования.

Полученные результаты позволяют предположить, что длительное воздействие неконтролируемой артериальной гипертензии у пациентов с РАГ способствует постепенному формированию выраженных структурных и органических изменений головного мозга. Эти изменения, вероятно, связаны с хроническим нарушением церебральной перфузии и прогрессированием сосудистого поражения мозговой ткани.

В таблице 4.8 приведены данные нейровизуализационного обследования головного мозга с использованием МРТ/КТ. Представленные результаты включают сравнительную оценку частоты выявления, локализации и объёма лакунарных инфарктов у пациентов с контролируемой артериальной гипертензией, отнесённых к 1-й группе, и у больных с резистентной артериальной гипертензией, составивших 2-ю группу.

Таблица 4.8. - Нейровизуализационные изменения головного мозга при контролируемой и резистентной артериальной гипертензии

Показатель	Контрольная группа (n=30)	Группа больных с ГБ и КН		Р
		1	2	
		КАГ (n=40)	РАГ (n=35)	
Количество ЛИ (M±m)	4,2±0,6	10,3±0,9**	11,9±1,2****	>0,05
• субкортикально, абс/%	100/79,4	287/69,7*	264/63,3 **	<0,05
• перивентрикулярно	26/20,6	125/30,3*	153/36,7**	<0,05
Более 5 очагов ЛИ, абс/%	10/33,3	23/57,5**	28/80,0**	<0,05
ОЛИ, см ³	3,4±0,5	9,5±0,9**	12,6± 1,2****	<0,05

Примечания: ЛИ - лакунарные инфаркты; ОЛИ - объём лакунарных инфарктов. Символами *, ** и **** обозначены статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой: * - p<0,05; ** - p<0,01; **** - p<0,001. Значение p отражает различия между 1-й и 2-й группами: для количественных показателей использовали U-критерий Манна-Уитни, для категориальных - критерий χ^2

Анализ нейровизуализационных данных выявил существенные различия в характере и распространённости очаговых изменений головного мозга между исследуемыми группами. В контрольной группе преимущественно обнаруживались единичные лакунарные инфаркты (ЛИ), при этом множественные очаги (более 5) выявлены лишь у 10 пациентов (33,3%).

У пациентов с артериальной гипертензией множественные ЛИ выявлялись чаще, чем в контрольной группе. Более 5 очагов при КАГ зарегистрировано у 23 пациентов (57,5%; p<0,05), при РАГ - у 28 пациентов (80,0%; p<0,003).

По сравнению с контролем у больных ГБ отмечалось увеличение числа церебральных ишемических очагов. Различия были статистически значимыми как при КАГ с высоким 5-летним риском резистентности к лечению (p<0,01), так и при РАГ, где они достигали наибольшей выраженности (p<0,0001).

Объём ишемически изменённой ткани головного мозга был увеличен в обеих группах пациентов с артериальной гипертензией. По сравнению с контролем различия были статистически значимыми как при КАГ (p<0,01),

так и при РАГ ($p < 0,001$), причём в группе РАГ они были более выраженными (рисунок 4.8).

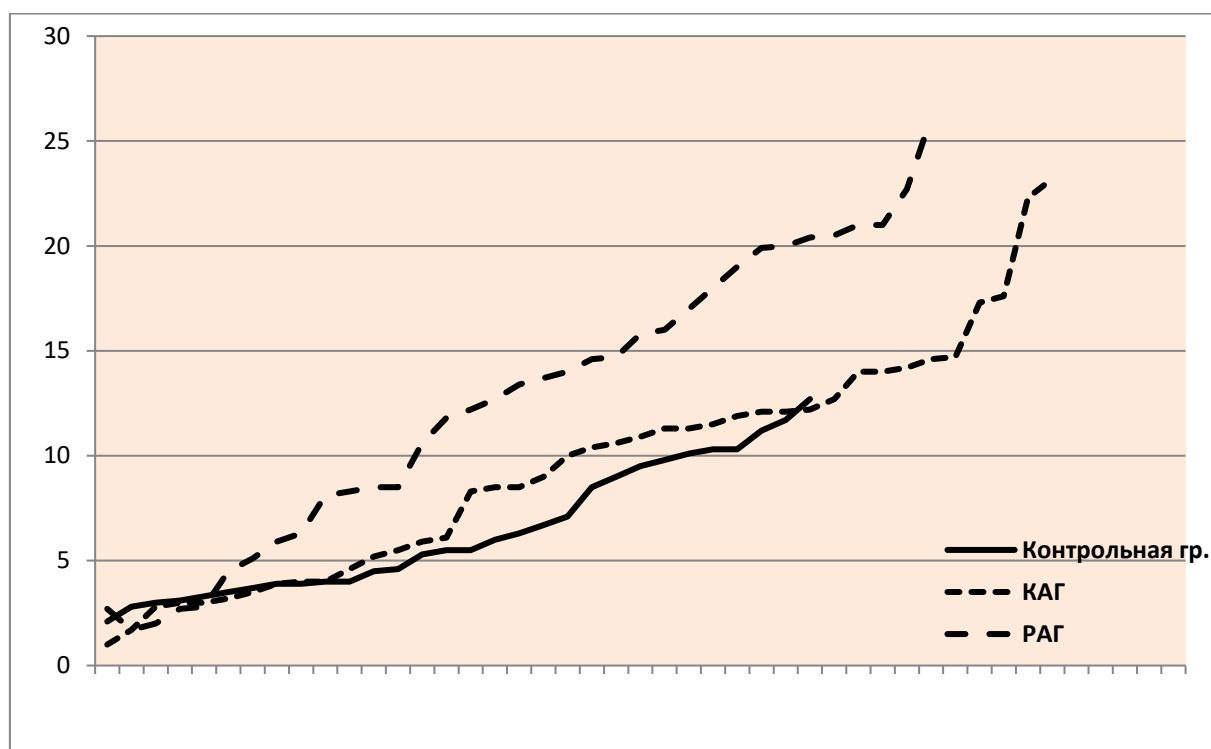


Рисунок 4.8. - Сравнение объёма лакунарных инфарктов в контрольной группе и у пациентов с различным течением артериальной гипертензии

У пациентов с РАГ объём лакунарных инфарктов (ОЛИ) был статистически значимо больше, чем при КАГ ($p < 0,01$).

По локализации ЛИ во всех группах преобладали субкортикальные очаги: 79,4% в контрольной группе, 69,7% при КАГ и 63,3% при РАГ. При этом перивентрикулярная локализация ЛИ демонстрировала тенденцию к увеличению от контрольной группы (20,6%) к группе КАГ (30,3%) и достигала максимума в группе РАГ (36,7%), что подтверждается статистически значимыми различиями ($p < 0,05$; рисунок 4.9).

Таким образом, нейровизуализационное исследование головного мозга выявило более высокую распространённость множественных очагов ЛИ (более 5) у пациентов с ГБ, имеющих высокий РРР к лечению и когнитивных расстройств (КР), по сравнению с контрольной группой (низкий/умеренный

РРР). Наиболее выраженные очаговые изменения головного мозга выявлены у пациентов с РАГ. Эти изменения преимущественно локализовались в перивентрикулярных отделах, что может отражать более значимое поражение церебральной ткани на фоне длительного и трудноконтролируемого повышения артериального давления.

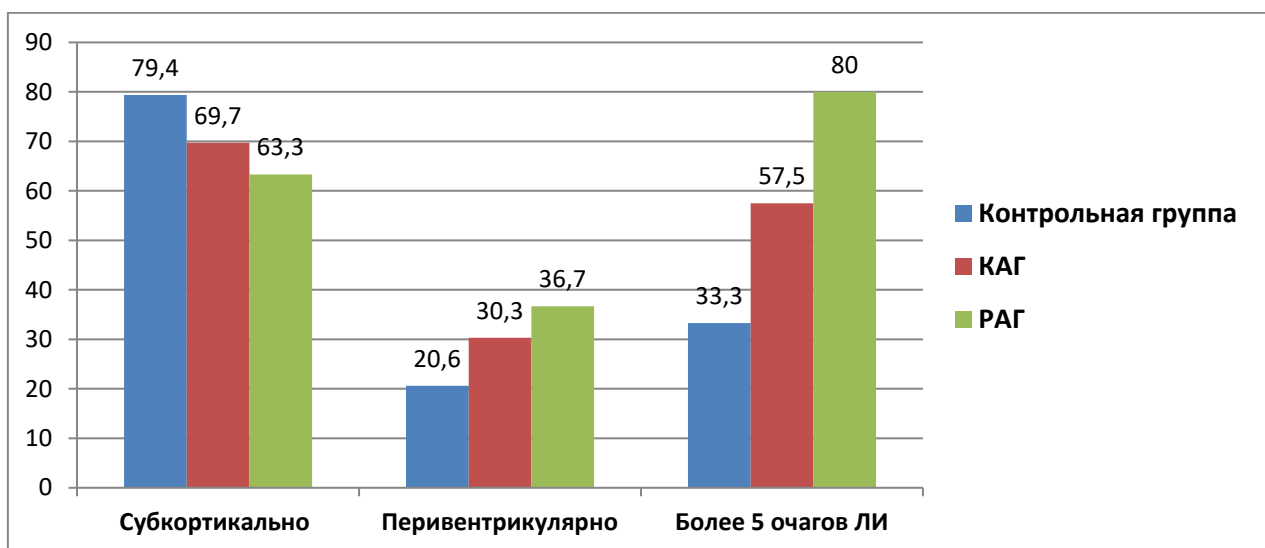


Рисунок 4.9. - Распространённость лакунарных инфарктов (ЛИ) по данным нейровизуализации головного мозга у пациентов с низким РРР к лечению (контрольная группа; без когнитивных нарушений), контролируемой (КАГ; на фоне высокого РРР и когнитивными нарушениями) и резистентной (РАГ; с когнитивными нарушениями) артериальной гипертонией

При сопоставлении данных нейропсихологического обследования и нейровизуализации у пациентов с ГЭ выявлены характерные особенности распределения очаговых изменений. Несмотря на преимущественно субкортикальную локализацию ЛИ во всех исследуемых группах пациентов с гипертонической болезнью, при РАГ достоверно чаще регистрировалось перивентрикулярное расположение очагов.

Корреляционный анализ продемонстрировал наличие выраженной отрицательной взаимосвязи между количеством очагов ЛИ и показателями

когнитивных функций по Монреальской шкале оценки КН, что отражено на рисунке 4.10.

Учитывая особую чувствительность перивентрикулярных отделов белого вещества головного мозга к нарушениям перфузии, можно предположить, что у пациентов с РАГ наблюдаются эпизоды значительного снижения артериального давления, обусловленные применением максимальных доз антигипертензивных препаратов.

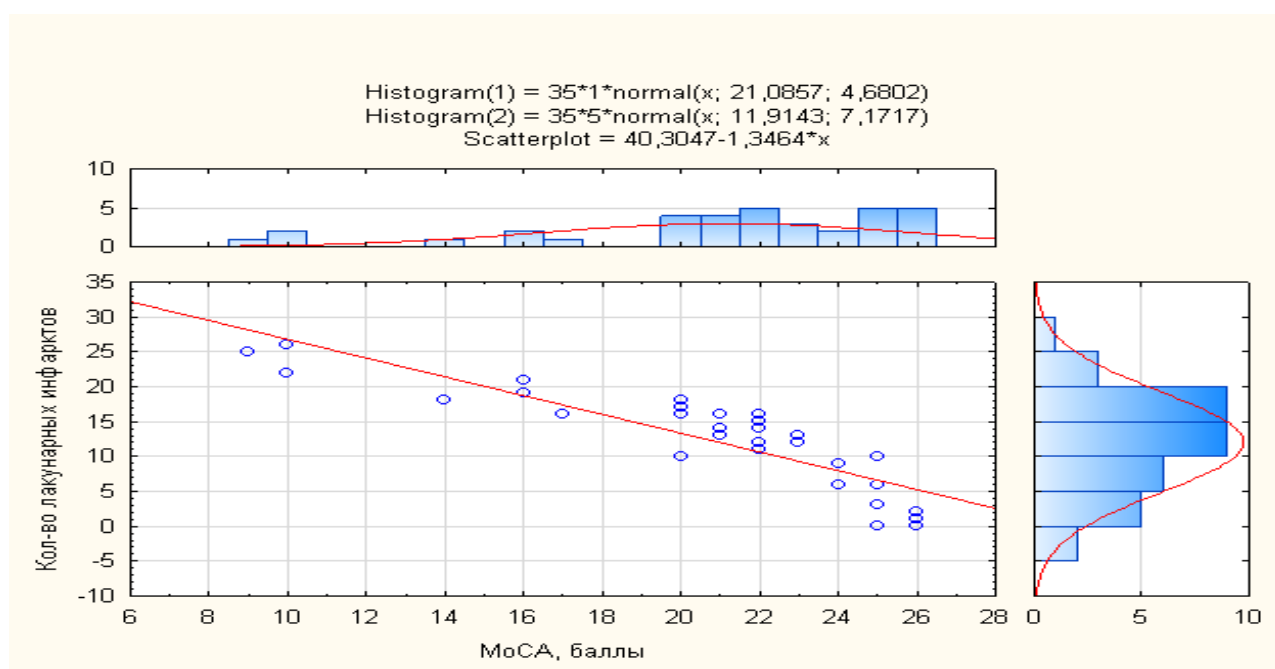


Рисунок 4.10. - Взаимосвязь количества лакунарных инфарктов (ЛИ) и показателем когнитивной функции по шкале МоСА у пациентов с РАГ ($r=-0,932755$)

Результаты оценки выраженности церебральной атрофии у больных с контролируемой и резистентной артериальной гипертензией, по ширине 3 желудочка мозга в качестве критерия, представлены в таблице 4.9.

Ширину третьего желудочка головного мозга использовали как один из количественных критериев внутренней церебральной атрофии. Этот показатель отражает выраженность расширения желудочковой системы и помогает оценить степень структурных изменений головного мозга. При

интерпретации результатов применяли следующую градацию: лёгкая атрофия - 7,0-7,5 мм, умеренная - 7,5-8,0 мм, выраженная - более 8,0 мм [131].

Таблица 4.9. - Выраженность атрофических изменений головного мозга у пациентов с КАГ и РАГ

Показатель	Контрольная группа (n=30)	Группа больных ГБ с КН		Р
		1	2	
		КАГ (n=40)	РАГ (n=35)	
Ширина 3 желудочка мозга, мм	6,7±0,13	7,3±0,12*	8,1±0,37*	<0,05
Церебральная атрофия, всего	7/23,3	18/45,0*	19/54,3*	>0,05
-отсутствует	23/76,7	22/55,0*	16/45,7*	>0,05
- лёгкая ст.	5/16,7	10/25,0	5/14,3	>0,05
- умеренная ст.	2/6,7	6/15,0	9/25,7*	>0,05
- выраженная ст.	0	2/5,0	5/14,3*	>0,05
Всего умеренная и выраженная церебральная атрофия	2/6,7	8/20,0*	14/40,0*	<0,05

Примечания: ЛИ - лакунарные инфаркты; ОЛИ - объём лакунарных инфарктов. Символом * отмечены статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Значение p отражает статистическую значимость различий между 1-й и 2-й группами: количественные показатели сравнивали с использованием U-критерия Манна-Уитни, категориальные показатели - с применением критерия χ^2

При сопоставлении морфометрических показателей головного мозга установлена сильная прямая связь между толщиной интима-медиа брахиоцефальных артерий и шириной третьего желудочка у пациентов с высоким РРР к терапии. Наиболее отчётливо эта зависимость прослеживалась в группе РАГ (рисунок 4.11).

У пациентов обеих основных групп - как с КАГ и высоким РРР, так и с РАГ - зафиксированы достоверно более высокие показатели ширины третьего желудочка по сравнению с контрольной группой, характеризующейся низким и умеренным РРР без когнитивных нарушений ($p < 0,01$).

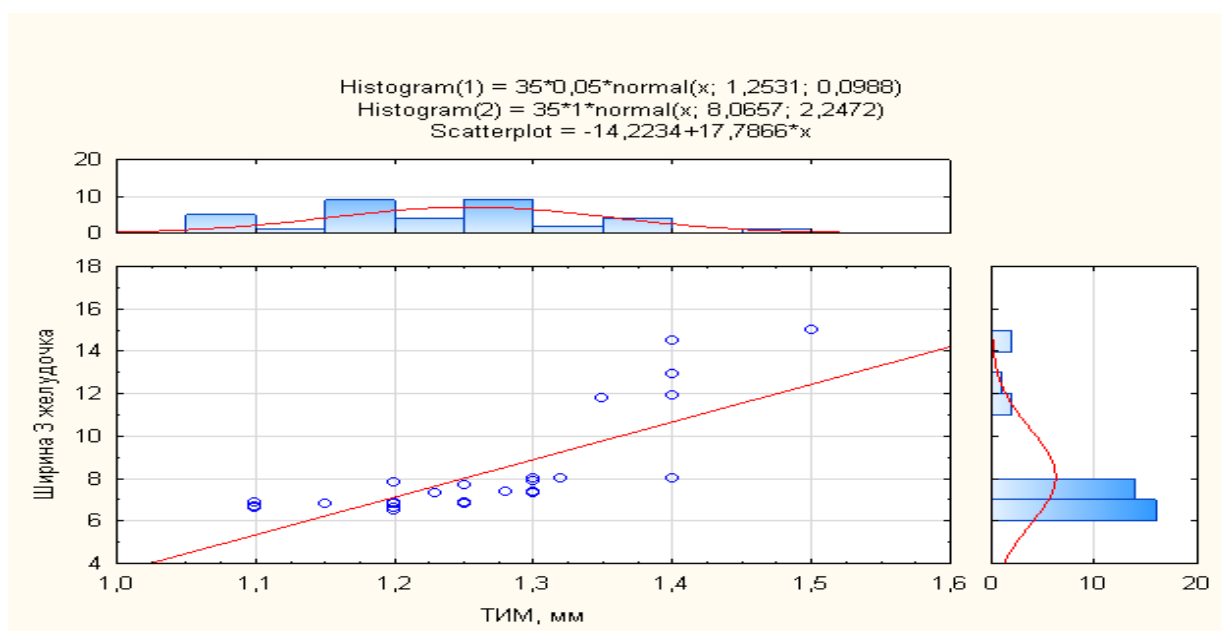
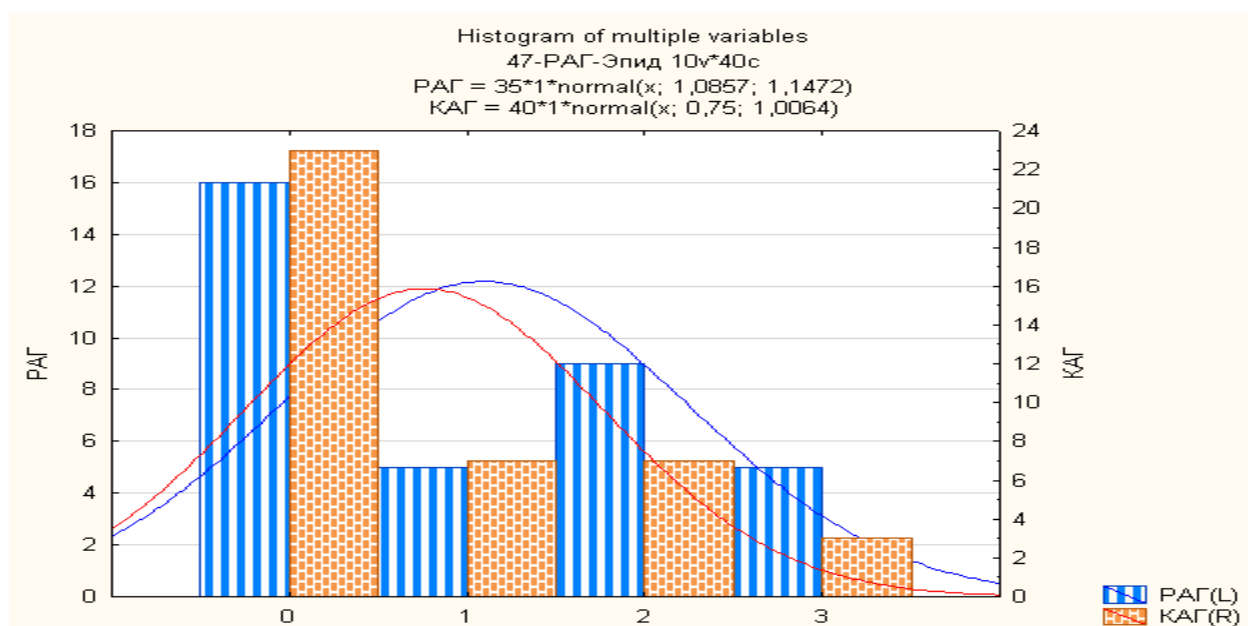


Рисунок 4.11. - Корреляционная зависимость между шириной III желудочка и толщиной комплекса интима-медиа у пациентов с РАГ ($r = 0,858973$)

Исследование церебральной атрофии выявило существенные различия между исследуемыми группами пациентов. Статистически значимое превалирование атрофических изменений головного мозга наблюдалось в основных группах при сопоставлении с контрольной группой ($p < 0,05$). Примечательно, что распространённость минимальных атрофических изменений демонстрировала сходные показатели во всех исследуемых когортах, тогда как общее увеличение частоты церебральной атрофии в основных группах определялось преимущественно случаями средней и выраженной степени тяжести.

При сравнительном анализе пациентов с КАГ и РАГ обнаружены достоверные различия. У пациентов с РАГ ширина третьего желудочка была больше, чем в группе КАГ, а умеренная и выраженная церебральная атрофия встречались чаще. Эти данные отражают более выраженное структурное поражение головного мозга при резистентном течении артериальной гипертензии (рисунок 4.12).



**Рисунок 4.12. - Частота и выраженность атрофических изменений
головного мозга при РАГ и КАГ**

Структурные изменения головного мозга сопровождались более частым выявлением ЛИ, преимущественно субкортикальной локализации. У пациентов с РАГ перивентрикулярные очаги ЛИ встречались достоверно чаще ($p < 0,05$).

Сопоставление данных нейропсихологического тестирования и нейровизуализации показало, что у пациентов с АГ и повышенным 5-летним риском резистентности к терапии, особенно при РАГ, чаще выявляются органические и структурные изменения головного мозга. Вероятнее всего, они связаны с длительным воздействием недостаточно контролируемой артериальной гипертензии и отсутствием адекватного гипотензивного ответа на лечение. На этом фоне формируются когнитивные нарушения разной степени тяжести, включая преддементные расстройства и деменцию.

Эти сдвиги, видимо, способствуют инициализации продромальных первично-нейродегенеративных нарушений и выступают как предикторы прогрессирующего течения не только сосудистых, но и нейродегенеративных когнитивных нарушений и развития деменции.

ГЛАВА 5. ОБЗОР РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Недостаточный контроль артериального давления (АД) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) в сочетании с повышенным риском формирования резистентности к терапии представляет собой критический фактор, способствующий увеличению кардиоваскулярного риска и частоты кардиальных и церебральных осложнений. Особую клиническую значимость приобретает резистентная артериальная гипертензия (РАГ), которая ассоциирована с существенным повышением показателей смертности и неблагоприятным прогнозом заболевания. В этой связи ранняя идентификация пациентов с высоким 5-летним риском развития резистентности (РРР) к антигипертензивной терапии и обеспечение достижения целевых уровней АД представляют собой наиболее эффективную стратегию профилактики осложнений и снижения летальности, включая предотвращение церебральных нарушений у пациентов с АГ, особенно в группе с РАГ [61].

ЦВЗ, возникающие на фоне артериальной гипертензии, являются важной и наиболее частой причиной летальности и стойкой утраты трудоспособности. Статистика последних лет свидетельствует о росте частоты сосудистых заболеваний головного мозга во многих странах мира, в том числе и в Таджикистане [61].

Хроническая артериальная гипертензия, характеризующаяся стойким повышением АД, приводит к нарушению церебральной гемодинамики с последующим развитием сосудистых осложнений различного калибра: от микроангиопатий, наблюдаемых при хронической церебральной ишемии, до макроангиопатий, являющихся патогенетической основой инсульта.

Совершенствование методов ранней диагностики и профилактики прогрессирования как АГ, так и ассоциированной с ней церебральной ишемии, осложняющейся развитием когнитивных нарушений (КН), представляет собой одну из ключевых задач современной медицины. В настоящее время решение данной проблемы осуществляется с позиций мультидисциплинарного

подхода, что обусловлено её интеграцией в сферу профессиональных интересов врачей различных специальностей, включая специалистов первичного звена здравоохранения.

Растущая распространённость цереброваскулярных заболеваний и нейродегенеративной патологии обусловила необходимость расширения круга специалистов, вовлечённых в решение данной проблемы. В настоящее время диагностика и лечение этих состояний не ограничивается компетенцией узких специалистов (неврологов и психиатров), а требует активного участия врачей первичного звена здравоохранения - терапевтов и врачей общей практики, что полностью соответствует принципам современного мультидисциплинарного подхода к ведению пациентов. На решение данной проблемы определённое влияние оказали результаты многолетних исследований, посвящённых изучению распространённости, особенностей возникновения и течения ЦВЗ у больных с АГ. Однако в этих работах не рассматривалась взаимосвязь риска развития резистентности к лечению с особенностями возникновения и течения ЦВЗ [24, 38, 43]. Остаётся нераскрытой и значимость РАГ в развитии хронического нарушения церебрального кровообращения [103].

В настоящем исследовании изучена распространённость острых и хронических сосудистых поражений мозга в зависимости от степени 5-летнего РРР к лечению у пациентов с АГ, госпитализированных в отделения неврологии, кардиологии и терапии ГМЦ №2 им академика К.Т. Таджиева (на первом этапе, n=1029). На втором этапе исследования была проведена оценка клинико-неврологических характеристик и нейропсихологического профиля у пациентов с хронической ишемией головного мозга. Полученные данные сопоставлялись с результатами нейровизуализационного обследования, что позволило более полно охарактеризовать связь между клиническими проявлениями, когнитивным статусом и структурными изменениями головного мозга.

В анализ были включены 77 больных с сосудистыми когнитивными нарушениями на фоне гипертонической болезни (ГБ), выделенных согласно

шкале ишемии Хачинского, а также 30 пациентов с ГБ без признаков когнитивных нарушений. На второй этап исследования не включены пациенты с тяжёлой деменцией и болезнью Альцгеймера, перенесённым инсультом и инфарктом миокарда.

При изучении особенностей артериальной гипертензии и распространённости повышения 5-летнего риска развития резистентности к лечению (глава 3.1.) установлено, что среди пациентов, госпитализированных с гипертонической болезнью в кардиологическое и неврологическое отделения, значимо преобладают женщины, составляя 27,5% и 72,5%, соответственно мужчин и женщин ($p < 0,0001$). Более половины госпитализированных составили пациенты до 60 лет (597/58%), что значимо больше ($p < 0,0001$) пациентов старшей возрастной группы (432/42%). Умеренная (2 ст.) и тяжёлая (3 ст.) степени АГ у пациентов в возрасте 60 лет и старше отмечались чаще и составили 57,2% у мужчин и 52,2% - у женщин ($p < 0,0001$).

После определения 5-летнего риска развития резистентности к лечению (PPP) все обследованные пациенты были распределены на две группы в зависимости от прогнозируемой эффективности антигипертензивной терапии. В первую группу вошли 615 пациентов с низким или умеренным уровнем PPP. Вторую группу составили 414 больных, у которых был установлен высокий или очень высокий риск развития резистентности к проводимому лечению. Статистический анализ выявил достоверное преобладание пациентов с низким и умеренным PPP ($p < 0,0001$).

Гендерный анализ продемонстрировал, что высокий 5-летний PPP к лечению чаще регистрировался среди мужчин по сравнению с женщинами (49,8% и 36,7% соответственно; $p < 0,0002$). Примечательно, что у большинства женщин (63,3%) наблюдался умеренный уровень PPP ($p < 0,0001$). При этом межгрупповой анализ не выявил значимых различий по среднему возрасту пациентов.

Полученные результаты относительно частоты и степени выраженности РРР к лечению демонстрируют высокую согласованность с данными масштабного исследования А.К. Gupta et al. [73]. Высокая распространённость повышенного 5-летнего РРР к лечению среди пациентов с кардиоваскулярной патологией также подтверждается работами отечественных исследователей: Шляхто Е.В. с соавторами [44], Негматовой Г.М., Шербадалова А.А. и др. (2014-2020 гг.) [35, 42].

Отмечено, что у пациентов второй группы на фоне высокого и очень высокого РРР к лечению, при сравнении с первой группой, характерно наличие ряда факторов, причинно-следственно связанных с течением АГ: повышение САД наблюдается чаще и степень его повышения выше, чем ДАД; 3 степень коморбидности ($ИК \geq 6$ баллов) наблюдается у 2/3 (67,6%) пациентов ($p < 0,0001$); основными сопутствующими заболеваниями являются кардиоваскулярные, цереброваскулярные заболевания и этиопатогенетически связанные с ними заболевания и состояния (сахарный диабет, избыточная масса тела и ожирение) и их осложнения (ХСН, перенесённые ИМ и ИС), которые часто сопровождаются депрессией.

Результаты проведённого анализа распространённости ОНМК у больных общей группы с ГБ (глава 3.2.) указывают на высокую их частоту у мужчин (34,3%), чем у женщин (21,3%; $p < 0,01$). В возрастном аспекте установлено, что ОНМК у пациентов старше 60 лет наблюдаются чаще (30,8%), чем у больных до 60 лет (20,6%); $p < 0,01$). Сравнительный анализ распространённости цереброваскулярных событий выявил значимые различия в их частоте среди различных демографических групп. Распределение типов инсульта демонстрирует выраженную гетерогенность, при этом ишемические события доминируют во всех исследованных подгруппах, значительно превосходя частоту геморрагических инсультов ($p < 0,05$).

Результаты изучения половых и возрастных особенностей распространённости ОНМК согласуются с данными приведёнными в работах Е.В. Куклиной [88], А.Н. Богданова [5] и других.

В ходе статистического исследования выявлена значимая ассоциация между клинико-демографическими параметрами и характеристиками цереброваскулярных событий ($p < 0,05$). Среди множества анализируемых факторов риска особое внимание привлекает наличие инфаркта миокарда в анамнезе, продемонстрировавшее максимальную силу корреляционной связи с частотой и тяжестью острых нарушений мозгового кровообращения ($r = 0,565307$; $p < 0,05$). У пациентов с гипертонической болезнью, сохраняющих приверженность к лечению на уровне не ниже 3 баллов, более высокая частота острых нарушений мозгового кровообращения была связана с рядом клинических и демографических факторов. К ним относились старший возраст, мужской пол, наличие хронической сердечной недостаточности и депрессивных расстройств.

Эти же показатели продемонстрировали достоверную взаимосвязь с характеристиками инсульта, что позволяет рассматривать их как дополнительные факторы, влияющие на вероятность и особенности развития цереброваскулярных осложнений у данной категории пациентов. Особенно высокий риск развития цереброваскулярных осложнений отмечается у пациентов, имеющих в анамнезе перенесённый инфаркт миокарда.

При сопоставлении частоты ОНМК с РРР к лечению установлено: наличие значимой прямой взаимосвязи частоты и тяжести ОНМК со степенью АГ, индексом коморбидности, с возрастом и с перенесённым инфарктом миокарда; преобладание частоты (более 3 раз) ТИА у пациентов с низким и умеренным 5-летним РРР (4,7% и 1,4%, соответственно, у больных первой и второй групп; $p < 0,01$); значимое учащение инсультов (ишемического и геморрагического инсульта) у пациентов второй группы (с высоким и очень высоким риском; $p < 0,0001$);

У пациентов первой группы с относительно низким РРР наблюдается интересная клиническая закономерность: повышенная частота ТИА сочетается с достоверно более низкой частотой инсультов. Данный феномен позволяет предположить наличие церебропротективного эффекта ТИА.

Комбинация этих признаков (возникновение ТИА при невысоком 5-летнем РРР к лечению) может рассматриваться как механизм ишемического preconditionирования церебральных структур, повышающий их толерантность к ишемическому воздействию.

В контексте выявленной высокой частоты повышенного РРР к лечению у пациентов с ГБ, которая сопровождается увеличением частоты ОНМК и прогрессированием гипертонической энцефалопатии, особенно при высоком и очень высоком РРР, возникает необходимость углубленного изучения гипертонической энцефалопатии как широко распространённой, медленно прогрессирующей и социально значимой формы нарушения церебральной гемодинамики.

При изучении распространённости и клинико-гемодинамических особенностей хронического нарушения мозгового кровообращения (глава 3.3.) у пациентов с гипертонической болезнью (ГБ), демонстрирующих приверженность к лечению не менее 3 баллов, выявил преобладание начальной стадии гипертонической энцефалопатии (ГЭ). Соотношение между начальной и более выраженными (2-3 стадии) стадиями ГЭ составило 3:2. Гендерно-возрастной анализ продемонстрировал статистически значимое преобладание клинических проявлений гипертонической энцефалопатии у мужчин по сравнению с женщинами ($p < 0,05$). Установлены достоверные возрастные различия: средний возраст пациентов с ГЭ составил $60,2 \pm 0,2$ лет, что значимо превышало аналогичный показатель у пациентов без ГЭ ($52,1 \pm 0,3$ года; $p < 0,001$).

Исследование показало значимую корреляцию между ГЭ и степенью АГ. В частности, пациенты с ГЭ демонстрируют преимущественно 2-ю и 3-ю степень АГ, что сопряжено с повышенным и крайне повышенным РРР к терапии (42,4%). Статистический анализ подтвердил наличие прямой умеренной корреляции между выраженностью ГЭ и РРР к лечению ($p < 0,05$). Примечательно, что развитие НКАГ и РАГ наблюдалось практически исключительно среди пациентов с ГЭ. В противоположность этому, у

пациентов без ГЭ частота высокого и очень высокого РРР к лечению существенно ниже (28,2%), причём НКАГ была зафиксирована только у одного пациента из данной группы.

О выраженной связи ГЭ с сопутствующей патологией свидетельствовало достоверное повышение среднего значения индекса коморбидности (ИК). У пациентов с ГЭ данный показатель был значимо выше по сравнению с больными гипертонической болезнью (ГБ), у которых признаки ГЭ отсутствовали ($p < 0,02$). Это указывает на более высокую коморбидную нагрузку при наличии хронического гипертензивного поражения головного мозга. Повышение ИК у больных ГЭ происходит, главным образом, за счёт учащения случаев ИБС, ХСН и депрессии. В целом, большая частота резистентной к лечению АГ (31,8%), депрессивных расстройств разной выраженности (31%) и высокая коморбидность (53,2%) у пациентов с ГЭ сопровождаются учащением кардио – и цереброваскулярных осложнений: инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии, инсультов и ТИА (46,6%).

На необходимость более подробного изучения половых и возрастных особенностей гипертонической энцефалопатии указывают выявленные различия частоты ГЭ в этих подгруппах (глава 3.4).

Гендерный анализ факторов, ассоциированных с церебральной гемодинамикой и течением цереброваскулярных заболеваний, выявил существенные различия в распределении стадий ГЭ между полами. В женской популяции документирована более высокая встречаемость начальных проявлений ГЭ, в то время как в мужской когорте статистически значимо доминируют продвинутые стадии заболевания, включая вторую и третью стадии ($p < 0,01$). Данное наблюдение может свидетельствовать о различиях в патогенетических механизмах развития и прогрессирования цереброваскулярной патологии у представителей разных полов. Такая выраженность ГЭ у мужчин сопровождается учащением перенесённого инфаркта миокарда или сочетанием перенесённых острых кардиальных и

церебральных осложнений (ИМ и ОНМК), а также высоким/очень высоким 5-летним РРР к лечению и значимо высоким ДАД ($p<0,001$), чем у женщин.

Представляют особый интерес выявленные половые различия взаимосвязи выраженности ГЭ: у женщин – умеренная взаимосвязь ($p<0,05$) установлена с перенесённым инфарктом миокарда, индексом коморбидности и выраженностью депрессии; у мужчин - с перенесённым инфарктом миокарда, степенью 5-летнего РРР к лечению, степенью тяжести АГ, ИК, а также с возрастом и выраженностью депрессии ($p<0,05$).

Таким образом, по результатам нашего исследования, общими факторами, умеренно влияющими на выраженность ГЭ у пациентов обоего пола, являются перенесённый ИМ и высокий ИК. Взаимосвязь возраста с выраженностью ГЭ более тесная у мужчин.

При анализе возрастных характеристик ГЭ выявлены существенные различия между возрастными группами. У пациентов старше 60 лет отмечается статистически значимое увеличение тяжести заболевания, что проявляется в более частом выявлении второй и третьей стадий по сравнению с группой пациентов моложе 60 лет ($p<0,004$). Данная возрастная группа также характеризуется более высокой частотой кардиоваскулярных осложнений, включая ИМ и ОНМК, повышенными показателями САД и ДАД, а также более частым наличием сахарного диабета.

В группе пациентов моложе 60 лет обнаружена умеренная прямая корреляция между выраженностью ГЭ и такими показателями, как РРР, перенесённый ИМ и коморбидность ($p<0,05$). Особого внимания заслуживает более выраженная взаимосвязь между тяжестью ГЭ и депрессивными расстройствами в этой возрастной группе ($r=0,336286$; $p<0,05$) по сравнению с пациентами старшего возраста.

Такие особенности хронической ишемии мозга на фоне артериальной гипертензии отмечены и в исследовании по программе КАЛИПСО [132], хотя сопоставление с РРР к лечению в данной работе не проведено.

Перенесённые ОНМК у пациентов с разной выраженностью ГЭ. Установлено, что у больных с проявлениями гипертонической энцефалопатии частота перенесённых ОНМК в целом нарастает от первой к третьей стадии ГЭ ($p < 0,0001$). Между тяжестью перенесённого ОНМК и выраженностью ГЭ установлена прямая, умеренная взаимосвязь ($p < 0,05$).

Отмечено нарастание частоты перенесённого ишемического инсульта от 1 к 3 стадии ГЭ ($p < 0,001$); перенесённый геморрагический инсульт отмечался, главным образом, у больных с 3 стадией ГЭ (32,3%), не отмечался у пациентов с 1 стадией ГЭ, а при 2 стадии ГЭ – только в 3,4% случаев. Обратная взаимосвязь с выраженностью ГЭ отмечена при изучении частоты ТИА: у пациентов с 1, 2, 3 стадиями ГЭ ТИА имела место, соответственно, в 6% - 1,4% - 0% случаев ($p < 0,05$).

При изучении частоты перенесённых ОНМК у пациентов с разной стадией ГЭ установлен параллелизм между нарастанием выраженности гипертонической энцефалопатии не только с частотой ($p < 0,0001$), но и тяжестью перенесённых ОНМК ($r = 0,548740$; $p < 0,05$).

Характерной была обратная взаимосвязь частоты перенесённых транзиторных ишемических атак с выраженностью ГЭ, то есть перенесённые ТИА чаще наблюдались при невыраженных проявлениях ГЭ (1 стадия). Сравнительно частые ТИА у пациентов с 1 стадией ГЭ, сопровождающиеся невысокой частотой инсультов (всего 7,2%), возможно, свидетельствуют о положительной прогностической значимости перенесённых (и лечённых) ТИА, вследствие повышения устойчивости мозговых структур к ишемическим влияниям. Такая возможность отмечена и в работах других авторов [123, 124].

При анализе структуры цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) и степени выраженности ГЭ в зависимости от уровня риска развития резистентности к лечению было установлено, что в общей группе пациентов с ГБ более тяжёлые стадии ГЭ чаще встречались при 5-летнем РРР, превышающем 30%.

С учётом ранее полученных результатов для более точной оценки роли высокого и очень высокого РРР к терапии в формировании ЦВЗ данная категория пациентов была дополнительно разделена на две подгруппы: больные с КАГ и пациенты с РАГ. сравнение данных проводилось с группой больных ГЭ с низким/умеренным РРР к лечению, которые составили контрольную группу.

Сравнительный анализ исследуемых групп выявил прогрессирующее увеличение распространённости и изменение структуры цереброваскулярных событий у пациентов с ГЭ. Особого внимания заслуживает третья группа, представленная пациентами с РАГ, где наблюдалось статистически значимое повышение частоты ОНМК, преимущественно инсультов ($p < 0,0001$). У пациентов данной группы высокий и очень высокий риск развития резистентности к лечению уже имел клиническую реализацию, что отражало неблагоприятное течение ГБ. Анализ показал наличие выраженной связи между повышением риска резистентности к антигипертензивной терапии и прогрессированием ГЭ. Наиболее тяжёлые стадии ГЭ достоверно чаще выявлялись у больных с РАГ.

Заслуживает внимания проведённый анализ результатов первого этапа исследования методом множественной регрессии изученных показателей, которые обоснованно считаются факторами риска кардио- и цереброваскулярных заболеваний. Это связано с тем, что регрессионный анализ выявляет более тонкие, глубинные взаимосвязи не отдельных факторов, а их сочетанное влияние на течение тех или иных явлений.

Проведённый анализ позволил идентифицировать комплекс взаимосвязанных предикторов, оказывающих существенное влияние на различные аспекты сердечно-сосудистой патологии. В отношении пятилетнего РРР ключевыми факторами, помимо стойкого повышения АД, выступают принадлежность к мужскому полу, наличие депрессивного синдрома, высокий уровень коморбидности и ожирение. Развитие и прогрессирование цереброваскулярных осложнений детерминируется сочетанием таких

факторов, как перенесённый ИМ, РАГ (либо повышенный РРР к терапии), мужской пол, ХСН, депрессивные расстройства и коморбидная патология. В свою очередь, формирование и прогрессирование ГЭ ассоциировано с возрастным фактором, анамнезом ОНМК и ИМ, выраженной коморбидностью, сахарным диабетом, депрессией, ХСН и повышенным РРР к лечению, при этом значимую роль играет принадлежность к мужскому полу.

Среди выявленных закономерностей существенное значение имеет роль мужского пола в формировании неблагоприятного клинического профиля у пациентов с гипертонической болезнью. Данный фактор оказался связан не только с повышением риска развития резистентности к лечению (РРР), но и с большей вероятностью формирования цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ).

При оценке совокупного влияния нескольких факторов мужской пол занял 3-ю позицию среди предикторов повышения РРР к терапии, уступая только показателям АД, а в развитии ОНМК - пятую позицию после перенесённого ИМ, проявлений РАГ и степени АГ, то есть имеет более важное значение, чем ряд других факторов цереброваскулярного риска.

Второй этап исследования был сфокусирован на углублённом анализе ГЭ у пациентов с РАГ. Данная форма цереброваскулярной патологии представляет особый научно-практический интерес, учитывая её широкую распространённость, характерное постепенное прогрессирование и значительную социальную нагрузку. Исследуемая когорта включала пациентов с высоким и очень высоким РРР к лечению, что проявилось в развитии РАГ и определило особенности течения заболевания.

Нейропсихологический профиль и особенности нейровизуализации (глава 4) при гипертонической энцефалопатии на фоне резистентной артериальной гипертензии изучены у больных с установленным сосудистым генезом когнитивных нарушений (по шкале Хачинского), при исключении выраженных тревожно-депрессивных расстройств (по Госпитальной шкале тревоги/депрессии). На данный этап исследования также не были включены

пациенты с перенесённым инсультом (с подтверждёнными МРТ данными) для исключения влияния очагового повреждения мозга (вследствие инфаркта стратегически важных зон) на интеллектуально-мнестические функции.

При изучении клинико-неврологических особенностей ГЭ на фоне контролируемой и резистентной АГ (глава 4.1.) проведён скрининг деменции при помощи клинической рейтинговой шкалы оценки деменции, с целью изучения частоты деменции и исключения пациентов с тяжёлой деменцией из дальнейшего исследования. Установлено, что у пациентов с РАГ достоверно реже регистрируется отсутствие деменции и лёгких когнитивных нарушений по сравнению с группой КАГ (70%; $p < 0,01$).

Неврологические синдромы. Повышение глубоких рефлексов с асимметрией, наличие ряда патологических рефлексов, характерных для пирамидного синдрома наблюдаются чаще при РАГ (42,9%; $p < 0,05$), что может быть связано с поражением глубинных отделов белого вещества мозга на фоне РАГ. Сравнительный анализ неврологической симптоматики у пациентов с РАГ и КАГ на фоне гипертонической энцефалопатии выявил значимые различия ($p < 0,05$). При РАГ неврологические нарушения встречались чаще, чем при КАГ. В этой группе регистрировались мозжечковый синдром (51,4%), нарушения чувствительности (25,7%), атаксия (22,9%) и зрительно-пространственные расстройства (28,6%). Афазия также выявлялась чаще при РАГ - 20,0% наблюдений ($p < 0,05$). Статистически значимые различия между группами отмечены по частоте нарушений ходьбы (25,7%) и зрительно-пространственных расстройств (28,6%; $p < 0,05$), что отражает более выраженное поражение центральной нервной системы при резистентном течении заболевания.

Экстрапирамидные расстройства (20,0%) и псевдобульбарный синдром (54,3%) у пациентов с РАГ встречались несколько чаще, однако различия не достигали статистической значимости ($p > 0,05$). Формирование псевдобульбарного синдрома, вероятно, связано с корково-подкорковым

разобщением и поражением кортико-спинальных и кортико-нуклеарных путей.

У пациентов исследуемой группы мозжечковый синдром проявлялся нарушением координации, атаксией, дисметрией при выполнении прицельных проб, нистагмом и интенционным тремором. Такой симптомокомплекс может быть связан не только с поражением мозжечковых структур, но и с нарушением проводящих путей, обеспечивающих взаимодействие коры головного мозга с мозжечком, прежде всего лобно-мосто-мозжечковых и затылочно-височно-мосто-мозжечковых связей.

Более частое выявление зрительно-пространственных нарушений, вероятно, отражает вовлечение теменно-затылочных отделов коры головного мозга. Эти данные согласуются с представлением о том, что неврологическая симптоматика при РАГ формируется на фоне сочетанного поражения белого вещества, корково-подкорковых связей и отдельных корковых зон.

Деменция и неврологические синдромы при РАГ встречались чаще, чем при КАГ. Эти данные обосновывают необходимость более детального изучения нейропсихологического профиля в сравниваемых группах.

Для оценки когнитивных функций у пациентов с ГЭ на фоне РАГ использовали специально подобранный комплекс нейропсихологических тестов. Скрининговую оценку проводили по Монреальской шкале когнитивной оценки (MoCA), которая обладает высокой чувствительностью к ранним и умеренно выраженным когнитивным нарушениям. По результатам тестирования в обеих группах суммарный балл по MoCA был ниже нормативного порога 26 баллов. При РАГ снижение когнитивного показателя было более выраженным: $21,1 \pm 0,8$ против $23,0 \pm 0,5$ в группе КАГ ($p < 0,05$). Это отражает более тяжёлый когнитивный дефицит у пациентов с резистентным течением артериальной гипертензии.

По части А теста визуального восприятия и слежения (Trail Making Test, TMT) статистически значимых различий между группами не выявлено ($p > 0,05$). Это позволяет предположить, что базовая скорость зрительно-

моторного поиска и селективного внимания у пациентов с РАГ и КАГ существенно не различалась.

При выполнении более сложной части В у пациентов с РАГ время выполнения теста было больше ($p < 0,02$). Одновременно увеличивалась разница между показателями частей В и А ($p < 0,005$). Такой профиль характерен для нарушения исполнительных функций, прежде всего снижения когнитивной гибкости, рабочей памяти, произвольного внимания и способности к переключению между заданиями.

Вербально-мнестические функции оценивали с помощью теста вербальных ассоциаций. Методика позволяла отдельно проанализировать речевую беглость и состояние семантической памяти: литеральные ассоциации отражали способность к словесной продукции по заданному признаку, категориальные - сохранность смысловых связей. У пациентов с ГЭ на фоне РАГ выявлено статистически значимое преобладание литеральных ассоциаций над категориальными ($p < 0,05$). У пациентов с РАГ разница между числом литеральных и категориальных ассоциаций была минимальной и имела отрицательное значение ($-0,2 \pm 0,135$; $p < 0,0001$), что отражает смещение соотношения в сторону литеральных ответов. Такой результат указывает на нарушение семантической организации памяти при резистентном течении артериальной гипертензии. Выявленные изменения когнитивных функций позволяют выдвинуть гипотезу о потенциальной конверсии цереброваскулярной патологии в нейродегенеративный процесс, что указывает на необходимость дальнейшего изучения механизмов взаимосвязи между сосудистыми и нейродегенеративными поражениями головного мозга.

Полученные результаты свидетельствуют, что не только на фоне РАГ, но и при КАГ, протекающей с высоким 5-летним РРР к лечению, имеются проявления когнитивных расстройств разной выраженности: выраженность этих расстройств выше у пациентов 2 группы.

Регуляторные функции изучены с применением методики «Батарея тестов лобной дисфункции» - БТЛД (Frontal Assessment Battery- FAB). В

сравниваемых группах (КАГ и РАГ) общий балл был сопоставим и различия были незначимы ($p>0,05$). Анализ результатов теста БТЛД показал тенденцию к более частому выявлению признаков лобной дисфункции у пациентов с РАГ. Так, показатель ниже 12 баллов был зарегистрирован у 7,5% больных с КАГ и у 20% пациентов 2 группы, однако различия не достигали статистической значимости ($p>0,05$).

Более высокие результаты, превышающие 15 баллов, чаще отмечались у пациентов с КАГ и составили 52,5%, тогда как среди больных с РАГ данный показатель был ниже и составлял 40%. В целом полученные данные указывают на более выраженное снижение функций лобных отделов головного мозга у пациентов с РАГ.

В этой связи, для дифференциации сосудистого и нейродегенеративного генеза когнитивных нарушений проанализированы результаты тестов рисования часов (ТРЧ) и свободного и ассоциированного селективного распознавания (FCSRT-IR), изучающие специфические особенности нарушений памяти. Сравнительное исследование когнитивных функций с использованием ТРЧ продемонстрировало существенные межгрупповые различия. В частности, у пациентов с РАГ документировано более значительное снижение зрительно-пространственных и регуляторных функций по сравнению с группой КАГ. Количественное подтверждение данного наблюдения получено при анализе суммарных баллов ТРЧ: в группе РАГ средний показатель составил $6,0\pm 0,3$, что достоверно ниже аналогичного параметра в группе КАГ ($7,1\pm 0,265$; $p<0,01$). Кроме того, у больных с РАГ установлена умеренная отрицательная взаимосвязь между значениями ТРЧ и стадией ГЭ ($r=-0,55287$; $p<0,05$).

Сочетание сниженных показателей семантической памяти и низких значений ТРЧ указывает на более выраженные когнитивные расстройства, особенно у пациентов с РАГ. Такой профиль может соответствовать преддементным состояниям, однако не исключает сочетания сосудистых когнитивных нарушений с дегенеративными изменениями головного мозга.

Результаты теста свободного и ассоциированного селективного распознавания (FCSRT-IR) использовали как дополнительный критерий при оценке характера нарушений памяти. Этот тест помогает выявить мнестический профиль, более типичный для дегенеративных изменений головного мозга, и уточнить дифференциальную оценку когнитивного дефицита. У пациентов с ГЭ на фоне РАГ показатели памяти по FCSRT-IR были достоверно снижены. У пациентов с РАГ статистически значимо снижались как суммарное воспроизведение 16 слов за три попытки, так и показатели свободного воспроизведения (в обоих случаях $p < 0,05$). Индекс эффективности подсказок (ИЭП) в этой группе также был ниже, однако различия не достигали статистической значимости ($p > 0,05$).

Полученные результаты тестирования позволяют предположить комплексный характер нарушений памяти у обследованных пациентов. Наблюдаемые изменения могут быть обусловлены не только вторичными нейродинамическими нарушениями, развивающимися на фоне сосудистой патологии, но также могут свидетельствовать о наличии нейродегенеративного процесса с преимущественным поражением гиппокампальных структур.

Кроме того, у пациентов с РАГ сильная взаимосвязь между суммарным значением БТЛД со свободным ($r = 0,817523$) и суммарным ($r = 0,705881$) воспроизведением по тесту FCSRT-IR указывают на возможность взаимно-потенцирующего течения нейродинамических и нейродегенеративных сдвигов и не исключают их сочетанного течения.

Результаты нейровизуализационных исследований по оценке: выраженности атеросклеротического процесса при изучении степени вовлечённости брахиоцефальных артерий по толщине интима-медиа и структурных изменений головного мозга по данным МРТ и/или КТ в трёх группах больных с ГЭ (1 группа - без КН, на фоне низкого и умеренного РРР к лечению; 2 группа - с КН и высоким/очень высоким РРР к лечению, но с КАГ; 3 группа - с КН на фоне РАГ), приведены в главе 6.

При оценке выраженности атеросклеротического процесса у пациентов с ГБ установлено, что ТИМ возрастала по мере увеличения риска развития резистентности к терапии. Данная тенденция прослеживалась от 1 группы больных к третьей, при этом наиболее высокие значения ТИМ регистрировались у пациентов с РАГ.

Повышение ТИМ у больных с высоким РРР к терапии, особенно при уже сформированной РАГ, вероятно, отражает более выраженное атеросклеротическое поражение брахиоцефальных артерий. Это позволяет предположить, что длительное воздействие повышенного АД в условиях резистентности к лечению сопровождается прогрессированием сосудистого ремоделирования и формированием значимых органических и структурных изменений головного мозга.

Нейровизуализационное исследование головного мозга, проведённое с применением МРТ (КТ), выявило существенные различия в распространённости лакунарных инфарктов (ЛИ) между исследуемыми группами. В контрольной группе преобладали единичные очаги ЛИ, при этом множественные очаги (более 5) обнаруживались лишь у 33,3% обследованных. Значительно более высокая частота множественных очагов ЛИ (более 5) зафиксирована у пациентов с КАГ - 57,5%, достигая максимальных значений в группе РАГ - 80% случаев ($p < 0,003$).

Топографический анализ распределения ЛИ продемонстрировал доминирование субкортикальной локализации очагов во всех исследуемых когортах пациентов. При этом наблюдалось последовательное снижение частоты субкортикальных ЛИ от контрольной группы (79,4%) к группе с КАГ - 69,7%, достигая минимальных значений в группе с резистентной артериальной гипертензией (РАГ) - 63,3%. Перивентрикулярная локализация ЛИ в полушариях головного мозга наблюдалась с возрастающей частотой: 20,6% в контрольной группе, 30,3% при КАГ и 36,7% при РАГ, причём в группе РАГ этот показатель был статистически значимо выше ($p < 0,05$). У пациентов с когнитивными нарушениями на фоне ГБ обнаружено

статистически значимое увеличение среднего количества ЛИ. Данная тенденция отчётливо прослеживается в двух клинических подгруппах: у пациентов с КАГ и высоким пятилетним РРР к лечению ($p<0,01$), а также у лиц с манифестировавшей РАГ, где различия достигают максимальной статистической значимости ($p<0,0001$).

Морфометрический анализ церебральных ишемических изменений выявил существенные различия в степени поражения головного мозга между группами обследованных пациентов. По данным нейровизуализации, у пациентов с КАГ объём ишемически изменённой ткани головного мозга был достоверно выше по сравнению с контрольной группой ($p<0,01$). Наибольшая выраженность этих изменений отмечалась у больных с РАГ, где различия с контролем имели ещё более высокий уровень статистической значимости ($p<0,001$).

При сравнении групп артериальной гипертензии между собой установлено, что у пациентов с РАГ объём лакунарных инфарктов (ОЛИ) достоверно превышал соответствующий показатель у больных с КАГ ($p<0,01$). Кроме того, результаты нейровизуализационного обследования показали, что множественные очаги ОЛИ, превышающие 5, значительно чаще выявлялись у пациентов с ГБ, протекающей на фоне когнитивных нарушений, чем в контрольной группе. Максимальная выраженность патологических изменений, особенно в отношении перивентрикулярно расположенных ЛИ в полушариях головного мозга, наблюдается у пациентов с РАГ.

Сопоставление показателей нейропсихологического профиля и нейровизуализации у пациентов ГЭ. Во всех сравниваемых группах пациентов с гипертонической болезнью наиболее часто очаги лакунарных инфарктов располагаются субкортикально, однако перивентрикулярное расположение ЛИ в полушариях мозга значимо чаще наблюдается у пациентов с резистентной артериальной гипертонией. Между количеством ЛИ и выраженностью когнитивных расстройств по Монреальской шкале у пациентов с РАГ выявлена сильная отрицательная взаимосвязь ($r=-0,932755$).

Интерпретация полученных результатов требует учёта особой уязвимости перивентрикулярных отделов белого вещества головного мозга к нарушениям перфузии [Строков И.А. и др., 2013; Богданов А.Н., Карпин Е.А., 2015]. Выявленная корреляция между количеством ЛИ и степенью выраженности когнитивных нарушений указывает на комплексный характер патологических изменений у пациентов с РАГ. Патогенетические механизмы включают не только атеросклеротическое поражение церебральных артерий, но и эпизоды значительного снижения АД, возникающие на фоне применения максимальных доз антигипертензивных препаратов. Эти эпизоды могут провоцировать развитие церебральной гипоперфузии [Левин О.С., 2012; 2014; Хамидова А.Н., 2009; Суслина З.А., 2007], что особенно значимо для перивентрикулярных зон, характеризующихся повышенной чувствительностью к нарушениям кровоснабжения.

Такую возможность подтверждает и изучение ширины 3 желудочка мозга. Ширина 3 желудочка мозга может служить не только как показатель структурных изменений головного мозга, но может быть использована в качестве критерия выраженности внутренней церебральной атрофии. При морфометрической оценке церебральной атрофии у пациентов с контролируемой и резистентной артериальной гипертонией в качестве основного критерия использовали ширину III желудочка головного мозга. Между исследуемыми группами выявлены статистически значимые различия, отражающие неодинаковую выраженность атрофических изменений при разных вариантах течения артериальной гипертензии.

У пациентов с РАГ установлена сильная прямая связь между толщиной интима-медиа брахиоцефальных артерий и шириной III желудочка. Это указывает на то, что более выраженное сосудистое поражение при РАГ сопровождается нарастанием признаков церебральной атрофии. У пациентов с КАГ и высоким риском резистентности к терапии, а также у больных с РАГ ширина III желудочка была достоверно больше, чем в контрольной группе ($p < 0,01$). Этот показатель отражает более выраженные морфометрические

изменения головного мозга у пациентов с артериальной гипертензией и когнитивными нарушениями.

При дальнейшем анализе структурного состояния головного мозга установлено, что церебральная атрофия у пациентов обеих групп с когнитивными нарушениями выявлялась статистически значимо чаще по сравнению с контролем ($p < 0,05$). При этом степень атрофических изменений не была однородной и варьировала от менее выраженных до более заметных проявлений.

При сравнительном анализе групп КАГ и РАГ выявлены существенные различия в степени выраженности атрофических изменений. У пациентов с РАГ наблюдаются достоверно более высокие абсолютные значения ширины третьего желудочка, а также более частое развитие умеренной и выраженной церебральной атрофии. Данная тенденция коррелирует с повышенной частотой выявления лакунарных инфарктов головного мозга в этой группе пациентов.

Результаты нейровизуализационного исследования головного мозга выявили существенные различия в распространённости ЛИ между исследуемыми группами. У пациентов с ГБ, сочетавшейся с высоким РРР и когнитивными нарушениями, множественные очаги лакунарных инфарктов выявлялись заметно чаще, чем в контрольной группе с низким и умеренным уровнем РРР. В данной категории больных количество очагов ОЛИ превышало 5, что указывает на более выраженное ишемическое поражение мелких сосудов головного мозга.

Наибольшая выраженность патологических изменений была установлена у пациентов с РАГ. Именно в этой группе отмечалась максимальная распространённость очагов лакунарных инфарктов среди всех обследованных групп, что свидетельствует о более тяжёлом структурном поражении головного мозга при резистентном течении артериальной гипертензии.

В связи с тем, что при сопоставлении результатов нейровизуализации с клинической симптоматикой отмечено: клинически малосимптомное течение заболевания при множестве зон ЛИ у исследованных пациентов; отсутствие проявлений «лобной диспраксии ходьбы», тазовых нарушений, очаговой симптоматики, неврозоподобной симптоматики; более редкая локализация лакун в перивентрикулярных зонах, и учитывая представленность хронических нарушений мозгового кровообращения в МКБ-10, можно считать, что имеет место мультиинфарктная гипертоническая энцефалопатия (МИГЭ), протекающая с умеренными проявлениями церебральной атрофии [А.А. Шмонин и др., 2015; А.С. Кадыков, Н.В. Шахпаронова, 2010]. Наблюдаемое при этом увеличение объёма ишемически изменённой ткани головного мозга, в большей степени выраженное у пациентов с РАГ, сопровождается расширением желудочковой системы мозга и церебральной атрофией.

Комплексный анализ результатов нейропсихологического обследования в сочетании с данными нейровизуализации выявил значимые церебральные изменения у пациентов с АГ. Особую клиническую значимость представляет когорта пациентов с повышенным пятилетним РРР к антигипертензивной терапии, в особенности группа с уже сформировавшейся РАГ. В данной популяции персистирующая артериальная гипертензия, характеризующаяся отсутствием адекватного гипотензивного ответа на проводимую терапию, ассоциирована с формированием выраженных структурно-органических изменений головного мозга, манифестирующих спектром когнитивных нарушений различной степени тяжести - от умеренных когнитивных расстройств до преддементных состояний и деменции.

Данные нарушения могут стать причиной возникновения нейродегенеративных изменений, что может привести к прогрессированию как васкулярных, так и нейродегенеративных КН и в последующем к деменции у пациентов с РАГ.

Выводы

1. В популяции пациентов с ГБ высокий РРР к лечению ($\geq 30\%$) наблюдается у 40,2% больных. При высоком РРР распространённость ОНМК выше (34,5%; $p < 0,0001$), чем при более низком риске ($< 30\%$). У 24,9% больных с ГБ наблюдалась ОНМК, главным образом, за счёт ишемического инсульта (18,6%); частота геморрагического инсульта (2,9%) и ТИА (3,4%) была невысокой. Более высокая частота ТИА при невысоком РРР к лечению на фоне значимо меньшей распространённости инсультов может косвенно указывать на сохранность компенсаторных резервов церебрального кровообращения и преобладание обратимых форм ишемии над завершёнными нарушениями мозгового кровообращения [3-А, 5-А, 6-А].

2. ГЭ различной выраженности имеет место у 873 (84,8%) больных общей группы, в том числе с лёгкой, умеренной и тяжёлой формой - соответственно 59,2- 33,7 и 7,1 процентов. Среди больных с высоким РРР к лечению ГЭ наблюдается значимо чаще (89,4%; $p < 0,001$), чем при более низком риске. Выраженность ГЭ положительно коррелировала с перенесёнными ИМ ($r=0,64$; $p < 0,05$) и ОНМК ($r=0,56$; $p < 0,05$), отражая нарастание церебрального поражения при осложнённом течении ГБ. [7-А, 8-А, 10-А].

3. По результатам регрессионного анализа в общей группе пациентов с ГБ были выделены сочетания факторов, значимо ассоциированных со степенью 5-летнего РРР к лечению, категорией ОНМК и со степенью тяжести гипертонической энцефалопатии, которые могут рассматриваться как возможные предикторы прогрессирования этих состояний [1-А, 2-А, 8-А, 9-А, 10-А]:

- для степени 5-летнего РРР к лечению ($R^2=0,66$; $p < 0,01$): индекс коморбидности, депрессия, уровни САД, мужской пол, перенесённое ОНМК, ГЭ, возраст;

- для категории ОНМК ($R^2=0,68$; $p<0,01$): выраженность ГЭ, перенесённый ИМ, степень 5-летнего РРР к лечению и развившаяся РАГ, уровни САД, мужской пол, ХСН, ИК и возраст;

- для степени тяжести ГЭ ($R^2=0,77$; $p<0,01$): возраст, перенесённые ОНМК и ИМ, ИК, РАГ, депрессия, ХСН, высокий РРР к лечению.

4. У пациентов с РАГ выявлен более выраженный когнитивный дефицит, характеризующийся снижением категориальной речевой беглости, нарушением соотношения категориальных и литеральных вербальных ассоциаций, ухудшением свободного и суммарного воспроизведения по FCSRT-IR и частыми признаками лобной дисфункции ($p<0,05$). Кроме того, выявление критических сочетаний показателей по тесту FCSRT- IR, в целом свидетельствуют о снижении семантической памяти у пациентов с высоким РРР к лечению и позволяют выделить группу пациентов, требующих углублённого обследования (для исключения вероятности дегенеративных изменений головного мозга) и динамического контроля когнитивных функций [4-А, 11-А, 12-А, 13-А, 14-А, 15-А].

5. У пациентов с РАГ увеличение ТИМ брахиоцефальных артерий тесно коррелировало со снижением когнитивной функции по шкале МоСА ($r=-0,86$; $p<0,05$), БТЛД ($r=-0,85$; $p<0,05$), количеством лакунарных инфарктов ($r=0,87$; $p<0,05$), возрастом ($r=-0,84$; $p<0,05$), ИК ($r=0,80$; $p<0,05$), шириной III желудочка ($r=0,86$; $p<0,05$), церебральной атрофией ($r=0,83$; $p<0,05$) и депрессией ($r=0,77$; $p<0,05$). Выявленные взаимосвязи отражают сопряжённость сосудистого ремоделирования, структурных изменений головного мозга и выраженности когнитивного дефицита при РАГ [6-А, 9-А, 11-А, 12-А].

Рекомендации по практическому использованию результатов исследования

1. Повышение 5-летнего PPP к лечению ($\geq 30\%$) у больных ГБ, на фоне факторов, влияющих на течение ЦВБ (перенесённый инфаркт миокарда, ОНМК, депрессия, сахарный диабет, ожирение и др.) следует рассматривать как фактор прогрессирующего течения заболевания, требующего проведение нейропсихологического обследования для раннего выявления когнитивных нарушений.

2. Значение шкалы психического состояния (по MoCa) ниже 26 баллов, у пациентов ГБ с высоким PPP к лечению, может служить показанием к проведению нейровизуализации.

3. Проведению дифференциации сосудистых и нейродегенеративных КН, предварительно по тестам FCSRT-IR, рисования часов и вербальных ассоциаций подлежат пациенты АГ:

- с выраженными регуляторно - исполнительными и лобно – подкорковыми нарушениями;
- с умеренными КН на фоне высокого и очень высокого 5-летнего PPP к лечению;
- при отсутствии ожидаемого преобладания категориальной речевой беглости над литеральной (тест вербальных ассоциаций);
- при выявлении критических сочетаний показателей по тесту FCSRT-IR.

4. При критических сочетаниях показателей по тесту FCSRT-IR, особенно на фоне нарушений семантической памяти или нарастании когнитивной недостаточности, целесообразно углублённое обследование с решением вопроса об определении биомаркеров нейродегенеративного процесса.

5. У пациентов с РАГ, получающих интенсивную антигипертензивную терапию, особенно при увеличении ТИМ и наличии перивентрикулярных очагов лейкоареоза, целесообразен динамический

контроль уровня и суточного профиля АД для предупреждения эпизодов чрезмерного его снижения и возможной церебральной гипоперфузии.

Список литературы

1. 60 лет концепции дисциркуляторной энцефалопатии - можно ли в старые мехи налить молодое вино?/ [Текст] О. С. Левин [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2018. – Т. 118.- № 6.– С. 13-26.
2. Артериальная гипертония среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ-РФ [Текст] /С.А. Бойцов [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – Т. 13, № 4. – С. 4-14.
3. Ачева Г.А. Частота неконтролируемой и резистентной гипертонии среди пациентов, госпитализированных с артериальной гипертонией (данные ретроспективного исследования) [Текст] / Г.А.Ачева, Г.М.Негматова, Х.Я. Шарипова // V Международная научно-практическая конференция «Проблемы и перспективы современной науки»: сб. ст./ Моск. “ISI-journal”.– М., 2016.– С. 108-115.
4. Белова Л.А. Роль артериовенозных взаимоотношений в формировании клинико-патогенетических вариантов гипертонической энцефалопатии [Текст] / Л.А. Белова // Неврология и психиатрия им. С.С. Корсакова.– 2012. – № 6.– С. 8-12.
5. Богданов А.Н. Эпидемиология и факторы риска хронических цереброваскулярных заболеваний и ишемического инсульта в климатических условиях севера Западной Сибири [Текст] /А.Н. Богданов, В.А. Карпин // Экология человека. – 2015. – № 08.– С.53-57.
6. Ватолина М.А. Потерянные годы жизни и смертность в результате болезни Альцгеймера в России [Текст] / М.А. Ватолина, И.В. Самородская, С.А. Бойцов // Психиатрия. – 2014. – № 1. – С. 49-54.
7. Вахнина Н.В. Дифференциальный диагноз неврологических расстройств у больных артериальной гипертензией [Текст] / Н.В. Вахнина // ConsiliumMedicum. – 2016.– Т. 18, № 2. – С. 112-117.

8. Верещагин Н.В. Системный подход в изучении мозгового кровообращения при атеросклерозе и артериальной гипертензии: результаты и перспективы [Текст] /Н.В. Верещагин //Медицина.– 2003.–С. 521-533.
9. Гераскина, Л.А. Артериальная ригидность и цереброваскулярные нарушения [Текст] / Л.А.Гераскина, А.В. Фонякин, А.Р. Магомедова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.–2011.–№ 3.–С.4-8.
10. Гуров А.Н. Уровень заболеваемости цереброваскулярными болезнями, летальности и смертности в Московской области в 2014 г. [Текст] / А.Н. Гуров, Н.А.Катунцева // Альманах клинической медицины. – 2015. – № 39.– С. 11-14.
11. Гусев Е.И. Эпидемиология инсульта в России [Текст] /Е.И. Гусев, В.И. Скворцова, Л.В. Стаховская// Журнал неврологии и психиатрии.– 2003. – № 8. – С.4-9.
12. Гусев Е.И. Когнитивные нарушения при цереброваскулярных заболеваниях [Текст] / Е.И. Гусев, А.Н. Боголепова // М: МЕДпресс-информ 2013; 176.
13. ЕОК/ЕОАГ. Рекомендации по лечению больных с артериальной гипертензией [Текст] / ЕОК/ЕОАГ // Российский кардиологический журнал. – 2018.–Т. 23, № 12.– С. 143–228.
14. Ефремова Е. В. Коморбидность в клинической медицине: учебно-методическое пособие [Текст] / Е.В. Ефремова, А.М. Шутов, В.А. Серов, М.В. Мензоров. –Ульяновск, 2016.–28 с.
15. Живолупов С.А. Современный клинический анализ цереброваскулярных заболеваний: узловые вопросы дифференциальной диагностики и патогенетического лечения [Текст] / С.А. Живолупов, И.Н. Самарцев//Фарматека. –2012. – № 7.– С. 97-100.
16. Захаров В.В. Когнитивные расстройства без деменции: классификация, основные причины и лечение. Эффективная фармакотерапия [Текст] / В.В.Захаров // Неврология. – 2016. – № 1. – С. 22-28.

17. Захаров В.В. Нейропсихологические тесты. Необходимость и возможность применения [Текст] / В.В. Захаров//«Consiliummedicum». – 2012. – Т. 13, № 2. – С. 82-90.
18. Захаров В.В. Когнитивные нарушения при цереброваскулярных заболеваниях [Текст] / В.В. Захаров, Н.В. Вахнина // Эффективная фармакотерапия, 2014, №1, с. 36-43.
19. Кадыков А.С. Дисциркуляторная энцефалопатия: алгоритм диагностики и лечения у больных с артериальной гипертензией [Текст] /А.С.Кадыков, Н.В. Шахпаронова// Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2010. – № 3. – С.12-17.
20. Калашникова Л.А. Актуальные проблемы патологии головного мозга при церебральной микроангиопатии [Текст] / Л.А.Калашникова, Т.С.Гулевская, Л.А.Добрынина // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2018. – Т. 118, № 2. С. 90-99.
21. Клинические и патогенетические аспекты кризового течения артериальной гипертензии у пациентов с начальными проявлениями хронической цереброваскулярной патологии [Текст] / Ю.Я. Варакин [и др.] // Анн. клин. и эксперим. неврол. – 2014. – № 2.– С. 6-21.
22. Кобалава Ж.Д. Резистентная артериальная гипертензия новое и неизменно значимое [Текст] / Ж.Д.Кобалава, Е.К.Шаварова// Сердце: журнал для практикующих врачей. – 2013. – Т. 12, № 2. – С. 70.
23. Консервативная лекарственная терапия пациентов с резистентной артериальной гипертензией - время компромисса [Текст] / А.О. Конради [и др.] // Медицинский совет (кардиология). – 2013. – №9. –С. 17-28.
24. Левин О.С. Современные подходы к диагностике и лечению дисциркуляторной энцефалопатии [Текст] / О.С. Левин // Международный неврологический журнал. - 2012. - № 1(47). - С. 117-124.
25. Левин О.С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике [Текст] / О.С. Левин.– М.: Медпресс-информ, 2010.–256 с.

26. Левин О.С. Современные подходы к диагностике и лечению смешанной деменции [Текст] / О.С. Левин //Трудный пациент.–2014.–Т.12, № 5.–С.40–46.
27. Лелюк, В.Г. Ультразвуковая ангиология [Текст] / В.Г. Лелюк, С.Э. Лелюк.–М.: Реальное время,2003.–324 с.
28. Лобзин В.Ю. Комплексная ранняя диагностика нарушений когнитивных функций [Текст] /В.Ю.Лобзин// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. –2015. – Т. 115, № 11.– С. 72-79.
29. Лурия, А.Р. Высшие корковые функции человека и их нарушения при локальных поражениях мозга [Текст] / А.Р. Лурия. – М.: Изд-во МГУ, 1969. – 504 с.
30. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем [Электронный ресурс].–Женева: Десятый пересмотр(МКБ-10), 1995.–1 электрон. опт. диск (CD-ROM). –Загл. с экрана.
31. Мёллер Т.Б. Норма при КТ и МРТ_исследованиях [Текст] / Т.Б. Мёллер, Э.Райф. – М.: МЕДпресс, 2013. – 256 с.
32. Нарушения мозгового кровообращения и риск развития резистентности лечения у пациентов артериальной гипертонией [Текст] / Х.Я. Шарипова [и др.] // Материалы конгресса кардиологов и терапевтов Азии Содружеств СНГ. – 2019.– С.459.
33. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). утверждены на конгрессе ОССН 7 декабря 2012 года, на правлении оссн 31 марта 2013 и конгрессе рко 25 сентября 2013 года [Текст] / Ю.В. Мареев [и др.]// журнал Сердечная недостаточность.– 2013. – т. 14, №7 (81). –с. 379-472.
34. Неверовский, Д.В. Дифференциальный диагноз дисциркуляторной энцефалопатии в амбулаторной практике [Текст] / Д.В. Неверовский, С.Ф. Случевская, В.А. Парфенов // Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика.–2013.–№ 2.–С.38-42.

35. Неконтролируемая и резистентная артериальная гипертония в возрастном и половом аспектах [Текст] / Х.Я. Шарипова [и др.] // Вестник Авиценны. – 2016. – № 1. – С. 54-59.
36. Парфенов В.А. Ишемический инсульт [Текст] / В.А. Парфенов, Д.Р. Хасанова. – М.: МИА, 2012. – 288 с.
37. Парфенов, В.А. Вторичная профилактика ишемического инсульта и когнитивных нарушений [Текст] / В.А. Парфенов // Медицинский совет. – 2016. – № 11. – С. 18-24.
38. Парфенов, В.А. Когнитивные расстройства [Текст] / В.А. Парфенов, В.В. Захаров, И.С. Преображенская. – М.: ООО «Группа ремедиум», 2014. – 187 с.
39. Парфенов В.А. Современные аспекты диагностики и лечения хронической ишемии головного мозга (применение нафтидрофурила) [Текст] / В.А. Парфенов // Медицинский совет. – 2015. – № 18. – С. 11-16.
40. Показатели смертности населения старше 50 лет от цереброваскулярных болезней за 15-летний период в России и США [Текст] / И.В. Самородская [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2017. Т. 9, № 2. – С. 15-24.
41. Преображенская И.С. Диагностика и лечение постинсультных когнитивных расстройств [Текст] / И.С. Преображенская // Медицинский совет. – 2014. – № 10. – С. 42-46.
42. Распространённость гипертонической энцефалопатии и риск развития резистентности к лечению [Текст] / Х.Я. Шарипова [и др.] // Материалы 67-й годичной конференции ТГМУ. – 2019. – С. 12-14.
43. Распространенность когнитивных нарушений при неврологических заболеваниях (анализ работы специализированного амбулаторного приема) [Текст] / Н.Н. Яхно [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2012. – № 2. – С. 30-35.
44. Резистентная артериальная гипертензия [Текст] / Е.В. Шляхто [и др.]. – СПб.: НП-Принт., 2012. – 117 с.

45. Современные возможности нейровизуализации в дифференциальной диагностике когнитивных нарушений [Текст] / М.М. Одинак [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2012. – № 2. – С. 51-55.
46. Структура цереброваскулярной патологии в открытой популяции работоспособного населения г. Ульяновска [Текст] /Л.А. Белова [и др.] // Анналы неврологии. – 2014. – Т. 8, № 4.–С. 4-8.
47. Стуров Н.В. Сосудистая энцефалопатия при артериальной гипертензии как сочетание когнитивных нарушений и органического поражения головного мозга [Текст] / Н.В. Стуров, И.С. Манякин, Е.А. Басова // Трудный пациент. - 2011. - № 1. - С. 26-29.
48. Суслина З.А. Клиническое руководство по ранней диагностике, лечению и профилактике сосудистых заболеваний головного мозга [Текст] / З.А.Суслина, Ю.Я.Варакин. – М.: МЕДпресс-информ, 2015. – 440 с.
49. Суслина З.А. Нейровизуализация при сосудистой патологии мозга [Текст] / З.А. Суслина, М.А. Пирадов// Неврологический Вестник. – 2007. – № 1. – С. 145-149.
50. Суслина З.А. Очерки ангионеврологии [Текст] /З.А. Суслиной.–М.: Атмосфера, 2005.– 368 с.
51. Товажнянская Е.Л. Гипертоническая энцефалопатия. Роль антигипертензивной терапии в профилактике и лечении [Текст] / Е.Л. Товажнянская, И.О. Безуглова, В.А. Ярош// Международный неврологический журнал.– 2014. – № 2(64).– С. 93-99.
52. Факторы риска сосудистых заболеваний головного мозга по данным скрининга популяции среднего возраста г. Ульяновска [Текст] / В.В. Машин [и др.] // Анн. клин. и эксперим. неврол. – 2014. – Т. 8, № 1. – С. 4-9.
53. Хамидов Н.Х. Клинические особенности течения резистентной (рефрактерной) артериальной гипертензии [Текст] / Н.Х. Хамидов, Х.Ё. Шарипова // ПаёмиС ино.– 2013. – № 1.– С. 68-73.

54. Хамидова А.Н. Клинико-иммунологические особенности возникновения и течения резистентной (толерантной) артериальной гипертензии: дис. ... канд. мед. наук [Текст] / А.Н. Хамидова. – Душанбе, 2004.– 128 с.
55. Хамидова А.Н. Особенности течения и проблемы резистентности при лечении изолированной систолической артериальной гипертензии /А.Н. Хамидова, Х.Я. Шарипова. Душанбе: «Хикмат»,2009. – 143 с.
56. Цереброваскулярные заболевания на фоне высокого риска развития резистентной гипертензии [Текст] / Р.А. Рахмонов [и др.] // Симург.– 2019.– №2.– С.61-67.
57. Чазова И.Е. Резистентная и неконтролируемая артериальная гипертензия: проблема XXI века [Текст] / И.Е. Чазова [и др.]//Фарматека.– 2011.–№5.–С. 8–13.
58. Чазова И. Е. Диагностика и лечение артериальной гипертензии [Текст] / И.Е. Чазова, Ю.В. Жернакова// Системные гипертензии. – 2019. – № 16 (1).– С. 6-31.
59. Чердак М.А. Когнитивные расстройства у пациентов, перенесших ишемический инсульт [Текст] / М.А. Чердак, В.А. Парфенов // Неврологический журнал.– 2011.– Т. 16, № 6.– С. 37-44.
60. Черкасова В.Г. Вторичные церебральные атрофии. Этиология, клинические проявления и верификация диагноза методом компьютерной томографии [Текст] / В.Г.Черкасова// Перм. медицинский журнал.– 2004.– № 4. – С. 96-101.
61. Чуканова Е.И. Современные аспекты эпидемиологии и лечения хронической ишемии мозга на фоне артериальной гипертензии (результаты программы КАЛИПСО) [Текст] / Е.И. Чуканова// Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2011. – № 3 (1). – С. 38-42.
62. Шальнова С.А. Тенденции смертности в России в начале XXI века (по данным официальной статистики) [Текст] / С.А. Шальнова, А.Д. Деев // Кардиоваскулярная терапия и профилактика.– 2011.– № 10(6). – С. 5-10.

63. Шишкова В.Н. Антигипертензивная терапия как основа нейропротекции в современной клинической практике [Текст] / В.Н. Шишкова// Лечащий врач. – 2019. – № 6.– С. 68-73.

64. Шишкова В.Н. Нейропротекция у пациентов с артериальной гипертонией: минимизация неблагоприятного прогноза [Текст] / В.Н. Шишкова // Терапевтический архив. – 2014. – № 8.– С. 113-118.

65. Эпидемиологическая характеристика резистентной и неконтролируемой артериальной гипертензии в Российской Федерации (Российский регистр неконтролируемой и резистентной артериальной гипертензии РЕГАТА-ПРИМА «резистентная Гипертония артериальная – Причины и механизмы развития») [Текст] / И.Е. Чазова, В.В. Фомин, М.А. Разуваева, А.В. Вигдорчик // Системные гипертензии.– 2010.– №3. – С. 34-41.

66. Эпидемиология инсульта в России по результатам территориально-популяционного регистра (2009-2010) [Текст] / Л.В. Стаховская, О.А. Ключихина, М.Д. Богатырева, В.В. Коваленко // Журнал неврологии и психиатрии. – 2013. – № 5.– С. 4-10.

67. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology [Text] /American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines / C.K Whelton [et al.] // Hypertension. 2018;71(6):1269–324.

68. Adverse influence of pre-stroke Dementia on short-term functional outcomes in patients with acute ischemic stroke: the Fukuoka stroke registry [Text] / Y. Wakisaka [et al.] // Cerebrovasc. Dis.–2017.–V. 43.–С.82-89.

69. Aerobic exercise reduces blood pressure in resistant hypertension [Text] / F. Dimeo [et al.] // Hypertension. – 2012. – V. 60(3). – С. 653-658.

70. American psychiatric association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders.–5th ed.–Arlington // American psychiatric publishing.–2013.– С. 992.

71. Association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension [Text] / J.M. Marin [et al.] // JAMA.– 2012. – V. 307. C. 2169-2176.
72. Baezner H. Subcortical vascular encephalopathy [Text] / H. Baezner, M. Daffertshofer // Ther. Umschr. - 2003. - V. 9. - C. 541-552.
73. Baseline predictors of resistant hypertension in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial (ASCOT): a risk score to identify those at high-risk [Text] /A.K. Gupta [et al.] // J Hypertens. – 2011. – V. 29. – C. 2004-2013.
74. Berlin Stroke Register Investigators. Factors influencing in-hospital mortality and morbidity in patients treated on a stroke [Text] / H.C. Koennecke [et al.] //Neurology. – 2011.– V. 6, № 77(10). – C. 965-972.
75. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis [Text] / D. Ettehad [et al.]// Lancet. – 2016. – V. 387(10022). – C. 957-967.
76. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Blood pressure-lowering treatment based on cardiovascular risk: a metaanalysis of individual patient data //Lancet. – 2014.– V. 384. – C. 591-598.
77. Carey R.M. Resistant Hypertension: Detection, Evaluation, and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association [Text] / R.M. Carey, Calhoun D.A., Bakris G.L., Brook R.D., Daugherty S.L. Dennison-Himmelfarb C.R. et al. // Hypertension. – 2018. – V.72, N5. - e53–90.
78. Causes and consequences of cerebral small vessel disease. The RUN DMC study: a prospective cohort study. Study rationale and protocol [Text] / A.G. van Norden [et al.] // BMC Neurology.–2011.–V. 11.–C.29.
79. Characteristics of resistant hypertension in a large, ethnically diverse hypertension population of an integrated health system [Text] / J.J. Sim [et al.] // Mayo Clin Proc. – 2013. – V. 88. – C. 1099-1107.
80. Clinical Features of 8295 Patients With Resistant Hypertension Classified on the Basis of Ambulatory Blood Pressure Monitoring [Text] / A. De la Sierra [et al.] // Hypertension. – 2011. – V. 57 (5). – C. 898-902.

81. Combination therapy in hypertension [Text] / A.H. Gradman [et al.] // J. Am. Soc. Hypertens. - 2010. - V. 4. - C. 42-50.
82. Contribution of vascular pathology to the clinical expression of dementia [Text] / D. Strozzyk [et al.] // Neurobiol. Aging. – 2008. – V. 31, № 10. – P. 1710-1720.
83. Dubois B. Amnestic MCI or prodromal Alzheimer's disease [Text] / B. Dubois, M.L. Albert // Lancet Neurology. – 2004. – № 3. – C. 246-248.
84. Dubois B. The FAB: A frontal assessment battery at bedside [Text] / B. Dubois, I. Litvan // Neurology. – 2000. – V. 55 (11). – C. 1621-1626.
85. Effect of eplerenone on the severity of obstructive sleep apnea and arterial stiffness in patients with resistant arterial hypertension [Text] / B. Krasinska [et al.] // Pol Arch Med Wewn. – 2016. – V. 126(5). – C. 330-9.
86. EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease [Text] / J. Hort [et al.] // European Journal of Neurology. - 2010. - № 17. - C. 1236-1248.
87. Ejada-Vera B. Mortality from Alzheimer's disease in the United States: Data for 2000 and 2010 [Text] / B. Ejada-Vera // NCHS Data Brief. – 2013. – V. 116. – C. 1-7.
88. Epidemiology and prevention of stroke: a worldwide perspective [Text] / E.V. Kuklina [et al.] // Expert Rev Neurother. – 2012. – V. 1, № 2(2). – C. 199-208.
89. ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. 2013 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension [Text] / G. Mancia [et al.] // J. Hypertension. – 2013. – № 31. – C. 1281-1357.
90. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics--2013 Update: A Report From the American Heart Association [Text] / A.S. Go [et al.] // Circulation. – 2013. – V. 127, № 1. – C. 43-52.
91. Fagard R.H. Resistant hypertension [Text] / R.H. Fagard // Heart. – 2012. – V. 98. – C. 254-261.
92. Filosa, J. Neurovascular coupling in the mammalian brain [Text] / J. Filosa, V. Blanco // Exc. Physiol. – 2007. – V. 92. – C. 641-646.

93. Folkow, B. Description of the myogenic hypothesis [Text] / B. Folkow // Autoregulation of blood flow. – 1964. – C. 279.
94. For the ALLHAT Collaborative Research Group. Success and predictors of blood pressure control in diverse North American Settings: the Antihypertensive and Lipid-Lowering and Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) [Text] / W.C. Cushman [et al.] // J. Clin. Hypertens. – 2002. – V. 4. – C. 393-404.
95. Fuentes S.X. Blood Pressure Lowering in Acute Phase of Stroke, Latest Evidence and Clinical Implication [Text] / S.X. Fuentes, C. Anderson // Ther. Adv. Chronic Dis. – 2012. – № 3. – C. 163-171.
96. How to measure comorbidity: a critical review of available methods [Text] / V. Groot [et al.] // J Clin Epidemiol. – 2003. – V. 56(3). – P. 221-229.
97. Impact of regional cortical and subcortical changes on processing speed in cerebral small vessel disease [Text] / R. Righart [et al.] // Neuroimage: Clinical. – 2013. – № 2. – C. 854-861.
98. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients [Text] / S.L. Daugherty [et al.] // Circulation. – 2012. – V. 125, № 13. – C. 1635-1642.
99. Is the time ripe for new diagnostic criteria of cognitive impairment due to cerebrovascular disease? Consensus report of the international congress on vascular dementia working group [Text] / R. Perneczky [et al.] // BMC Medicine. – 2016. – V. 14. – C. 162.
100. Joint statement of the European Association for the study of obesity and the European Society of Hypertension: obesity and difficult to treat arterial hypertension [Text] / J. Jordan [et al.] // J Hypertens. – 2012. – V. 30. – C. 1047-1055.
101. Kumar N. Management of patients with resistant hypertension: current treatment options [Text] / N. Kumar, D.A. Calhoun, T. Dudenbostel // Integr. Blood Press Control. – 2013. – V. 22(6). – C. 139-151.

102. Long-term effects of aldosterone blockade in resistant hypertension associated with chronic kidney disease [Text] / R. Pisoni [et al.] // J Hum Hypertens.– 2012. – V. 26(8). – C. 502-506.
103. Midlife and late-life blood pressure and dementia in Japanese elderly: the Hisayama study [Text] / T. Ninomiya [et al.] // Hypertension. – 2011. – V. 58. – C. 22-28.
104. Mild cognitive impairment (an evidence-based review) [Text] / R.C. Petersen [et al.] // Neurology. – 2001. – V. 56. – C. 1131-1142.
105. Moran C. Cerebral small vessel disease: a review of clinical, radiological, and histopathological phenotypes [Text] / C. Moran, T.G. Phan, V.K. Srikanth// Int. J. Stroke. - 2012. - V. 7, № 1. - C. 36-46.
106. Narayan H. New Evidence Supporting the Use of Mineralocorticoid Receptor Blockers in Drug-Resistant Hypertension [Text] /H. Narayan, D.J. Webb // CurrHypertens Rec. – 2016. – V. 18(5). – C. 34.
107. Patterns of cortical degeneration in an elderly cohort with cerebral small vessel disease [Text] / A.T. Reid [et al.] // Human. Brain. Mapping.–2010.– V. 31, № 12.–P.1983-1992.
108. Persell S.D. Prevalence of resistant hypertension in United States, 2003 – 2008 [Text] / S.D.Persell// Hypertension. – 2011. – V. 57. – C. 1076-1080.
109. Pimenta E. Resistant Hypertension: Incidence, Prevalence, and Prognosis [Text] / E. Pimenta, D.A. Calhoun // Circulation.– 2012. – V. 125(13).– C. 1594-1596.
110. Prevalence of apparent treatment-resistant hypertension among individuals with CKD [Text] / R.M. Tanner [et al.] //Clin J Am Soc.Nephrol. – 2013. – V. – C. 8.
111. Prevalence of optimal treatment regimens in patients with apparent treatment-resistant hypertension based on office blood pressure in a community-based practice network [Text] / B.M. Egan [et al.] // Hypertension. – 2013. – V. 62. – C. 691-697.

112. Rajagopalan N. Obstructive sleep apnea: not just a sleep disorder [Text] / N. Rajagopalan // Journal of postgraduate medicine. – 2011. – V. 57(2). – C. 168-75.
113. Reitan R. Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage [Text] / R. Reitan//Percept Mot Skills. – 1958. – V. 8. – C. 271-276.
114. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research [Text] / D.A. Calhoun [et al.] // Hypertension. – 2008. – V. 51 (6). – C. 1403-1419.
115. Roberie D.R. What is the prevalence of resistant hypertension in the United States [Text] / D.R. Roberie, W.J. Elliott // Curr.OpinCardiol. – 2012. – V. 27(4). – C. 386-391.
116. Segal, S.S. Regulation of blood flow in the microcirculation [Text] / S.S. Segal // Microcirculation.–2005.–V. 12.–C.33-45.
117. Severe cerebral white matter hypersensitivities predict severe cognitive decline in patients with cerebrovascular disease history [Text] / C. Dufouil [et al.] // Stroke.– 2009. – V. 40. – C. 2219-2221.
118. Shi, Y. Update on cerebral small vessel disease: a dynamic whole-brain disease [Text] /Y. Shi, J.M. Wardlaw // Stroke and Vascular Neurology.–2016.–№ 3.–P.83-92.
119. Slachevsky A. Frontal assessment battery and differential diagnosis of frontotemporal dementia and Alzheimer disease [Text] / A. Slachevsky, B. Dubois // Archives of Neurology. – 2004. – V. 61 (7). – C. 1104-1107.
120. Sequential nephron blockade vs. sequential renin-angiotensin system blockade in resistant hypertension: a prospective, randomized, open blinded endpoint study [Text] / G. Bobrie [et al.] // J hypertens.– 2012.– V. 30. – C. 1656-1664.
121. Stroke mortality trends from 1990 to 2006 in 39 countries from Europe and Central Asia: implications for control of high blood pressure [Text] /J. Redon [et al.] // Eur. Heart J. – 2011. – V. 32. – C. 1424-1431.

122. Stuart H. Deaths from Alzheimer's disease, dementia and senility in England [Text] / H. Stuart, H. Davidson, V. Verne // National End of Life Care Intelligence Network. – 2010. – С. 36.

123. The neuropathology of probable Alzheimer disease and mild cognitive impairment [Text] / J.A. Schneider [et al.] // Ann. Neurol. Aug.–2009.–V. 66, № 2.– С.200-208.

124. Treatment-resistant hypertension and the incidence of cardiovascular disease and end-stage renal disease: results from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) [Text] / C. Muntner [et al.] // Hypertension. – 2014. – V. 64. – С. 1012-1021.

125. Vascular cognitive disorder: a new diagnostic category updating vascular cognitive impairment and dementia [Text] / G.C. Roman [et al.] // J.of the Neurol. Sci.–2004.–№ 226.–С.81-87.

126. Vascular cognitive impairment [Text] / J.T. O'Brien [et al.] // Lancet Neurology.–2003.–№ 2.–P.89-98.

127. Vascular dementia: radical redefinition [Text] / V. Hachinski [et al.] // Vascular dementia: ethiology, pathogenesis and clinical aspects. –1994.–С.2-4.

128. WHO Mortality Database (WHO MD). http://www.who.int/healthinfo/statistics/mortality_rawdata/en/

Публикации по теме диссертации

Статьи в рецензируемых журналах:

[1–А]. Абдуллоев Ф.Н. Гендерные стереотипы личности и семейных установок у больных резистентной артериальной гипертонией [Текст] / Ф.Н. Абдуллоев, Г.М. Негматова, А.А. Шербадалов / Вестник Авиценны.–2017.–№4.–С.450-456.

[2–А]. Абдуллоев Ф.Н. Лечение хронической сердечной недостаточности у мужчин среднего возраста с депрессией [Текст] /Ф.Н. Абдуллоев, Х.С. Султонов, А.А. Шербадалов / / Вестник Авиценны.–2019.–№1.–С.48-54.

[3-А]. Абдуллоев Ф.Н. Хатари гипертония бо самаранокии нокифояи табobati антигипертензивии ва беморихои cerebrovasкулярӣ [Мант] / Ф.Н. Абдуллоев // Авҷи Зухал.–2020.-№3.-С.40-46.

[4-А]. Абдуллоев Ф.Н. Нейропсихологический профиль у пациентов гипертонической энцефалопатией на фоне резистентной артериальной гипертонии [Текст] /Ф.Н. Абдуллоев, Х.Е.Шарипова, Р.Г. Сохибов //Вестник Авиценны.- 2022.-№4. С. 442-451.

Статьи и тезисы в сборниках конференций:

[5-А]. Абдуллоев Ф.Н. Cerebrovasкулярные заболевания на фоне высокого риска развития резистентной гипертонии [Текст] / Ф.Н. Абдуллоев; Р.А. Рахмонов, Х.Ё. Шарипова/ Р.А.Рахмонов, Ф.Н.Абдуллоев, Х.Ё. Шарипова// Симург. –2019. - №2. -С.61-67.

[6-А]. Абдуллоев Ф.Н. Предикторы cerebrovasкулярных нарушений у больных с недостаточностью эффективности антигипертензивной терапии [Текст] /Н.Ф. Абдуллоев //Материалы XII - научной конференции молодых ученых ТГМУ. - 2017.– С.10-11.

[7-А]. Абдуллоев Ф.Н. Коморбидные заболевания при гипертонической болезни с риском развития резистентной гипертонии [Текст] / Ф.Н. Абдуллоев, Д.М. Якубов // Материалы годичной конференции ТГМУ.- 2018.- том 1.- С. 403-405.

[8-А]. Абдуллоев Ф.Н. Возрастные особенности распространённости дисциркуляторной энцефалопатии [Текст] /Ф.Н. Абдуллоев, Х.Ё. Шарипова// Материалы конгресса кардиологов и терапевтов Азии Содр-ва СНГ.- 2019.- С. -458-459.

[9-А]. Абдуллоев Ф.Н. Сосудистые когнитивные расстройства и риск развития резистентности к антигипертензивной терапии [Текст] / Ф.Н. Абдуллоев // Материалы 67-й годичной конференции ТГМУ.- 2019.- С.233-235.

[10-A]. Абдуллоев Ф.Н. Коморбидность и выраженность гипертонической энцефалопатии [Текст] / Ф.Н. Абдуллоев, Д.М.Якубов // Материалы 67-й годичной конференции ТГМУ.- 2019.- С.233

[11-A]. Абдуллоев Ф.Н. Выраженность когнитивных нарушений и церебральной атрофии у больных резистентной артериальной гипертонией [Текст] / Ф.Н. Абдуллоев // Материалы международной научно-практической (68 годичной) конференции ТГМУ.- Душанбе. - 2020.- Т.1.- С. 280-282.

[12-A]. Абдуллоев Ф.Н. Структурные изменения мозговой ткани при хронической ишемии мозга на фоне контролируемой и резистентной артериальной гипертонии [Текст] /Ф.Н. Абдуллоев // Материалы международной научно-практической (68 годичной) конференции ТГМУ.- Душанбе.- 2020.- Т.1.- С.278-280.

[13-A]. Абдуллоев Ф.Н. Особенности нейродинамических свойств и различных доменов когнитивной деятельности у больных резистентной гипертонией [Текст] / Материалы научно-практической конференции молодых учёных и студентов с международным участием // Душанбе.- ТГМУ. - 2021. - С. 370.

[14-A]. Абдуллоев Ф.Н. Исследование речи у больных с когнитивными нарушениями на фоне резистентной артериальной гипертонией [Текст] / Материалы научно-практической конференции молодых учёных и студентов с международным участием // Душанбе.- ТГМУ. - 2021. - С. 370.

[15-A]. Абдуллоев Ф.Н. Специфика нарушений памяти у пациентов с резистентной артериальной гипертонией [Текст] / Материалы научно-практической конференции молодых учёных и студентов с международным участием // Душанбе.- ТГМУ. - 2021. - С. 372.