

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САМАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

**ПОРТНОВА ЕКАТЕРИНА ВАЛЕРЬЯНОВНА
ОЦЕНКА РОЛИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ И НАРУШЕНИЙ
РИТМА СЕРДЦА В РАЗВИТИИ КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ**

14.01.05 – Кардиология

Диссертация на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук

Научный руководитель:
заслуженный деятель науки РФ
доктор медицинских наук,
профессор, Н.Н.Крюков

Самара – 2015

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	3
Глава 1. Обзор литературы.....	16
1.1 Динамика демографической ситуации, эпидемиология и место артериальной гипертензии в структуре заболеваемости лиц с сердечно – сосудистой патологией.....	16
1.2 Роль артериальной гипертензии в развитии нарушений когнитивной функции у пациентов с ГБ.....	19
1.2.1 Понятие додементных когнитивных нарушений.....	19
1.2.2 Когнитивные нарушения как проявление поражения мозга при гипертонической болезни.....	23
1.3 Роль суправентрикулярной аритмии в развитии когнитивных нарушений у пациентов с гипертонической болезнью.....	31
1.4 Современные методы оценки когнитивной функции.....	37
Глава 2. Клиническая характеристика обследованных пациентов.....	42
Глава 3. Результаты исследования.....	47
3.1. Анализ воздействия артериальной гипертензии на когнитивную функцию у больных с ГБ II стадии, 1 степени повышения АД, риск 3.....	47
3.2. Анализ воздействия суправентрикулярных аритмий сердца на когнитивную функцию у больных ГБ II стадии, 1 степени повышения АД, риск 3.....	57
3.3. Математическая модель для скрининговой оценки когнитивных функций у пациентов с артериальной гипертензией.....	72
Заключение.....	76
Список сокращений.....	93
Список литературы.....	95
Приложение 1.....	129
Приложение 2.....	131

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы и степень её разработанности

Европейское общество гипертонии и Европейское общество кардиологов в 2013 г. опубликовало прогноз, где было показано, что к 2025 г. артериальная гипертония (АГ) станет главной причиной гибели населения во всем мире [176]. Это определяет АГ, как заболевание, социально-значимое с точки зрения общественного здоровья [81, 88, 110, 90, 100, 237].

Ремоделирование сердца при ГБ приводит к электрической нестабильности миокарда, которая провоцирует суправентрикулярные нарушения (СВН) ритма сердца. При наличии ГЛЖ, по данным разных авторов, распространенность СВН ритма 20 - 50 % [44, 66, 102, 103, 131]. В основном, речь идёт о фибрилляции предсердий, как о самом грозном осложнении АГ [10, 40, 80, 132]. Также, имеет значение частая суправентрикулярная экстрасистолия, которая является предвестником пароксизмальной ФП в 26% случаев по данным М. Hashimoto (2014) и других учёных [26, 181]. Однако и в общей популяции риск развития ФП составляет около 25% у лиц в возрасте старше 40 лет [179, 201].

Актуальность нашего исследования продиктована тем, что в результате АГ, со временем, возникает поражение головного мозга, связанное с недостаточно контролируемым повышенным АД и наличием СВН ритма сердца уже в самом начале сердечно – сосудистого континуума [235, 236, 246, 247, 265]. Как следствие, происходит возникновение и прогрессирование когнитивных нарушений на ранних этапах заболевания [255, 261, 264, 268] у пациентов трудоспособного возраста. Десятилетие назад распространенность КН была 15-20% по данным Н.Н. Яхно и В.В. Захарова (2004) у лиц старше 65 лет, по данным тех же авторов в 2011 году, частота легких когнитивных расстройств составила - 15,6%, умеренных – 31% [29, 34]. То есть, додементные нарушения когнитивных функций различной степени выраженности встречаются почти у половины лиц старше 60 лет.

Додементные когнитивные нарушения являются существенным риском развития слабоумия. По данным мета-анализа пятнадцати зарубежных, долгосрочных исследований, продолжавшихся более 5 лет, A. Mitchell at. al. (2008) показано, что большая скорость прогрессирования додементных когнитивных нарушений происходит в первые несколько лет наблюдения таких пациентов, причём, по мнению многих учёных, жалобы пациентов на снижение памяти ускоряют трансформацию [219].

Доказано, что АГ и постоянная форма фибрилляции предсердий являются самостоятельными, независимыми факторами риска развития КН. Однако, в имеющихся мировых исследованиях, показатели когнитивной функции изучались у пожилых пациентов, с высокими цифрами АД, трудоёмкими методами, не чувствительными к ранним, додементным нарушениям [35, 59, 60, 114, 118, 125, 126]. В доступной научной литературе встречается единичные сведения о состоянии когнитивных функций у пациентов трудоспособного возраста, страдающих АГ отдельно или в сочетании с суправентрикулярной экстрасистолой и пароксизмальными формами фибрилляции предсердий, обладающие уровнем доказательности С [3, 22].

Диагностика додементных КН представляет собой определённые трудности, особенно в общеклинической практике. Это связано с применяемыми методами, которые, в большинстве своём, определяют поздние стадии КН [51, 55, 58, 59, 83, 84]. Методик, чувствительных к начальным проявлениям когнитивной дисфункции мало, многие из них трудоёмки, занимают много времени, оценивают только одну когнитивную сферу, требуют дополнительного оборудования, участия нейропсихолога, не обладают количественной оценкой результатов тестирования [165, 193, 197, 217, 218, 228, 229, 241, 257].

С учетом высокой распространенности, прогрессирования, значительной частоты осложнений диагностику начальных, додементных, когнитивных нарушений рассматривают как приоритетное направление первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений [254, 264, 188, 189, 198, 196].

Поэтому возникает необходимость для диагностики ранних когнитивных

нарушений применять методики валидизированные, с высокой степенью доказательной базы, комплексные, чувствительные к додементным нарушениям для получения новых данных влияния АГ и суправентрикулярных нарушений ритма сердца на когнитивные функции пациентов с ГБ II стадии 1 степени повышения АД, риск 3, что послужило основанием для нашей работы.

Цель исследования

Определить роль артериальной гипертонии и суправентрикулярных нарушений ритма сердца в развитии когнитивных расстройств у больных гипертонической болезнью II стадии, 1 степени повышения АД, риск 3 для оптимизации тактики ведения таких пациентов.

Задачи исследования

Для достижения поставленной цели необходимо решить следующие задачи:

- 1.Выявить воздействие артериальной гипертонии на когнитивную функцию у пациентов с ГБ II стадии,1 степени, риск 3.
- 2.Изучить влияние суправентрикулярных нарушений ритма сердца на когнитивную функцию у пациентов с ГБ II стадии,1 степени, риск 3.
3. Провести сравнительный анализ когнитивных жалоб, данных нейропсихологического тестирования пациентов с артериальной гипертонией и суправентрикулярными нарушениями ритма сердца.
- 4.Разработать математическую модель оценки когнитивных нарушений у пациентов с ГБ II стадии 1 степени, риск 3 и на её основе создать компьютерную программу для быстрой и простой оценки когнитивных нарушений.

Научная новизна

Оценены показатели когнитивной функции у пациентов с ГБ II стадии, 1 степени повышения АД, риск 3 и суправентрикулярных нарушений ритма сердца моложе 60 лет Монреальской шкалой оценки когнитивных функций (МоСА – тест), рекомендованной экспертами для диагностики додементных когнитивных нарушений. Показано, что применение МоСА – теста является надёжным диагностическим приёмом, позволяющим достоверно оценить когнитивные функции пациентов с АГ на амбулаторном приёме.

Получены новые данные влияния артериальной гипертензии и суправентрикулярных нарушений ритма сердца на когнитивные функции пациентов моложе 60 лет, с цифрами АД, незначительно превышающими целевые значения, методом нормирования на время показателей исходного МоСА – теста. Данный способ помогает нивелировать влияние времени, затраченного на выполнение теста на результаты исследования для исключения нейродинамической составляющей когнитивных нарушений.

Впервые создана математическая модель скрининговой оценки когнитивных функций у пациентов с артериальной гипертензией и на её базе впервые разработана компьютерная программа, позволяющая диагностировать ранние когнитивные нарушения (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2015616453 от 10.06.2015 года). С помощью программы определяется состояние когнитивных функций у пациентов с гипертонической болезнью, в зависимости от длительности артериальной гипертензии, размера левого предсердия по ЭХО-КГ и данных СМАД - суточного индекса систолического АД, среднего диастолического АД за день, индекса времени систолического АД за сутки.

Теоретическая и практическая значимость работы

Доказана роль АГ в возникновении когнитивных расстройств у пациентов с ГБ II стадии, 1 степени, риск 3, моложе 60 лет, даже при уровне АД, незначительно превышающем целевые цифры.

Доказана роль суправентрикулярных нарушений ритма в развитии когнитивных нарушений у пациентов с АГ. Показано дополнительное влияние СВН ритма сердца на когнитивные функции пациентов с ГБ II стадии 1 степени, риск 3 в виде значимого увеличения времени выполнения задания и снижения показателей памяти. В нашем исследовании обнаружено, что ни АГ, ни СВН ритма в начале заболевания самостоятельно не влияют на показатели памяти, но у пациентов с ГБ II стадии, 1 степени, риск 3 присоединение СВН ритма показало тенденцию к снижению памяти.

Предложен к использованию кардиологов, терапевтов комплексный валидизированный нейропсихологический тест Монреальской Шкалы оценки когнитивных функций – МоСА тест, имеющий высокую чувствительность и специфичность к додементным когнитивным нарушениям. На его основе разработана математическая модель и программа ЭВМ, позволяющая врачу быстро и просто оценить состояние когнитивной функции пациентов с АГ на основании имеющейся медицинской документации и анамнеза с целью улучшения выявления начальных стадий когнитивных нарушений для оптимизации дальнейшей тактики ведения таких пациентов.

Материалы диссертации используются в учебном процессе на кафедре внутренних болезней СамГМУ, были внедрены в практическую работу кардиологического, терапевтического отделений НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Самара ОАО РЖД», ООО «МЛЦ» Медицинский лучевой центр, поликлиническое отделение. Разработанная компьютерная программа, позволяющая диагностировать ранние когнитивные нарушения (свидетельство №

2015616453 от 10.06.2015 г. государственной регистрации программы для ЭВМ) применяется в указанных учреждениях.

Методология и методы диссертационного исследования

Методология. Проведение исследования одобрено в локальном комитете государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ. Методологической основой диссертационного исследования послужили труды отечественных и зарубежных ученых на тему состояния когнитивных функций на фоне АГ и суправентрикулярных нарушений ритма сердца. Планирование научной работы проводилось на основании общих гносеологических принципов, которые подразумевают проведение двух ключевых этапов исследования – теоретического и эмпирического. Теоретический этап исследования состоял в поиске и анализе литературных данных, подтверждающих гипотезу возможного нарушения когнитивных функций у пациентов с ГБ II стадии, 1 степени повышения АД, риск 3, при наличии или отсутствии суправентрикулярных нарушений ритма сердца.

Целью эмпирического этапа исследования являлось подтверждение обозначенной гипотезы и определение состояния когнитивных функций у этих пациентов опросником самооценки памяти и тестом Монреальской Шкалы оценки когнитивных функций – МоСА тест. Выводы сделаны на основании статистически обработанных результатов.

Методы исследования. При первичном осмотре всем пациентам проводили необходимые стандартные обследования.

Общеклиническое обследование включало: активный сбор и анализ жалоб, анамнестических данных, клинической картины заболевания и физикальное обследование. Каждому пациенту определяли рост, вес с последующим вычислением ИМТ [176]. За норму принимали значение $ИМТ < 24,9 \text{ кг/м}^2$, избыточной считалась масса тела - от 25 до 29,9 кг/м². В нашем исследовании у всех

пациентов имелась избыточная масса тела.

У всех пациентов измеряли АД по стандартной методике, степень АГ устанавливалась на основании клинических измерений АД в соответствии с Национальными рекомендациями (Рекомендации ВНОК, 2010), рекомендациями ЕОК/ЕОГ (2013) [176].

Проводили исследование общего анализа крови и мочи, биохимических показателей: уровня общего холестерина, ЛПНП, ЛПВП, глюкозы, билирубина, АЛТ, АСТ, мочевины, креатинина, ТТГ, Т4 свободного, Т3 в сыворотке крови. Все пациенты были осмотрены невропатологом.

Инструментальные методы обследования. Из инструментальных методов обследования выполняли **электрокардиографию покоя** в 12 отведениях, использовались многоканальный электрокардиограф Cardioline AR 2100 adv, «Миокард-11», 3-канальный электрокардиограф АТ – 1 фирмы «SHILLER» [103]. На ЭКГ фибрилляция предсердий присутствовала у 34 из 58 человек (58,5%).

Холтеровское мониторирование ЭКГ, метод, позволяющий отследить бессимптомные эпизоды нарушения ритма сердца. Исследование осуществлялось с помощью монитора «Валента» МН-02-5 (Россия). ЭКГ регистрировалась в течение 24 часов непрерывно в 12 отведениях [102].

Суточное мониторирование АД (СМАД) проводилось для контроля лечения пациентов на мониторе суточного наблюдения автоматического измерения артериального давления и частоты пульса на аппарате “AND TM-2421” (Япония), «BPLab» (Нижний Новгород). Приборы прошли тестирование по протоколу ESH 20. Мониторирование начиналось в период между 9 и 10 ч утра, продолжительность процедуры была не менее 24 ч ($24,4 \pm 0,5$ ч). Интервалы между измерениями в дневное время (с 7 до 23 ч) – 15 мин, в ночное время (с 23 до 7 ч) – 30 мин. В суточном профиле АД использовали следующие показатели: средние значения систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД) за 24 ч (сутки); нагрузку давлением, оцененную по индексу времени (ИВ) как процент величин АД выше пороговых значений 140/90 мм рт. ст. для дня и 120/80 мм рт. ст. для ночи [94]. Индекс времени в норме у здоровых лиц колеблется от 10 до 20%.

Повышение ИВ более 25% отражает степень перегрузки давлением органов-мишеней [167,47]. Наличие у пациента, получающего гипотензивную терапию, ИВ выше 25% указывало на недостаточную эффективность проводимого лечения.

Суточный ритм (СР) АД оценивали по степени ночного снижения (СНС) в %. В норме у большинства здоровых людей в ночное время АД снижается на 10-20% по сравнению с дневными показателями. По результатам СМАД, пациенты разделялись по величине СИ среднего гемодинамического АД на следующие типы суточных профилей: 1) нормальная (оптимальная) степень ночного снижения АД «dipper»: $10\% < СНС < 20\%$; 2) недостаточная степень ночного снижения АД («non-dipper»: $СНС < 10\%$; 3) повышенная степень ночного снижения АД «over-dipper»: $СНС > 20\%$; 4) устойчивое повышение ночного АД «night-peaker»: $СНС < 0$ и имеет отрицательное значение [94].

Эхокардиографическое исследование. Для исключения сопутствующей патологии сердца и для верификации II стадии ГБ проводили ЭХО-кардиографию на аппарате Combison 410 плюс (Австрия) из общепринятых доступов с использованием М-, В-режимов, по стандартному протоколу [104].

Использовали следующие показатели:

МЖПд – толщина межжелудочковой перегородки в диастолу (мм),

ЗСд – толщина задней стенки левого желудочка в диастолу (мм),

КДР – конечный диастолический размер левого желудочка (мм),

ФВ – фракция выброса левого желудочка (%) $ФВ = (УО/КДО) \times 100\%$

ЛП – размер левого предсердия в диастолу (мм).

Для оценки ГЛЖ делали расчёт индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ). Массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) вычисленную по формуле R. Devereux (1986) [132, 162] ($ММЛЖ = 0,8 \times (1,04 \times [(КДР + ТЗСЛЖ + ТМЖП)^3 - (КДР)^3]) + 0,6$ (г)) относили к площади поверхности тела [132, 162, 244].

Гипертрофию миокарда ЛЖ у мужчин диагностировали при $ИММЛЖ \geq 115$ г/м², у женщин ≥ 95 г/м².

Дуплексное сканирование брахиоцефальных сосудов проводили на аппарате En Vizor C, Philips (Голландия, 2003 года выпуска) линейным датчиком.

Визуализировали ОСА, область бифуркации ОСА, внутренняя и наружная сонные артерии с обеих сторон. Исследование сосудов проводили по общепринятой методике [244]. В качестве нормы выбраны значения ТКМ ОСА менее 0,9 мм, утолщение слоя интима-медиа - $\geq 0,9$ мм - $< 1,3$ мм [176, 244].

С целью исключения ИБС всем пациентам проводили нагрузочные пробы: велоэргометрию, чреспищеводную электрокардиостимуляцию, коронароангиографию [2].

Методы оценки когнитивных функций. Исследование когнитивных функций (КФ) пациентов проводилось в первой половине дня с помощью тестов, которые имели стандартную инструкцию. Состояние КФ оценивалось при помощи тщательно собранных субъективных жалоб со стороны когнитивной сферы, опросника самооценки памяти McNair & Kahn (1983) [210], который заполнялся пациентом самостоятельно и показывал субъективное восприятие состояния памяти самим пациентом. Основываясь на шкале McNair & Kahn, исследуемые отмечали, как часто они проявляли забывчивость в повседневных ситуациях, выбирая никогда (0), редко (1), иногда (2), часто (3) или всегда (4). Результаты опросника выражались в баллах, в диапазоне от 0 до 96, где при сумме равной или более 43 баллов предполагалось наличие когнитивных нарушений (Приложение 1).

Также оценивали тест на фонетическую речевую активность, при этом испытуемым предлагалось назвать за 1 мин как можно больше слов на определённую букву алфавита, в нашем исследовании, на букву «Л». В норме за 1 минуту большинство лиц со средним и высшим образованием называют от 12 до 16 слов. Называние менее 9 фонетически опосредуемых ассоциаций свидетельствовало о выраженной когнитивной дисфункции. Аналогичный тест проводили на семантическую речевую активность. Необходимо было за 1 минуту назвать максимально возможное количество животных. Нормой считают от 15 до 22 произнесённых слов [59].

Наиболее объективным способом оценки состояния когнитивной сферы является Монреальская шкала оценки когнитивных функций (МоСА тест) в настоящее время рекомендованная большинством зарубежных экспертов в области когнитивной науки [258, 264]. Она имеет высокую чувствительность и

специфичность к додементным КН, 87% и 90 % соответственно, и оценивает различные когнитивные функции: внимание и концентрацию, исполнительные функции, память, речь, оптико-пространственную деятельность, концептуальное мышление, счет и ориентированность. Обследование пациента при помощи МоСА занимает не более 10 минут. Максимальное количество баллов – 30; норма – 26 и больше (Приложение 2) [258]. Тест имеет высокую чувствительность и специфичность к додементным когнитивным нарушениям 87% и 90 % соответственно [219].

Для проведения тестирования использовались бланки ответов, авторучка, секундомер. Данные проведенных исследований заносились в «Карту комплексного обследования пациента», разработанную в соответствии с конкретными задачами исследования.

Методы статистической обработки. Антропометрические, клинические, лабораторные и показатели инструментальных данных, используемые в нашей работе, вначале статистического анализа были проверены на нормальность распределения по критерию Шапиро - Уилка и равенство дисперсий во всех группах сравнения и контроля. Рассчитывали среднее арифметическое и его ошибку ($M \pm m$). Критическое значение значимости составляло 0,05. Большинство исследованных показателей подчинялись нормальному закону распределения. С учётом наличия в исследовании четырех групп, с целью сравнения групповых средних, в целом, был использован однофакторный дисперсионный анализ. Попарные сравнения групп производили по критерию Даннета.

При распределении показателей, отличном от нормального, группы сравнивались с помощью непараметрического дисперсионного анализа и последующим проведением попарных тестов по U-критерию Манна - Уитни - Вилкоксона с поправкой Бонферрони. Отдельные количественные показатели с отличным от нормального законом распределения переменных сравнивали с помощью непараметрического дисперсионного анализа Краскела – Уоллиса.

Исследование взаимосвязей выполняли с помощью корреляционного анализа Пирсона и Спирмена. Качественные признаки анализировали с помощью

таблиц сопряженности с расчетом критерия χ^2 , с поправкой Йетса (поправка на непрерывность признака), позволяющего оценить статистическую значимость различий двух или нескольких относительных показателей, сравнив получившееся значение с критическим. Поправка Йетса позволяет уменьшить вероятность обнаружения различий там, где их нет и ведёт к уменьшению величины критерия хи-квадрат.

В ряде случаев представлены графики со средними значениями в группах в виде планок погрешностей, отражающими 95% доверительные интервалы средних.

Выполняли математическое моделирование с помощью множественной линейной регрессии. Для оценки качества модели применяли следующие показатели: коэффициент детерминации (R^2), статистическую значимость модели в целом и отдельных предикторов в частности.

Анализ данных выполняли с помощью статистического пакета SPSS 21.

Положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с ГБ II стадии, 1 степени повышения АД, риск 3 моложе 60 лет в отличие от здоровых лиц соответствующих возрастных групп имели место нарушения когнитивных функций в виде снижения скорости мыслительного процесса, внимания, исполнительных функций, в меньшей мере памяти, зрительно - пространственных функций за счёт нейродинамической составляющей КН. КН не достигали степени додементных по рекомендованным нормативам МоСА теста.

2. Суправентрикулярные нарушения ритма увеличивали время выполнения МоСА теста и снижали общий балл теста по сравнению с группой пациентов с АГ. При присоединении суправентрикулярных нарушений ритма сердца КН прогрессировали и видоизменялись. Память страдала в большей степени.

3. Построена математическая модель скрининговой оценки когнитивных функций у пациентов с артериальной гипертонией с помощью метода

множественной линейной регрессии. На её основе создана компьютерная программа, с помощью которой быстро определяется состояние когнитивных функций у пациентов с АГ, в зависимости от её длительности, размера левого предсердия по ЭХО-КГ и данных СМАД - суточного индекса систолического АД, среднего диастолического АД за день, индекса времени систолического АД за сутки.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов в данной работе обусловлена однородностью выборки участников исследования, применением описательной статистики, параметрических и непараметрических методов, согласованностью с результатами опубликованных исследований ранее. В работе применялись методы доказательной медицины с оценкой клинически значимого результата и линейный анализ с построением математической модели.

Основные результаты исследования и положения диссертации изложены в 13 публикациях, из них 5 в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации результатов диссертационных исследований и одна публикация, в том числе, в международном журнале. Получено удостоверение на рационализаторское предложение №274 от 30 октября 2013 года (краткий способ оценки нарушения когнитивной функции у терапевтических больных на амбулаторном приеме). Разработана компьютерная программа, позволяющая диагностировать ранние когнитивные нарушения у пациентов с артериальной гипертонией (свидетельство регистрации программы для ЭВМ № 2015616453 от 10.06.2015 г.).

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на конференциях и конгрессах: на III межвузовской научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием (Самара, 2013); Аспирантских чтениях (Самара 2013), на III научно - образовательной конференции кардиологов и терапевтов Кавказа (Владикавказ, 2013); на VIII национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2013).

Апробация диссертации состоялась на совместном заседании кафедры внутренних болезней, кафедры семейной медицины ИПО, кафедры терапии ИПО ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации» 29.06.2015 (протокол № 22).

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 137 страницах машинописного текста формата А4, содержит 15 таблиц, 9 рисунков. Работа состоит из введения, обзора литературы, главы клиническая характеристика обследованных пациентов, главы результатов исследования, заключения, списка сокращений, приложений. Список литературы состоит из 268 источника: 113 отечественных и 155 иностранных авторов.

Связь темы диссертации с планом основных научно-исследовательских работ университета

Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 14.01.05 – Кардиология. Работа выполнена в рамках комплексной научной темы кафедры внутренних болезней ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России. Номер государственной регистрации темы – 01201263184.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Динамика демографической ситуации, эпидемиология и место артериальной гипертензии в структуре заболеваемости лиц с сердечно - сосудистой патологией

Гипертоническая болезнь (ГБ) – это заболевание, основным проявлением которого является артериальная гипертензия (АГ), при этом, АГ не связана с наличием патологических процессов, при которых повышение АД обусловлено известными причинами. Также, ГБ это гетерогенное заболевание, имеющее отчетливые клинико-патогенетические варианты с существенно различающимися на начальных этапах механизмами развития, поэтому в научной литературе вместо термина «гипертоническая болезнь» часто используется понятие «эссенциальная артериальная гипертензия» [176].

Артериальная гипертензия (АГ) – это состояние, при котором систолическое артериальное давление (САД) больше 140 мм рт. ст. и/или диастолическое артериальное давление (ДАД) больше 90 мм рт. ст у лиц, не получающих антигипертензивную терапию. Установлено, что 95% всех случаев АГ в общей популяции, можно отнести к эссенциальной гипертензии [46, 237].

Framingham Heart Study показало, что у 90% лиц с нормотензией в возрасте 55-65 лет, АГ появляется в течение следующих 20 лет. В исследовании ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities), в котором 9 лет наблюдались 15 тыс. человек в возрасте 45-64 года, средний прирост уровня систолического АД за каждые 5 лет составлял 4-7 мм. рт. ст.[240].

В мире распространенность АГ растет. Согласно зарубежным источникам, количество жителей США, заболевших АГ с 50 млн. в 2004 году возросло до 65 млн. к 2009 году. Считается, что распространенность АГ к 2025 г. достигнет показателя 1,5 млрд. человек (в 2000 г. этот показатель оценивался в 1 млрд.) [85, 176]. Общее количество людей с неконтролируемой АГ в США за последние

двадцать лет выросло с 37 до 42 млн. человек, несмотря на то, что уровень контроля вырос с 27 до 35% за тот же период [237].

В рамках целевой Федеральной программы «Профилактика и лечение АГ в Российской Федерации» проведенное обследование населения показало, что распространенность АГ в 2009 году у лиц 60 лет и старше - 50-70%, среди всего трудоспособного населения страны - 40,8% (у мужчин 36,6%, у женщин 42,9%). Осведомленность больных АГ о наличии заболевания составляет 83,9–87,1%. Принимают антигипертензивные препараты 69,5% больных АГ, из них эффективно лечатся 27,3%. Контролируют АД на целевом уровне 23,2% пациентов [46, 73]. Заболеваемость АГ, по данным государственной статистики на 2012 год, остается высокой - 587,5 на 100 000 человек населения. В результате АГ страдают более половины людей в возрасте от 60 до 69 лет и три четверти лиц старше 70 лет. Уровень распространенности АГ в мире среди лиц в возрасте 18 лет и старше в 2014 году составлял около 22% [90].

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 2008 году в мире от ССЗ умерло 17,3 миллиона человек. К 2030 году эта цифра составит 23,6 миллионов человек, главным образом, за счет болезней сердца и сосудов и их осложнений, которые, по прогнозам, останутся единственными основными причинами смерти населения Земного шара [90]

В настоящее время, в структуре причин смертности населения России, смертность от болезней системы кровообращения составляет 55,4%, из них на долю цереброваскулярных болезней – одного из основных осложнений артериальной гипертензии – приходится 37,6 % [73, 74].

На территории РФ с 2002-2008 год действовала целевая Федеральная программа «Профилактика и лечение АГ в Российской Федерации», задачами которой являлось комплексное решение проблем АГ, в первую очередь – создание эффективной системы профилактики, улучшение диагностики на ранних стадиях заболевания, повышение эффективности лечения АГ [88].

В настоящее время мероприятия по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений, осуществляются в рамках утвержденной Указом

Президента Российской Федерации от 12 мая 2009 г. № 537 Стратегии национальной безопасности Российской Федерации до 2020 года. В соответствии с постановлением Правительства РФ от 01.12.2004 № 715 болезни, характеризующиеся повышенным артериальным давлением, включены в перечень социально значимых заболеваний [90].

Несмотря на это, распространенность АГ в России, как и во всём мире, продолжает увеличиваться, а также, остается низким количество пациентов, которые достигают целевого уровня АД. В связи с этим, происходит повышение общего сердечно - сосудистого риска за счёт поражения органов – мишеней, в частности, поражения вещества головного мозга, на начальном этапе, бессимптомного, которое впоследствии, приводит к когнитивным нарушениям [176].

1.2 Роль артериальной гипертензии в развитии нарушений когнитивной функции у пациентов с ГБ

1.2.1 Понятие додементных когнитивных нарушений

Когнитивная деятельность является одной из главных составляющих человека. Степень развитие памяти, внимания, интеллекта формируют личность, определяют успешность обучения, профессиональной деятельности, устанавливают социальный статус индивидуума [41].

Когнитивные функции - функции головного мозга, с помощью которых осуществляется процесс рационального познания мира и обеспечивается целенаправленное взаимодействие с ним. Гнозис - функция восприятия информации, её обработки и синтеза в целостные образы. Внимание - отбор нужной информации, сохранение должного контроль над своим поведением. Запоминание и хранение информации – память, способность головного мозга усваивать, сохранять и воспроизводить необходимую для текущей деятельности информацию. Обмен информацией, построение и осуществление программы действий, речь и праксис - целенаправленная двигательная активность.

Следовательно, когнитивные нарушения - это нарушения одной или нескольких когнитивных функций в результате какого-либо заболевания [163, 164].

До настоящего времени, отечественная и зарубежная медицина активно изучала крайне выраженную степень нарушения когнитивных функций (КФ) - деменцию. Деменция представляет собой хроническое прогрессирующее, необратимое заболевание, которое приводит к значительным бытовым затруднениям как для пациента, так и для ухаживающих лиц [175, 182].

Внимание науки к этой проблеме было обусловлено ещё и тем, что частота деменции составляет около 5 % лиц старше 65 лет, при этом показатели резко нарастают с возрастом, с каждым последующими десятью годами на 10%,

вплоть до 50 % у лиц старше 95 лет [9, 27, 31]. По причине увеличения численности пожилого населения и, соответственно, повышения сердечно-сосудистой заболеваемости общества, в будущем ожидается значительный рост количества больных, страдающих деменцией. По данным иностранных авторов, к 2050 году эта цифра составит 37 миллионов больных [264]. Результаты оценки мировых показателей, включающих быстро стареющее население Японии и стран Азии, свидетельствуют об огромных цифрах, которые могут превышать 100 миллионов человек [239, 255, 233]. Проблема когнитивного дефицита интересна ещё и тем, что в случае предупреждения тяжелых форм когнитивных расстройств возможно сбережение значительных сумм, затрачиваемых сегодня на ведение пациентов с деменцией по всему миру [264].

Считается, что состояние когнитивных функций и скорость их снижения в среднем возрасте являются критериями, определяющими риск развития деменции в старшем возрасте [232]. В России насчитывается 1,5 млн. человек, страдающих хроническими цереброваскулярными заболеваниями и, как следствие, имеющих проявления когнитивного дефицита, поэтому, актуальность повсеместного решения этой проблемы не вызывает сомнений и требует усиленного внимания специалистов разных профилей [16, 18, 99].

Поэтому, в настоящее время отечественными и зарубежными учеными, с целью профилактики развития тяжелых, необратимых форм когнитивных нарушений, принято выделять стадию додементных расстройств, когда нарушения еще не достигают степени тяжести деменции, не вызывают социальной и бытовой дезадаптации, но уже приводят к затруднениям при осуществлении сложных повседневных действий и обучения [17, 19, 20, 23, 29].

В иностранной литературе стадия додементных когнитивных нарушений называется "mild cognitive impairment" (MCI). По мнению отечественных ученых, додементные когнитивные нарушения разделяются на «умеренное когнитивное нарушение», что соответствует "mild cognitive impairment" в зарубежной интерпритации и «легкое когнитивное нарушение», которое многие авторы отождествляют с "возрастной когнитивной дисфункцией" или ещё, так

называемым, нормальным старением [113, 212].

Но, по современным данным, такое тождество «нормальным» является лишь условно. Так, 75% людей старше 65 лет имеют сопутствующие хронические заболевания, в разной степени влияющие на когнитивную функцию. Например, повышение АД всего лишь на 10 мм рт. ст. от целевого уровня САД, увеличивает риск развития когнитивных расстройств на 40%, а распространенность АГ в возрасте 60 лет и старше - 50-70% [214, 215]. Диагностика додементных когнитивных расстройств основывается на наличии субъективных жалоб больного на снижение памяти и умственную утомляемость (желательно подтверждение родственников и других близких людей ухудшения когнитивных функций пациента), отсутствии критериев деменции и сохранности повседневной активности (при наличии определенных проблем в сложных видах бытовой и профессиональной деятельности), а также объективной верификации когнитивных расстройств на основе использования валидизированных количественных психометрических шкал [39, 49, 50, 144].

В 2004 году зарубежные ученые предложили усовершенствованные критерии диагностики синдрома MCI.

Диагноз MCI должен основываться на следующих критериях:

- жалобы пациента на ухудшение памяти, подтвержденные информацией, полученной от членов его семьи и с помощью тестирования больного;
- отсутствие данных о наличии синдрома деменции;
- исключение вероятной связи когнитивного дефицита с какими-либо иными болезненными состояниями, потенциально ответственными за когнитивное снижение;
- данные о том, что когнитивная недостаточность имеет прогрессирующий характер [228].

Наиболее значительные изменения когнитивной функции происходят в возрастном промежутке между 45-60 годами. Проведенные исследования показывают, что распространенность додементного когнитивного снижения в этом возрасте составляет от 67 до 81 случая на 100000 населения [158, 160].

По некоторым зарубежным данным, додементные расстройства отмечаются у 11–17% пожилых людей (например, в Канаде – 15%, в Италии – 11%) [264]. Pantoni, L. и соавт.(2007), при исследовании пожилых итальянцев, установили, что додементные когнитивные расстройства обнаружались у 20,6% обследуемых лиц [227]. Другие сведения о распространенности МСІ у зарубежных пациентов в возрасте 65 лет и старше представлены диапазоном от 7 до 38%. Возможно, это связано с ежегодным ростом пациентов, страдающих когнитивными расстройствами, а также с недостаточно точными критериями диагностики КФ и, соответственно, не достоверными данными статистики [264].

В нашей стране единственным значимым исследованием в этой области, стала Всероссийская программа «ПРОМЕТЕЙ». Было установлено, что, субъективные расстройства памяти и умственная утомляемость имеют место у 83% пациентов старше 60 лет. Когнитивные нарушения разной степени выраженности, подтверждённые нейропсихологическим тестированием, встречаются у 68% пациентов, додементные расстройства у 44%. У 52% пожилых лиц, обратившихся к неврологу и имевших жалобы на снижение памяти, при кратком нейропсихологическом исследовании обнаружены додементные когнитивные нарушения [29].

Полученные данные вполне сопоставимы с результатами зарубежных современных исследований, показавших, что додементные когнитивные расстройства могут иметь место у 11–25% лиц пожилого возраста [169, 172, 175].

Таким образом, есть основания полагать, что внимание ученых к вопросу додементных когнитивных расстройств позволит значительно усовершенствовать подходы к ранней, доклинической диагностике когнитивного дефицита на фоне артериальной гипертонии и её осложнений для оптимизации тактики ведения таких пациентов.

1.2.2. Когнитивные нарушения как проявления поражения мозга при гипертонической болезни

При АГ происходит повреждение головного мозга, связанное с недостаточно контролируемым повышенным АД. Повышенное АД обеспечивает недостаточное кровообращение в мозговых сосудах, наиболее выраженное в артериях мелкого и среднего калибра [8, 230]. Доказано, что кроме цифр АД, выше целевых значений [42, 238], значимым повреждающим моментом является характер повышения АД в течение суток, особенно, недостаточное ночное снижение АД [182, 183, 231]

Данные многих исследований подтверждают что, 16-26 % здоровых лиц являются «нон-дипперами» [47, 52, 94, 114, 115, 167].

А среди пациентов с АГ, число имеющих неблагоприятный суточный профиль динамики АД, значительно увеличивается. Так, среди пациентов в исследовании Смакотиной С.А. (2008) у 63,4 % больных по САД и у 73,2 % – по ДАД при СМАД был суточный тип кривой «нон-диппер» [91].

Проспективное семилетнее наблюдение за пациентами с умеренным повышением цифр АД, показало неблагоприятное прогностическое значение недостаточного снижения АД (менее 10 %) в ночное время и повышенный процент нагрузки АД за сутки в отношении развития хронической патологии головного мозга. [94].

Данные многих исследований, показывают, что у пациентов всех возрастных групп риск развития кардио - церебральных осложнений АГ в большей мере зависел от степени повышения систолического АД [42, 204, 238]. Установлено, что при значениях АД, превышающих целевые цифры, происходит бессимптомное, на начальных этапах, быстрое, хроническое поражение вещества головного мозга [226, 233, 255, 264].

Другие авторы утверждают, что повышенное ДАД оказывает негативное влияние на сосуды головного мозга [184, 211, 240].

Поражение головного мозга, как органа-мишени, при АГ и сопутствующих

заболеваниях представляет серьезную медико-социальную проблему, так как по результатам длительных наблюдений, АГ самостоятельно является независимым фактором риска хронической цереброваскулярной патологии [175, 185].

Возникающее при АГ поражение головного мозга, связано с дефицитом кровообращения в мозговых сосудах. То есть, имеется постоянная или часто возникающая гипоперфузия головного мозга, при которой механизмы компенсации истощаются, в результате сначала развиваются функциональные расстройства, а затем и необратимые морфологические повреждения [220, 224, 225].

На фоне хронической гипоперфузии мозга, дополнительным механизмом повреждения являются процессы микротромбозов. Было установлено, что при повышении уровня эндотелиального стресса увеличивается продукция фактора, который активизирует агрегацию и адгезию тромбоцитов к поврежденной сосудистой стенке. Этот процесс может лежать в основе повреждения мозговых артерий небольшого калибра и являться причиной формирования пристеночного тромбоза и лакунарных инфарктов головного мозга [176].

Ещё одним механизмом повреждения сосудов являются плазморрагии и геморрагии в стенку сосудов различной давности, что обуславливает увеличение толщины мышечной стенки артериол, в результате чего уменьшается просвет сосуда, иногда с полной облитерацией. А также происходит первичный некроз миоцитов средней оболочки сосуда, который приводит к потере тонуса сосудов, их расширению и образованию перегибов интрацеребральных артерий, что способствует развитию локальной гипоксии и ишемии мозга [140,141].

Образование множественного мелкоочагового поражения головного мозга - лакунарного состояния - приводит к формированию тяжелого сосудистого повреждения вещества головного мозга диффузного характера [180].

По данным МРТ, в работе Шахматова М.А. (1999), у пациентов с не осложненной АГ, с умеренным повышением АД, обнаружена достоверная связь недостаточного снижения АД в ночное время с развитием лакунарных инфарктов [103].

По мнению других ученых "немые" лакунарные инфаркты (ЛИ)

обнаруживаются в 1,5 раза чаще, чем инфаркты мозга с клиническими проявлениями (21% против 14%) [56].

Фрамингемское исследование показало, что у 10% пациентов среднего возраста (32–62 лет) с АГ, которым проводилась нейровизуализация по поводу развившегося инсульта, обнаруживались признаки ранее перенесенных ЛИ без клинических проявлений в анамнезе [163]. Распространенность бессимптомных ЛИ у пожилых людей достигает 50%, половину из них составляют пациенты с умеренными цифрами АД. Это согласуется с данными многих отечественных и зарубежных исследований [112, 227].

В рамках проводимого в США популяционного исследования «Cardiovascular Health Study» МРТ выполнена 3660 мужчинам и женщинам в возрасте 65 лет и старше. Клинически асимптомные инфаркты мозга выявлены у 28% из них. Установлена выраженная корреляция «немых» инфарктов с нарушениями когнитивных функций и неврологическим дефицитом. Это позволило авторам прийти к выводу, что указанные поражения мозга лишь условно можно назвать асимптомными [245].

Распространенность ЛИ мозга в популяции, по данным аутопсии и клиническим материалам, изучалась в Японии среди жителей Hisayama в течение 26 лет. Клинически асимптомные инфаркты мозга выявлены в 12,9% случаев. Они встречались чаще у лиц с более высоким систолическим и диастолическим АД, а также при наличии ФП. Их распространенность увеличивалась с возрастом [255, 256].

Достоверность влияния АГ на возникновение лакунарных инфарктов мозга подтверждает отсутствие появления новых очагов на фоне приема антигипертензивных препаратов с достижением целевых цифр АД [42, 43, 48, 112].

Эти данные подтверждаются исследованиями японских авторов. Показано, что в японской популяции за последние 40 лет распространенность ЛИ значительно снизилась, учёные связывают это с улучшением лечения гипертонической болезни [196].

Наиболее частой формой патологии мозга при АГ является поражение белого вещества. Этот феномен, выявляемый обычно в зонах так называемого терминального кровоснабжения, особо чувствительных к колебаниям АД, получил название «лейкоареоза» [221, 223].

При этом особенно уязвимыми к снижению мозгового кровотока считаются средние и глубокие отделы белого вещества мозга. Именно в этой зоне раньше развивается ишемия в результате системного или местного, даже умеренного, дефицита мозгового кровотока [79,156].

АГ является вторым после возраста основным фактором риска развития лейкоареоза [69,70,71]. По данным МРТ, встречаемость АГ у пациентов с проявлениями лейкоареоза находится в диапазоне от 43,6 до 92%.

Длительное малосимптомное течение ГБ оказывает повреждающее действие на глубинные структуры головного мозга, определяя несоответствие между отсутствием острых эпизодов нарушения мозгового кровообращения и многочисленными ишемическими очагами подкорковой локализации, выявленных на МРТ [93]. Обследование 152 больных, мужчин и женщин, с эссенциальной АГ, в возрасте $47,9 \pm 6,1$ лет, без выраженной сопутствующей патологии и без явных признаков неврологической патологии, показало, что частота выявления структурных изменений мозга при МРТ достигала 89,5%. Это подтверждает высокую степень вероятности хронического поражения мозга у данного контингента больных [108].

Недавнее исследование систематического применения нейровизуализации при АГ, у пациентов 60-85 лет, без явных сердечно-сосудистых заболеваний установило, что бессимптомные цереброваскулярные поражения более распространены (44%), чем сердечные (21%) и почечные (26%) доклинические поражения, и они часто встречаются изолированно от других признаков поражения органов - мишеней [176].

Яхно В. и соавт (2008) показали, что лейкоареоз более значительной степени выраженности статистически значимо чаще встречался у пациентов с АГ, чем у пациентов с нормальным АД [111].

У пациентов, получающих антигипертензивную терапию, но не контролирующих адекватно АД, была выявлена более значительная степень выраженности лейкоареоза чем у пациентов, лечёных успешно [57,139,142].

В крупномасштабном исследовании Atherosclerosis Risk in Communities study было показано, что повышенное САД было сильным предиктором прогрессирования поражения белого вещества мозга[240].

Варакиным Ю.Я. и соавт. (2010) было проведено обследование мужчин в возрасте 40-60 лет с АГ без ОНМК и инфаркта миокарда в анамнезе. Показано негативное влияние на когнитивные функции преимущественно уровня систолического АД при длительности АГ более 5 лет. В 76% случаев у пациентов с АГ на КТ был обнаружен лейкоареоз, в 20% — единичные бессимптомные ЛИ [12].

Нейровизуализация пациентов старше 60 лет в Институте неврологии РАМН с изолированной систолической гипертонией, не имевших ОНМК в анамнезе, показало, что у 33% из них выявлены клинически асимптомные очаговые поражения мозга [11].

Впервые, в середине 1980-х годов НИИ неврологии АМН СССР совместно с Российским научно-исследовательским Центром профилактической медицины Минздрава РФ, было проведено исследование распространенности и структуры сосудистых заболеваний мозга в популяции трудоспособного возраста в нашей стране. Более 17,5 тыс. человек, случайно отобранных приняли участие в исследовании. Возраст испытуемых составлял - 20-54 года. Было выявлено, что каждые десять лет распространенность сосудистых заболеваний мозга увеличивалась в 2 раза. В том же исследовании было показано, что распространенность хронического повреждения головного мозга случайно отобранных лиц, во всей обследованной популяции оказалась низкой - 0,2%, лишь только достоверно увеличивалась в группе пациентов 50-54 лет - 1,1%, видимо вследствие наличия сопутствующей патологии [12,14].

Согласно зарубежным эпидемиологическим данным, распространенность сосудистых поражений головного мозга около 20–25% всех случаев заболевания

[25].

В РФ неуклонно увеличивается число пациентов с хронической ишемией головного мозга, составляя более 700 человек на 100000 населения [17].

Вероятно, это связано с сокращением численности трудоспособного населения на фоне старения популяции и роста количества пожилых людей. Так, в настоящее время в РФ из 143 474 000 человек 46 772 524 – люди пожилого возраста [64].

Поражение белого вещества головного мозга приводит к нарушению связи лобных отделов и подкорковых структур (феномен корково-подкоркового разобщения). Клиническими проявлениями поражения головного мозга, как органа-мишени АГ, считают когнитивные расстройства (КР) [24, 30, 57, 264].

Было выявлено, что у больных с исходно высоким уровнем АД (180 и 100 мм. рт. ст.) после 79 лет деменция возникала чаще, чем у лиц с более низким АД (164/92 мм. рт. ст.) [119, 120]. Результаты обсервационного проспективного популяционного исследования Rotterdam Study свидетельствовали о том, что у больных, принимающих антигипертензивные препараты отмечалась меньшая частота развития деменции [134].

Исследования SYST-EUR (Systolic Hypertension in Europe), включавшего более 30 тыс. больных старше 60 лет с уровнем систолического АД от 160 до 219 мм рт. ст. и диастолического АД менее 95 мм рт. ст., обнаружило снижение риска развития деменции на фоне приема антигипертензивной терапии по сравнению с плацебо в течение 2 лет [158]. Следует отметить, что ни в каком другом исследовании не было получено столь убедительных свидетельств снижения риска развития деменции за счет антигипертензивной терапии [82, 87].

Согласно рекомендациям ВОЗ/МОА и российским рекомендациям, у большинства больных АГ с целью предупреждения возможных осложнений, включая церебральные, необходимо поддерживать АД на уровне 140/90 мм рт. ст., что подтверждается данными крупномасштабных исследований современной науки PROGRESS (2001), MOSES (2005). А также показано, что антигипертензивная терапия может уменьшить риск прогрессирования КР

[157,264].

В рамках Фрамингемского кардиологического исследования (Framingham Heart Study) в 2009 г. третьему поколению участников проведено МРТ головного мозга. Целью было выяснение, проявляется ли воздействие высокого кровяного давления на состояние головного мозга уже на пятом десятилетии жизни. Результаты исследования говорят о том, что повреждения сосудов головного мозга развиваются постепенно и бессимптомно в течение жизни, оказывая явное воздействие даже на молодых людей. Это подчеркивает необходимость контроля артериального давления в более раннем возрасте с целью поддержания его на оптимальном уровне [163].

Н.Г. Потешкина и соавт. (2005), считают, что при длительности АГ от пяти до десяти лет у больных трудоспособного возраста, процессы ауторегуляции мозгового кровотока наиболее адаптированы к повышению АД, что препятствует значительному снижению когнитивных функций. Однако в начале заболевания ГБ и с увеличением ее длительности более 10 лет, по мнению авторов, эффективность адаптации снижается и когнитивные расстройства неуклонно прогрессируют [80].

В исследовании Honolulu-Asia Aging Study показана связь между уровнем САД в возрасте 45 - 50 лет и снижением когнитивной функцией в течение последующих тридцати лет. Повышение систолического АД на каждые 10 мм. рт. ст. увеличивало риск развития когнитивных нарушений на 7- 9% у больных, которые не принимали адекватной антигипертензивной терапии [233, 235].

Аналогичные данные получены во Фрамингемском исследовании при наблюдении за пациентами 55-88 лет, без инсульта в анамнезе. Была установлена достоверная отрицательная обратная связь между уровнем систолического АД, длительностью АГ и показателями когнитивной функции. [246].

В Российском исследовании "ПРОМЕТЕЙ", было установлено, что у пациентов старше 60 додементные расстройства составляют – 44% [26].

Полученные данные сопоставимы с результатами других исследований, которые показали, что додементные когнитивные расстройства могут

обнаруживаться у 11–25% лиц пожилого возраста [83, 98, 105].

Таким образом, имеются многочисленные исследования влияния артериальной гипертензии на когнитивные функции, но почти все представленные данные получены на популяции лиц старше 60 лет, имевших высокие цифры АД [114, 118, 119, 120, 134, 135]. В настоящее время существует значительное количество пациентов трудоспособного возраста с плохо контролируемым АД, даже на фоне проводимого антигипертензивного лечения, когнитивные функции которых не достаточно изучены [75,87]. Учитывая, что бессимптомное поражение сосудов головного мозга у данной категории пациентов встречается чаще (44%) среди других поражений органов-мишеней [176], необходимо как можно раньше, то есть, еще до появления выраженных клинических признаков, проводить диагностику КН с целью оптимизации тактики ведения таких пациентов.

1.3 Роль суправентрикулярной аритмии в развитии додементных когнитивных нарушений у пациентов с гипертонической болезнью

По данным отечественных и зарубежных исследований у пациентов с артериальной гипертонией (АГ) распространенность суправентрикулярных нарушений ритма сердца достигает 50%. У пациентов с АГ в сочетании с ГЛЖ, по мнению современных авторов, суправентрикулярные нарушения ритма сердца встречаются в 39 - 70% [121]. Снижение парасимпатического влияния на ритм сердца, усиление действия симпатической нервной системы, недостаточное снижение систолического АД в ночное время и ремоделирование сердца являются причинами повышенной частоты возникновения суправентрикулярных нарушений ритма сердца [46, 91].

Во Фрамингемском исследовании установлено, что АГ, самостоятельно, есть значимый независимый предиктор фибрилляции предсердий (ФП), увеличивающий риск её возникновения в 1,5 раза. Примерно у 30% пациентов кратковременные пароксизмы ФП протекают бессимптомно и пациенты не знают об их существовании. Такие пароксизмы могут являться причиной возникновения немых тромбоэмболических эпизодов у пациентов с синусовым ритмом [156].

Сердечная Е.В. и соавт. в своей работе показали, что бессимптомное течение имел каждый пятый пациент с этой аритмией [60].

По данным проводимых исследований, начиная с 2000 года, отмечается увеличение пациентов с неклапанной ФП, преимущественно за счёт её пароксизмальной и персистирующей форм на фоне АГ, а также идиопатической формы. Только в США - выявляемость мерцательной аритмии достигает до 350 000 случаев ежегодно. В среднем страдает 2,2 млн. человек [40].

В Европе, по данным на 2014 год, более 6 млн. пациентов страдают ФП, возникающей преимущественно на фоне АГ. Численность их выросла, по сравнению с 2006 годом на 1,5 млн. человек и, учитывая, тенденцию к

постарению населения, распространенность ФП в ближайшие полвека может удвоиться. Каждый четвертый человек старше 40 лет имеет риск развития ФП с резким увеличением её распространенности в старых и очень старых популяциях, то есть у лиц, наиболее подверженных риску осложнений [117].

По данным Российского эпидемиологического исследования, распространенность ФП неклапанной этиологии в общей популяции - 2%, у лиц старше 60 лет достигает 6%, что превышает аналогичные зарубежные показатели в 1,5 раза [92].

Среди госпитализаций по поводу нарушений ритма сердца в нашей стране, ФП является причиной у каждого третьего пациента. Частота госпитализаций в мире по поводу ФП за последние 20 лет увеличилась на 66% [117].

Можно считать доказанным, что изменение внутрисердечного давления, вызывает изменение электрической активности кардиомиоцитов, что провоцирует экстрасистолы и, в ряде случаев, ФП. Описанный эффект проявляется в неповрежденном миокарде только при интенсивном растяжении. При наличии гипертрофии миокарда у пациентов с АГ, изменение электрической активности клеток миокарда возникает при малейших изменениях внутрисердечной гемодинамики [177].

Потешкина Н.Г. и соавт. показали, что среди больных АГ на фоне ремоделирования сердца преобладали лица с наджелудочковыми аритмиями – фибрилляцией предсердий в 22% и экстрасистолами в 17%. [80].

В ряде работ показано, что при АГ развитие ФП возможно лишь у больных с гипертрофией левого желудочка (ЛЖ), когда нарушается его наполнение в диастолу и повышается давление в левом предсердии [83, 161].

По данным Д.В. Наумова и соавт. (2008), одним из ведущих механизмов развития ФП у больных с АГ является гипертрофия миокарда левого желудочка и увеличение размеров левого предсердия (ЛП) [92].

Утолщение стенки левого желудочка на 4 мм влечёт повышение риска развития ФП на 28% [217].

Предиктором неблагоприятного прогноза при пароксизмальной ФП у

больных с сохранной систолической функцией левого желудочка является увеличение размера ЛП. Этот показатель можно расценить как наиболее ранний маркер развития ремоделирования сердца и прогрессирования аритмии [102].

Показано, что у пациентов, страдающих АГ, увеличенное левое предсердие встречается в 3 раза чаще, чем у лиц с нормальными цифрами АД. Высокая постнагрузка сердца приводит к росту систолического напряжения стенки ЛЖ. Логично, что при этом основной гемодинамический удар принимает на себя ЛП с прогрессирующей гипертрофией и дилатацией под воздействием не перекачанного объема крови. [117].

У больных АГ развивающийся интерстициальный фиброз миокарда предсердий имеет главную роль в появлении и рецидивировании ФП [99, 101].

По данным суточного мониторинга, после 60 лет, пробежки нестойкой суправентрикулярной тахикардии могут быть вариантом нормы, но они увеличивают уязвимость миокарда и снижают порог к ФП [181,186].

Замечено, что суправентрикулярные экстрасистолы на фоне увеличенного ЛП сердца являются предиктором ФП. В.И. Целуйко и соавт. (2011) проводили наблюдение за пациентами с пароксизмальными и персистирующими формами ФП на фоне АГ 1 степени без тяжелой сопутствующей патологии, в течение 6 месяцев. В группе рецидивов ФП достоверно регистрировались суправентрикулярные экстрасистолы у 68% пациентов, по сравнению с группой синусового ритма – 44%. Увеличение ЧСС и предсердная эктопическая активность явились независимыми факторами риска рецидива фибрилляции предсердий в данном исследовании. Таким образом, достоверными факторами риска повторных пароксизмов фибрилляции предсердий оказались: увеличение переднезаднего диаметра левого предсердия $> 4,53$ см, 24-часовое количество суправентрикулярных нарушений ритма >1012 и групповые наджелудочковые экстрасистолы > 141 [102].

По данным S. Suzuki и соавт. (2013), среди пациентов с частыми суправентрикулярными экстрасистолами (СВЭ) выявлено более 20 % лиц с бессимптомной ФП по данным Холтеровского мониторинга. Японские

ученые, после наблюдения в течении 4 лет (2004-2010 годы) за 2589 лицами без анамнеза хронических заболеваний, установили, что при наличии частых СВЭ, более 102 в день, частота новой ФП составила 37,7 человеко- лет, по сравнению с пациентами, имеющими меньшее количество экстрасистол - 2,7человеко-лет. Регрессионный анализ за период 2-х летнего наблюдения выявил, что количество экстрасистол независимый фактор риска развития новых случаев ФП [262].

Т.А. Истомина и соавт. (2007), имеют сходные данные и утверждают, что причинами рецидива фибрилляции предсердий по данным 24-часового холтеровского мониторирования, являются: общее количество одиночных наджелудочковых экстрасистол >74 за сутки, парных наджелудочковых экстрасистол >4 за сутки [40].

Фибрилляция предсердий является также наиболее распространенной аритмией и у здоровых лиц - до 14%, наряду с частой суправентрикулярной экстрасистолией. Связано это с тем, что предсердные экстрасистолы возникают в уязвимый период сердечного цикла. В немногочисленных отечественных исследованиях показано, что у лиц с нормальной моделью сердца преобладала наджелудочковая экстрасистолия – 21%. На втором месте регистрировалась ФП (18%) Происхождение суправентрикулярных аритмий может быть обусловлено нарушением регуляции сердечной деятельности, не связанной с органической патологией самого сердца. Аритмии возможны у здоровых лиц при психоэмоциональном напряжении, а также могут иметь нервно-рефлекторную природу. Очень часто причину нарушения сердечного ритма диагностировать не удается [117].

Суправентрикулярные нарушения сердечного ритма имеют большое значение в повреждении сосудов головного мозга и развитии когнитивных нарушений, как при наличии АГ, так и без неё. Особое внимание в литературе уделяется роли ФП, так как распространенность ФП увеличивается с возрастом в большей степени, чем любая другая аритмия, оказывая негативное влияние на заболеваемость и летальность, не зависимо от сопутствующей патологии [136, 155, 174]. В настоящее время, существует большая когорта пациентов с ФП без

инсульта в анамнезе, предъявляющих при осмотре когнитивные жалобы на нарушение внимания и памяти. По данным зарубежных источников, у лиц 69–75 лет с постоянной формой ФП распространенность КН была достоверно выше, чем без фибрилляции предсердий. Додементные КН были выявлены у 43% пациентов, страдающих ФП и только у 14% лиц с синусовым ритмом [246, 247, 223].

Эти нарушения были следствием микроэмболизации и гипоксического повреждения в результате гипоперфузии [202].

Развитие КН при ФП связывают с образованием ЛИ [178]. У пациентов с постоянной формой ФП распространенность ЛИ достоверно больше чем у пациентов, имеющих пароксизмальные формы. У четверти больных с ФП при отсутствии неврологического дефицита обнаруживаются на МРТ признаки церебральных инфарктов. По данным Роттердамского исследования, в котором принимали участие 6584 человека в возрасте 55–106 лет, риск развития деменции у больных с ФП составил 10,5% через 5 лет. Повышение риска развития деменции при наличии постоянной формы ФП было продемонстрировано и в других исследованиях [78, 86].

По данным L. Kilander и соавт. (1998) когнитивные нарушения были обнаружены у 43% пациентов с различными формами ФП и только у 14% лиц с синусовым ритмом, возраст больных был 64-75 лет. Обнаруженная связь ФП и когнитивной дисфункции не зависела от сопутствующей патологии. ФП была причиной 20-25% случаев сосудистой деменции впоследствии, которая усиливала тяжесть основного заболевания [128, 127, 129].

В ряде зарубежных исследований, у больных с ФП отмечались нарушения всех параметров когнитивных функций. При этом выявленные когнитивные нарушения сохраняют также статистическую значимость при учёте возраста пациента, наличия АГ или сахарного диабета [130, 190].

У пациентов с постоянной формой ФП, по мнению других ученых, наибольшие изменения были со стороны внимания и вербальной памяти, в то время как при пароксизмальной форме больше были нарушения долговременной

памяти. При ФП прежде всего страдают способность к обучению, память, внимание, тогда как оптико-пространственные и регуляторные навыки, нарушающиеся в первую очередь на фоне артериальной гипертензии остаются более сохранными. Это различие обусловлено особенностями патофизиологических механизмов повреждения вещества мозга при ФП, где доминирует субклиническая кардиогенная микроэмболизация, в отличие от пациентов с АГ, где главный механизм повреждения - перестройка артерий микроциркуляторного русла. Нарушение функции гиппокампа, по данным МРТ, при ФП также объясняет это явление [234, 266, 267]. Но надо учесть, что данные о влиянии пароксизмальных форм ФП и суправентрикулярных экстрасистол на когнитивные функции в доступной нам литературе малочисленны [77].

Можно сделать заключение, что постоянная форма ФП приводит к микроэмболизации сосудов мозга вследствие изменения системы гемостаза, их ремоделирования, снижения перфузии головного мозга с последующим развитием ишемии, как самостоятельно, так и на фоне хронического повышения АД. Во многих исследованиях показана прямая связь между АГ, ФП и риском нарушения когнитивной функции. Утверждают, что постоянная форма ФП является самостоятельным фактором повреждения КФ [13, 57, 174, 208].

Однако, наличие когнитивных нарушений при других формах ФП и суправентрикулярной экстрасистолии самостоятельно и на фоне АГ остается не изученной [178, 191, 192]. Также в доступной литературе не встретились данные о совместном влиянии АГ и СВН ритма на когнитивные функции, диагностированные тестом МоСА. Не нужно забывать, что по данным длительного суточного мониторирования ритма, бессимптомные проявления ФП были у половины исследуемых, особенно, при наличии ремоделирования сердца и частых суправентрикулярных экстрасистолах [235, 248]. Поэтому представляет интерес исследования связи частой суправентрикулярной экстрасистолии и коротких пароксизмов форм ФП с возникновением когнитивных нарушений на фоне АГ и без неё.

1.4 Современные методы оценки когнитивной функции

Диагностика состояния когнитивной функции пациента, на стадии ранних додементных нарушений, увеличивает успешность терапевтических мероприятий по профилактики прогрессирования заболевания [6, 25, 67].

Исходя из того, что нарушение когнитивной функции является синдромальным диагнозом, отправной точкой поиска когнитивных нарушений на этапе первого контакта с пациентом будут субъективные жалобы больного, желательно подтверждение ухудшения когнитивной функции близкими людьми пациента и объективная верификация когнитивных расстройств [251, 252].

Имеется много стандартных нейропсихологических тестов с количественной оценкой результатов и с установленными нормативными данными, каждый из которых оценивает, в основном, узкий сегмент нарушения когнитивной функции. Также существуют наборы стандартных тестов, которые оценивают в комплексе общее состояние когнитивной сферы. Преимуществом стандартных тестов является наличие количественной валидизированной оценки результатов [51, 55, 58, 59].

Однако, многие методики требуют применение специальных таблиц, картинок и схем, а также привлечение нейропсихологов. По мнению ведущих специалистов, большинство стандартных тестов не адаптированы к российским социально - культурным особенностям [165, 193, 197, 217, 218, 228, 229, 241, 257].

Для упрощения диагностики были разработали скрининговые нейропсихологические шкалы для широкого применения в клинической практике без обязательного привлечения узких специалистов. Считается, что они легче в применении и интерпретации, в большинстве случаев достаточны для установления диагноза, не требуют специального реквизита, имеют количественную оценку, что позволяет использовать их для динамического наблюдения за пациентом [83, 84].

Отечественные ученые в области когнитивной науки, в своих работах,

рекомендуют в качестве простых нейропсихологических тестов использовать комплекс методик, состоящих из Краткой шкалы оценки психического статуса (англ. Mini-Mental State Examination, MMSE), Батарей тестов на лобную дисфункцию, тестов Мини-Ког, рисования часов, «запоминания 5 слов» [153, 159, 169, 193, 217].

Шкала MMSE используется уже более 30 лет неврологами и психиатрами большинства стран мира и представляет собой набор из проб, оценивающих ориентировку во времени и месте, название показанных предметов, повторение фразы, слов, чтение, письмо и рисунок, счёт, понимание команды, слухо-речевую память. Она имеет недостатки в виде низкой чувствительности в отношении когнитивных нарушений лобного характера, что бывает при цереброваскулярной патологии и додементных стадиях когнитивного дефицита, а также время её выполнения занимает более 10 мин. В большинстве исследований она применяется только для исключения деменции [170, 171, 196].

Более чувствительной в отношении нарушений лобного вида когнитивных расстройств считается батарея тестов на лобную дисфункцию, предложенная французским неврологом В. Dubois в 1999 году. Но в батарее недостаточно широк спектр исследуемых функций, а также нет общепринятого подхода к интерпретации результатов. Как и в отношении шкалы MMSE, результаты этого теста следует рассматривать в комплексе с клиническими и анамнестическими данными [148].

Следующая методика Мини-Ког включает задание на память (запоминание и воспроизведение 3-х слов) и тест рисования часов. Многие зарубежные авторы считают её высокоинформативной при одновременной простоте и скорости выполнения, так она хорошо себя зарекомендовала в демографических исследованиях. Однако, данная шкала имела высокую чувствительность 99%, специфичность — 93% к выявлению тяжелых когнитивных нарушений и имела высокую положительную корреляцию с тестом MMSE [217].

По мнению современных зарубежных ученых полезность теста Мини-Ког для обнаружения ранних КН при первичном контакте с пациентом была очень

скромной. Полученные данные выступают против использования Мини-Ког для обнаружения КН в популяции, где низка вероятность деменции. Недостаток методики ещё и в том, что результаты теста оцениваются качественным образом: есть нарушения - нет нарушений. Методика не предусматривает балльной оценки, равно как и градации КН по степени выраженности [153, 263].

Широко используемый тест рисования часов высокочувствителен только к грубым нарушениям когнитивной функции. В исследованиях, которые включали пациентов с додементными КН была низкая чувствительность и специфичность переменных. Но эта методика достаточно проста и некоторыми авторами рекомендована в комплексе методик, более чувствительных к таким нарушениям [193].

С конца 80-х годов прошлого века применялся метод двойного тестирования на память, разработанный американскими нейропсихологами Гробером и Бушке, который и сегодня в упрощённой модификации B.Dubois, 2002 (тест "5 слов") используется европейскими клиницистами. Суть метода заключается в контролируемом запоминании и применение методики семантического кодирования. К сожалению, тест "5 слов" B.Dubois (2002) трудоемкий и в одиночном использовании обладает низкой чувствительностью для выявления лёгких и умеренных, додементных, когнитивных нарушений [170].

Итак, широко используемые в настоящее время скрининговые нейропсихологические шкалы позволяют с высокой степенью надёжности диагностировать тяжёлые когнитивные нарушения и обладают существенно меньшей чувствительностью, для диагностики додементных когнитивных нарушений [6]. Установлено, что при ранних когнитивных нарушениях чаще всего страдает нейродинамическая составляющая когнитивной деятельности, поэтому целесообразно использовать тесты, чувствительные к когнитивным нарушениям нейродинамического характера [242].

Также, для большей точности диагностики, рекомендовано использовать тестирование, при котором учитываются показатели многих когнитивных

функций пациента. Так как, по данным некоторых современных исследований, многофункциональное КН чаще приводит к прогрессированию процесса [250].

Некоторые ученые считают, что количество нарушенных когнитивных функций не влияет на прогрессирование заболевания [205, 206, 207].

Доказано, что, при ГБ, у пожилых более выражена связь прогрессирования КН с поражением функций, не связанных с нарушением памяти [223, 243].

Подведем итог: АГ и суправентрикулярные нарушения ритма сердца самостоятельно и в сочетании вызывают поражение головного мозга диффузного характера, что клинически выражается ухудшением когнитивных функций. Рост сердечно-сосудистых заболеваний в последнее десятилетие, естественно, приводит к увеличению распространенности КН и, в некоторых случаях, к их быстрому прогрессированию [118, 126, 143]. Существует огромное разнообразие методов исследования когнитивной функции - 273 теста, исследующих память, 220 тестов, исследующих внимание и 219 тестов, исследующих управляющие функции и наличие большого количества тестов, перекрывающих друг друга по своим диагностическим способностям. Но по-прежнему, нет единого мнения экспертов по использованию методик, определяющих КН на ранней стадии. Большинство имеющихся исследований, посвященных влиянию сердечно-сосудистой патологии на когнитивные функции, проводилось на пожилых пациентах [264, 233, 255]. Аналогичные данные, касающиеся пациентов трудоспособного возраста фрагментарны и требуют дальнейшего изучения [80, 77, 237].

В проанализированной нами доступной литературе, исследования по разработке валидизированных, быстрых и простых в исполнении методик, определяющих начальные признаки КН, малочисленны и не представлены для пациентов трудоспособного возраста с ГБ и нарушениями ритма сердца.

Практическая значимость применения простейших методов диагностики, чувствительных к додементным когнитивным расстройствам в трудоспособном возрасте, заключается в привлечении внимания врачей к пациентам на ранних этапах развития ГБ, сопровождающейся суправентрикулярными аритмиями

сердца, с целью оптимизации тактики ведения таких пациентов и предотвращения или замедления наступления инвалидизирующих осложнений. Именно этому вопросу посвящено наше исследование.

ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

В работе использованы данные клинических наблюдений 120 пациентов, мужчин и женщин, проходивших лечение и/или обследование на базе поликлинического отделения ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер», НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Самара» Открытого акционерного общества «Российские железные дороги» в период с 2010 по 2012 годы. Исследование было поперечным, нерандомизированным.

Критериями включения пациентов в исследование были:

1. Установленный диагноз ГБ II стадии, 1 степени повышения артериального давления (АД), риск 3, в соответствии с критериями Российских рекомендаций по диагностике и лечению артериальной гипертензии 2010 года [176]. II стадия заболевания выставлена на основании наличия ГЛЖ по данным ЭХО-КГ, риск 3 обусловлен наличием поражения органов-мишеней.

2. Подписанное информационное согласие на участие в исследовании.

3. Наличие у пациентов одного или нескольких патологических (Макаров Л.М.2003) [104] суправентрикулярных нарушений ритма в виде:

- одиночных предсердных экстрасистол с частотой более 30 в час;
- парных предсердных экстрасистол не менее 30 в час;
- групповых предсердных экстрасистол с частотой 100 уд. в мин. и более (менее 5 комплексов в эпизоде);
- пароксизмальной предсердной тахикардии, состоящей из 5 и более комплексов QRS с частотой 110 уд. в мин. и более, продолжительностью не менее 30 сек.
- пароксизмальной или персистирующей фибрилляции предсердий 1-2 раза и менее в месяц, длящейся не менее 30 сек. и не более 2 суток, диагностированной на основании электрокардиографического

исследования и/или холтеровского мониторирования, субъективно удовлетворительно переносимой, при отсутствии выраженных гемодинамических нарушений во время пароксизмов и протекторной антиаритмической терапии.

4.Возраст 43-62 года.

5.Пациенты, лечащиеся нерегулярно, не достигающие целевых уровней АД.

6.Наличие среднего или высшего образования.

7.Отсутствие критериев исключения.

Критерии исключения

1.Сопутствующая патология, способствующая развитию аритмий сердца - ИБС в анамнезе, клапанная патология сердца, заболевания щитовидной железы, кардиомиопатии, хроническая сердечная недостаточность, синдромом слабости синусового узла, дополнительные пучки проведения.

2.Почечная и печеночная недостаточности. Желчнокаменная болезнь. ХОБЛ.

3.Болезни, способствующие развитию когнитивного дефицита - злоупотребление алкоголем (ежедневное употребление более 30 мл крепкого алкоголя в течение 3 месяцев), табакокурение, наркомания, патология центральной нервной системы (онкологические, метаболические, инфекционные, психические и др. заболевания, травмы головного мозга, депрессия, эпилепсия, деменция, транзиторная ишемическая атака, нарушение мозгового кровообращения) ожирение, сахарный диабет, атеросклеротические стенозы сонных артерий.

4.Возраст более 62 года и менее 43 года.

5.Полные блокады ножек пучка Гиса.

6.Тромбоэмболические эпизоды различной локализации в анамнезе.

7.Прием препаратов, влияющих на когнитивную функцию.

8. Желудочковые нарушения ритма сердца.

9.Вторичный характер артериальной гипертензии.

1.Аритмии, требующие применения антиаритмических препаратов.

11.Проведенное либо планирующееся хирургическое лечение ФП.

12. Регулярное лечение с контролем АД на уровне целевых цифр.

Средний возраст пациентов, вошедших в исследование – $52,86 \pm 0,45$ года. Среди них было 67 мужчин, что составило - 55,8%, и 53 женщины - 44,2%. 60 человек имели клинически установленный диагноз гипертонической болезни (ГБ) II стадии с уровнем артериального давления 1 степени, риск 3. Диагноз был верифицирован на основании диагностических стандартов, рекомендованных ВНОК(2010г.) и ЕОАГ/ЕОК(2013г.), степень АГ определяли согласно тем же документам – 1 степень: САД – 140-159 и/или ДАД 90-99 мм. рт. ст.

На основании жалоб, анамнеза, осмотра, данных электрокардиографии и суточного Холтеровского мониторирования ЭКГ, СМАД, ЭХО-КГ были выделены следующие группы.

Первую группу составили пациенты с АГ без нарушения ритма ($n = 30$), средний возраст $53,67 \pm 0,79$ лет;

Вторую группу – пациенты с АГ, осложненной суправентрикулярными нарушениями (СВН) ритма сердца ($n = 30$), средний возраст $54,17 \pm 0,97$ лет;

Третью группу – группу сравнения составили 28 человек с СВН ритма сердца без артериальной гипертонии, средний возраст $52,71 \pm 0,94$ лет;

Четвертую группу – контрольную – практически здоровые мужчины и женщины без АГ и нарушения ритма сердца ($n = 32$), средний возраст $51,00 \pm 0,82$ лет;

В нашем исследовании, пациентам первой и второй групп ранее было назначено лечение, предусмотренное стандартами современных рекомендаций. У исследуемых пациентов продолжительность ГБ составила - $6,5 \pm 0,29$ лет, аритмии сердца - $3,5 \pm 0,29$ года.

К наиболее часто встречающимся сопутствующим заболеваниям относились хронический гастрит – у 24,2% больных, мочекислый диатез – у 23,3% и хронический панкреатит – у 15,0% пациентов. Все имеющиеся сопутствующие заболевания не влияли на состояние когнитивной сферы и в момент исследования были вне обострения.

Таблица 1. Характеристика исследуемых групп пациентов

	I группа n=30	II группа n=30	III группа n=28	IV группа n=32
Возраст, лет	53,67±0,79	54,17±0,97	52,71±0,94	51,00±0,82
Женщин	14 (46,7%)	16 (53,3%)	10 (35,7%)	13 (40,6%)
Мужчин	16 (53,3%)	14 (46,7%)	18 (64,3%)	19 (59,4%)
ИМТ, кг/м ²	27,75±0,37	27,11±0,53	26,55±0,52	26,10±0,56
Длительность АГ, лет	6,50±0,29	6,53±0,38	-	-
Длительность аритмии, лет	-	3,77±0,26	3,82±0,27	-
Б-блокаторы, %	100	100	-	-
ИАПФ, %	13,3	20,0	-	-
Сартаны, %	86,7	80,0	-	-
ЛПНП, ммоль\л	3,04±0,17	3,53±0,15	3,34±0,12	3,11±0,11
ЛПВП, ммоль\л	1,22±0,03	1,23±0,04	1,28±0,04	1,20±0,02
Холестерин, ммоль\л	4,61±0,17	5,33±0,17	4,99±0,15	4,63±0,17
Креатинин, мкмоль\л	83,83±2,08	90,67±2,55	87,29±2,69	88,78±2,21
ФВ, %	65,37±0,99	65,45±1,08	65,43±1,17	66,19±0,75
МНО, ед	1,18±0,18	1,20±0,25	1,37±0,33	1,4±0,35

У всех пациентов имелась избыточная масса тела. Группы достоверно не отличались и были сопоставимы по представленным показателям (Таблица 1).



Рис. 1. Дизайн исследования

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Анализ воздействия артериальной гипертензии на когнитивную функцию у больных с ГБ II стадии, 1 степени повышения АД, риск 3

Ранняя диагностика социально - значимых неинфекционных заболеваний, одна из важных задач профилактики сердечно - сосудистого континуума. Актуальность проблемы в сфере когнитивной науки для современного здравоохранения не вызывает сомнений. В связи с этим, важно вовремя установить начальные, додементные, проявления когнитивной дисфункции. Что позволит определить правильную тактику профилактики прогрессирования процесса у пациентов высокого риска развития деменции [188, 196, 198, 254, 264].

В своём исследовании, мы предположили, что пациенты трудоспособного возраста страдающие ГБ, которые не лечатся или лечатся не эффективно, то есть не достигают целевых уровней АД, могут иметь изменения в когнитивной сфере, даже при небольшом стаже АГ.

Для решения первой задачи исследования нами проведено изучение жалоб, со стороны когнитивной сферы, данных опросника самооценки памяти McNair & Kahn, Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA тест), фонетической и семантической речевой активности у пациентов первой группы, которую составили лица с ГБ без нарушения ритма (n=30), в сравнении с контрольной, четвертой группой – практически здоровых мужчин и женщин, без АГ и нарушения ритма сердца (n=32). Определяли средние показатели по группам, ошибку репрезентативности (m) и статистическую значимость отличий показателей в группах исследования (p). Антропометрические, клинические, лабораторные и показатели инструментальных данных были проверены на нормальность распределения по критерию Шапиро - Уилка и равенство дисперсий во всех группах сравнения и контроля. С учётом нормального распределения большинства переменных и наличие в исследовании четырех

групп, с целью сравнения групповых средних, в целом, был использован однофакторный дисперсионный анализ. Парные сравнения групп производили по критерию Даннета. Отдельные показатели с отличным от нормального законом распределения переменных сравнивали с помощью непараметрического дисперсионного анализа Краскела – Уоллиса. Полученные данные пациентов 1 и 4 групп представлены в таблице 2.

Таблица 2. Характеристика исследуемых групп пациентов

	1 группа (n=30) пациенты с АГ	4 группа (n=32) контрольная	P
САД, мм рт. ст	144,23±2,23	115,34±1,49	0,001
ДАД, мм рт. ст	85,97±1,23	72,59±1,22	0,001
Длительность АГ, лет	6,50±0,29	0	0,001
ТИМ справа, мм	1,06±0,05	0,76±0,02	0,001
ТИМ слева, мм	1,07±0,05	0,79±0,02	0,001
ЛП, см	3,76±0,07	3,37±0,08	0,001
ИММЛЖ, гр/м2	140,87±3,38	85,08±2,67	0,001
ИБ САД	39,10±2,89	1,25±0,41	0,001
ИБ ДАД	36,83±4,47	0,91±0,40	0,001
СИ САД	6,47±1,41	12,84±0,78	0,001
СИ ДАД	8,87±1,66	14,38±0,86	0,001
САД днем СМАД	139,67±3,22	112,19±1,34	0,001
САД ночью СМАД	119,60±2,27	100,28±1,28	0,001
ДАД днем СМАД	84,47±2,48	66,31±1,34	0,001
ДАД ночью СМАД	79,80±2,60	61,81±1,03	0,001

Примечание - $p < 0,05$ - значимые отличия

По результатам обследования видно, что пациенты первой группы не имели достоверных отличий по базовым показателям - возрасту, полу, ИМТ, показателям липидного спектра, креатинина и ФВ от контрольной группы и были однородны и сопоставимы. Таким способом исключалось влияние сопутствующей патологии, способной самостоятельно привести к нарушению

когнитивных функций. Тем самым обеспечивая достоверную диагностику состояния когнитивной сферы у пациентов с ГБ II стадии, 1 степени повышения АД, риск 3. Показатели же САД, ДАД офисные, стаж гипертензии, ИММЛЖ, размер ЛП, показатели СМАД имели достоверные отличия от пациентов группы контроля, так как пациенты первой группы страдали ГБ. Как видно из таблицы, средние 1 группы имели недостаточное ночное снижение и САД, и ДАД, то есть относились к категории «non-dipper».

Наиболее точное представление о наличии нарушений познавательных функций складывается при сопоставлении жалоб больного, информации, полученной от близких родственников пациента и результатов нейропсихологического тестирования. В данной работе рассматриваются когнитивные нарушения додементного характера, то есть, легкие и умеренные по классификации отечественных учёных или *mild cognitive impairment (MCI)*, по классификации зарубежных специалистов. Такие нарушения предполагают наличие незначительных по выраженности симптомов, обычно, не приводящих к каким-либо функциональным ограничениям и, часто, не заметные окружающим, поэтому, в настоящем исследовании, мнение лиц ближайшего круга общения не учитывалось.

В нашей работе, при тщательном сборе анамнеза, наиболее частыми субъективными жалобами у пациентов с АГ, выявленными при активном расспросе, были жалобы на диффузные головные боли, которые возникали при длительной или интенсивной умственной работе (36,7%), снижение умственной работоспособности (36,7%), нарушение памяти (33,3%), снижение интереса к окружающему (26,7%), головокружение, шаткость при ходьбе (26,7%).

В таблице 3 показаны результаты попарных сравнений относительных показателей, с помощью метода хи-квадрат Пирсона с поправкой Йейтса, позволяющего оценить статистическую значимость различий двух или нескольких относительных показателей, сравнив получившееся значение с критическим. Все предъявляемые жалобы не имели достоверного отличия от жалоб пациентов контрольной группы.

Таблица 3. Характеристика жалоб пациентов

Жалобы	1 группа (n=30)		4 группа (n=32)		Межгрупповые отличия, p
	Абс.	%	Абс.	%	
Головные боли при умственной работе	11	36,7	5	15,6	0,109
Головокружение	8	26,7	3	9,4	0,148
Снижение интереса к окружающему	8	26,7	2	6,3	0,066
Нарушение памяти	10	33,3	6	18,8	0,307
Снижение умственной работоспособности	11	36,7	14	43,8	0,757

Примечание - $p < 0,05$ - значимые отличия

Далее, помимо жалоб пациентов со стороны когнитивной сферы, нами был проведен анализ опросника самооценки памяти McNair & Kahn, который показывает субъективное восприятие состояния памяти самим пациентом. Тест был разработан для более глубокого анализа памяти, нежели предъявляемые жалобы пациентов. Основываясь на шкале McNair & Kahn, участники отметили, как часто они проявляли забывчивость в повседневных ситуациях, выбирая никогда (0), редко (1), иногда (2), часто (3) или всегда (4). Результаты опросника выражались в баллах, в диапазоне от 0 до 96, где при сумме равной или более 43 баллов предполагалось наличие когнитивных нарушений (Приложение №2) [210].

Для получения корректных результатов, учитывая наличие в исследовании четырех групп, среди параметрических критериев Стьюдента для множественных сравнений использовали критерий Даннета. Исходя из этого, средние величины опросника самооценки памяти у пациентов с ГБ, с большой достоверностью ($p > 0,001$) отличались от группы контроля $45,83 \pm 1,01$ и $29,59 \pm 1,68$ соответственно, что показывает повышенную забывчивость у пациентов с ГБ, которую не выявил анализ жалоб пациентов.

С целью проверки нашей гипотезы о возможном снижении когнитивных функций у пациентов с АГ, леченых не эффективно, для объективизации когнитивных нарушений (КН), был использован валидизированный тест, выявляющий патологию когнитивной сферы на ранних, додементных этапах болезни. Когда ещё пациент сохраняет самостоятельность в обычных жизненных ситуациях, справляется со своими семейными обязанностями и профессиональной деятельностью, лишь иногда испытывая трудности в необычных для больного обстоятельствах. Так как когнитивные нарушения могут затрагивать одну или несколько сфер: память, внимание, мышление, речь, зрительно-пространственную ориентировку и проявляться изменением регуляторных функций, тест, использованный в нашем исследовании, был комплексный.

Речь идет о Монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCA тест), рекомендованной большинством зарубежных экспертов в области когнитивной науки для определения додементных КН или *mild cognitive impairment*, по терминологии иностранных авторов [58]. Она имеет высокую чувствительность и специфичность к додементным КН, 87% и 90 % соответственно. В дополнение, для более точной оценки речевой памяти, были использованы методики направленные на определение семантической и фонетической речевой активности. В таблице приведены средние и их ошибки ($M \pm m$). Сравнение средних в группах выполняли с помощью однофакторного дисперсионного анализа. Попарные сравнения производили по критерию Даннета. При распределении показателей, отличном от нормального, группы сравнивались с помощью непараметрического дисперсионного анализа и последующим проведением попарных тестов по критерию Манна - Уитни - Вилкоксона с поправкой Бонферрони. Полученные данные представлены в таблице 4.

Таблица 4. Показатели когнитивных функций пациентов с артериальной гипертензией по сравнению с группой контроля

Показатели	1 группа (n = 30)	4 группа (n=32)	P
МоСА, общий балл	26,03±0,37	29,09±0,18	0,001
МоСА, время	7,58±0,12	5,69±0,17	0,001
Внимание	5,03±0,19	5,91±0,07	0,001
Счет, прямой и обратный	1,60±0,09	1,97±0,03	0,002
Хлопок на А	0,67±0,09	1,00±0,00	0,002
Вычитание по 7	2,77±0,09	2,94±0,04	0,625
Память	7,23±0,12	7,59±0,11	0,178
5 слов	4,23±0,12	4,59±0,11	0,154
Узнавание Животных	3,00±0,00	3±0,00	1,000
Зрительно-пространственные навыки	2,70±0,17	3,84±1,49	0,001
Куб	0,90±0,06	0,94±0,04	1,000
Часы	2,07±0,14	2,88±0,06	0,001
Регуляторные навыки	3,27±0,12	3,81±0,05	0,001
Беглость речи	0,43±0,09	0,94±0,04	0,001
Абстракция	2,00±0,00	2,00±0,00	1,000
Альтернирующий путь	0,83±0,07	0,88±0,06	1,000
Ориентация	6,00±0,00	5,96±0,17	1,000
Повторение фразы	1,50±0,09	1,97±0,03	0,001
Литеральные ассоциации	11,73±0,27	13,97±0,29	0,001
Категориальные ассоциации	20,77±0,42	20,69±0,53	1,000

Примечание - $p < 0,05$ - значимые отличия

По результатам сравнения полученных средних в группе пациентов с АГ отмечены низкие результаты по большинству используемых

нейропсихологических показателей, по сравнению с группой контроля. АГ достоверно снижала общий балл МоСА теста - $26,03 \pm 0,37$ ($p=0,001$) и увеличивала время его проведения - $7,58 \pm 0,12$ ($p=0,001$) по сравнению с группой контроля - $28,09 \pm 0,18$ и $5,69 \pm 0,17$ соответственно. В первой группе 43% пациентов имели общий балл МоСА теста менее 26 баллов, тем не менее, среднее общего балла не было менее 26 баллов. А также достоверно ($p>0,05$) были снижены показатели внимания, за счёт субтеста называния прямого и обратного числового ряда ($p=0,002$) и субтеста на бдительность ($p=0,002$); регуляторных навыков, за счёт субтеста беглости речи (литеральных ассоциаций); зрительно-конструктивных навыков, за счёт субтеста рисования часов; повторение фразы.

Разница между средними показателями категориальных ассоциаций ($p=1,000$), памяти ($p=0,178$), ориентации ($p=1,000$) в 1 и 4 группах была статистически незначима.

Однако, методом попарных сравнений удалось выявить, что в 1 группе в субтесте на запоминание 5 слов, пациенты воспроизводили от одного до четырёх слов без достоверной разницы с группой контроля. Все 5 слов в 4 группе, называли 66% пациентов и только 37% в 1 группе. Только при назывании всех 5 слов появилось статистически значимое отличие долей 1 группы от 4 ($p=0,043$).

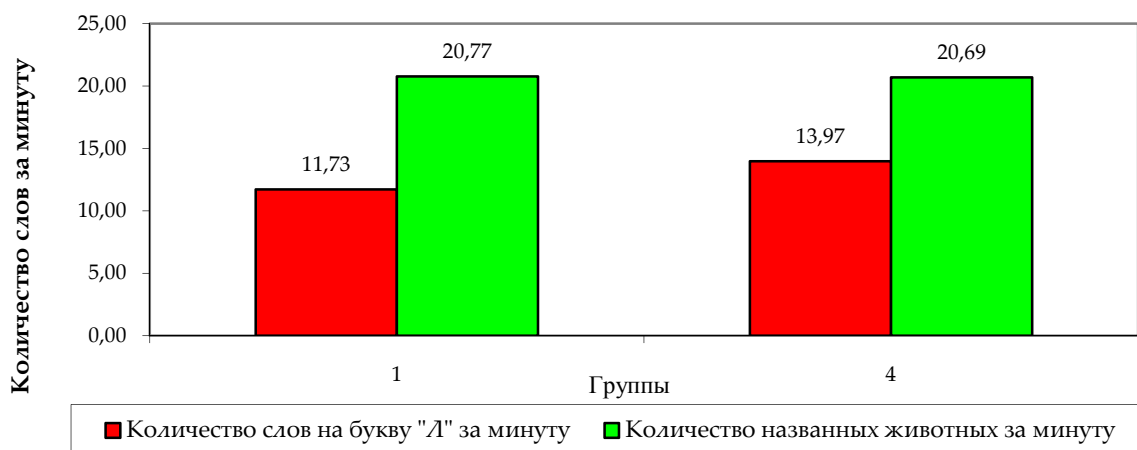


Рис. 2. Показатели фонетической и семантической речевой активности у пациентов с артериальной гипертонией

В ходе нашего исследования, появилась гипотеза, что показатель времени

выполнения теста может быть информационным, то есть, может влиять на конечный результат – количество набранных баллов. Для проверки этой гипотезы мы предложили новый показатель теста МоСА - индекс времени выполнения теста, вычисляемый путём деления результата МоСА в баллах на время выполнения теста в мин, умноженный на 60 минут.

Таблица 5. Показатели когнитивных функций пациентов с артериальной гипертонией, нормированные на время

Показатели	1 группа(n = 30), пациенты с АГ	4группа (n=32) контрольная	P
МоСА, общий балл	207,19±3,99	316,85±11,15	0,001
Внимание	39,98±1,59	64,20±2,26	0,001
Счет, прямой и обратный	12,62±0,69	21,36±0,77	0,001
Хлопок на букву А	5,32±0,71	10,89±0,37	0,001
Вычитание по 7	11,90±0,73	21,41±0,80	0,001*
Память	57,65±1,31	82,88±3,27	0,001*
5 слов	33,74±1,09	50,21±2,26	0,001*
Узнавание животных	6,90±0,12	6,21±0,18	1,000
Зрительно-пространственные навыки	21,52±1,35	41,88±1,63	0,001
Куб	7,17±0,46	10,18±0,59	0,001*
Часы	16,50±1,17	41,48±1,37	0,001
Регуляторные навыки	26,00±0,99	41,36±1,52	0,001
Беглость речи	3,41±0,73	10,17±0,60	0,001
Абстракция	15,94±0,25	21,78±0,18	0,001*
Альтернирующий путь	6,65±0,57	9,40±0,73	0,001*
Ориентация	47,47±0,01	63,26±0,08	1,000
Повторение фразы	11,90±0,73	21,41±0,08	0,001

Примечание - * $p < 0,05$ - значимые отличия.

При нормировании показателей МоСА теста на время в 1 и 4 группах появилось дополнительное значимое различие средних ($p=0,001$) по общему

тесту на память и его субтесту – воспроизведение 5 слов, не выявляемое исходным тестированием ($p=0,178$).

Средние величины жалоб и опросника самооценки памяти со средними результатами когнитивного тестирования у пациентов с АГ значимо не коррелировали, вероятно, из-за особенностей отбора пациентов и формирования однородных групп по максимально возможным показателям без разброса исходных данных.

Методом Манна-Уитни-Вилкоксона, который позволил сравнить средние значения показателя жалобы на снижение памяти в двух значимых подгруппах 1 группы, удалось обнаружить, что все имеющиеся жалобы пациентов не влияли на когнитивные функции ($p>0,05$), но при наличии жалобы на снижение памяти, выявленной при активном расспросе пациентов с АГ, время выполнения теста у них было достоверно больше ($p=0,006$), а также значимо ($p<0,05$) были снижены средние показатели субтестов создание альтернирующего пути, срисовывание куба, беглости речи - названия максимального количества слов на букву Л, как проявления нарушения регуляторных навыков в 1 группе по сравнению с группой контроля.

Таблица 6. Показатели когнитивных функций пациентов с артериальной гипертонией при наличии жалобы на снижение памяти.

Показатели	Жалобы на снижение памяти		Р
	нет	есть	
МоСА, время	7,37±0,13	8,00±0,18	0,006
Создание альтернирующего пути, показатель нормирован на время	6,96±0,69	6,04±1,02	0,045
Куб, показатель нормирован на время	7,38±0,58	6,74±0,76	0,018
Слова на букву Л, показатель нормирован на время	16,37±0,30	15,07±0,32	0,006

Примечание - $p<0,05$ - значимые отличия

Таблица 7. Показатели когнитивных функций пациентов группы контроля при наличии жалобы на снижение памяти.

Показатели	Жалобы на снижение памяти		Р
	нет	есть	
МоСА, время	5,62±0,21	5,97±0,19	0,809
Создание альтернирующего пути, показатель нормирован на время	9,24±0,89	10,11±0,36	0,578
Куб, показатель нормирован на время	10,20±0,73	10,11±0,36	0,961
Слова на букву Л, показатель нормирован на время	11,07±0,45	10,11±0,36	0,809

Примечание - $p < 0,05$ - значимые отличия

То есть, в нашем исследовании, при определении состояния когнитивной сферы у пациентов с ГБ, описанные жалобы, собранные при активном расспросе, не имели прогностического значения, но при наличии жалобы на снижение памяти у пациентов с ГБ было целесообразно проводить нейропсихологическое обследование.

Таким образом, проведенное нейропсихологическое тестирование показало, что пациентам с ГБ трудно было сосредоточиться на выполнении тестов в силу нарушения показателей внимания, регуляторного звена, снижения фонетической речевой активности, зрительно-пространственных навыков, что увеличивало время проведения МоСА теста. Память страдала умеренно и нарушения её определяли только при индексировании показателей на время.

3.2. Анализ воздействия суправентрикулярных аритмий сердца на когнитивную функцию у больных с ГБ II стадии, 1 степени повышения АД, риск 3.

Для выполнения второй задачи настоящего исследования проводили сравнение средних показателей 2 группы, в которую вошли 30 пациентов с АГ, имеющие суправентрикулярные нарушения ритма (СВН ритма) с 1 основной группой, которую составили лица с АГ, без нарушения ритма (n=30) и с 3 основной группой – практически здоровых мужчин и женщин, без АГ с суправентрикулярными нарушениями ритма сердца (n=32). Характеристика групп больных представлена в таблице 8.

Таблица 8. Характеристика исследуемых групп пациентов

	1 группа (n=30) пациенты с АГ	2 группа (n=30), пациенты с АГ и нарушением ритма	3 группа (n=32), пациенты с нарушением ритма без АГ
Возраст, лет	53,67±0,79	54,17±0,97	52,71±0,94
ИМТ, кг\м ²	27,75±0,37	27,11±0,53	26,55±0,52
Женщин, абс числа, %	14(46,7)	16(53,3)	10(35,7)
Мужчин, абс числа, %	16(53,3)	14(46,7)	18(64,3)
САД, мм рт. ст	144,23±2,23	148,17±2,23#	117,68±1,21#
ДАД, мм рт. ст	85,97±1,23	89,13±1,31#	74,46±1,11#
Длительность АГ, лет	6,50±0,29	6,53±0,38	0
Длительность аритмии, лет	0	3,77±0,26	3,82±0,27
ЛПНП, ммоль\л	3,04±0,17	3,53±0,15	3,34±0,12
ЛПВП, ммоль\л	1,22±0,03	1,23±0,04	1,28±0,04
Холестерин, ммоль\л	4,61±0,17	5,33±0,17*	4,99±0,15

Продолжение таблицы 8

	1 группа (n=30) пациенты с АГ	2 группа (n=30), пациенты с АГ и нарушением ритма	3 группа (n=32), пациенты с нарушением ритма без АГ
Креатинин, мкмоль\л	83,83±2,08	90,67±2,55	87,29±2,69
МНО	1,18±0,18	1,2±0,25	1,3±0,33
ТИМ справа, мм	1,06±0,05	1,00±0,04	0,86±0,03
ТИМ слева, мм	1,07±0,05	1,01±0,05	0,88±0,03
ЛП, см	3,76±0,07	3,93±0,07#	3,58±0,08
ФВ,%	65,37±0,99	65,45±1,08	65,43±1,17
ИММЛЖ, гр/м2	140,87±3,38	147,74±4,02#	93,30±2,67
ИБ САД,%	39,10±2,89	50,50±4,01#	2,18±0,85
ИБ ДАД,%	36,83±4,47	52,37±5,01#	0,96±0,40
ПАД ср, мм. рт.ст	49,27±1,59	50,93±1,29#	42,07±0,69
СИ САД,%	6,47±1,41	5,87±1,27#	11,50±0,65
СИ ДАД,%	8,87±1,66	10,30±1,34#	14,18±0,82

Примечания: * – статистически значимые различия ($p<0,05$) между 2 и 1 группами больных. # – статистически значимые различия ($p<0,05$) между 2 и 3 группами пациентов.

Сравнительный анализ средних трёх групп показал, что больные с АГ и суправентрикулярными нарушениями ритма – 2 основная группа, имели достоверно худшие показатели СМАД, большие значения средних показателей ИММЛЖ, размера ЛП, офисного АД, как САД, так и ДАД по сравнению с 3 основной группой, в которой были суправентрикулярные нарушения ритма, но отсутствовала АГ. С 1 же группой по этим показателям достоверных отличий не было. И в 1, и во 2 группе ИВ САД превышал 25%. Соответственно, нагрузка давлением в течение суток была повышена в обеих группах (O'Brien E. et al., 2003). У пациентов 1 и 2 групп наблюдалась недостаточная степень ночного

снижения АД - $<10\%$ («non-dipper»), особенно это проявлялось по среднему значению показателя САД. У пациентов 3 группы была оптимальная степень ночного снижения АД «dipper» - $10\% < \text{CHC} < 20\%$. Несмотря на то, что среднее значение показателя холестерина во 2 группе было достоверно выше, чем в группах 1 и 3, средние значения ЛПНП и ТИМ с обеих сторон не имели достоверных отличий между собой, поэтому, можно говорить, что все три группы были сопоставимы по показателям липидного спектра и ультразвуковым признакам утолщения стенки артерий. А также по представленным в таблице 8 показателям; 1 и 2 группы были сопоставимы по имеющейся терапии, длительности АГ и длительности аритмии.

Во второй группе ФП по ЭКГ обнаруживалась у 22 пациентов (73,3%), в третьей у 12 (42,9%). По Холтеровскому мониторингу ФП обнаруживалась во второй группе у 13 пациентов (43,3%), в третьей у 22 (78,6%).

Более частое обнаружение ФП по ЭКГ у пациентов с АГ (второй группы) вероятно связано с её провоцирующим действием. В общем, во 2 группе ($n=30$) ФП или по ЭКГ, или по Холтеровскому мониторингу определяется у 29 пациентов, в 3 группе ($n=28$) у всех 28 человек, что было достоверно сопоставимо.

Сравнивали показатели суправентрикулярной экстрасистолии по группам, статистическая значимость отличий определялась с помощью критерия Манна-Уитни-Вилкоксона с поправкой Бонферрони на множественные сравнения.

Таблица 9. Показатели суправентрикулярной экстрасистолии по группам

	1 гр ($n=30$)	2 гр ($n=30$)	3 гр ($n=28$)	p1-2	p1-3	p2-3
Одиночные СВЭ	$13,5 \pm 4,3$	$700,6 \pm 174,4$	$1294,7 \pm 391,1$	$<0,001$	0,010	1,000
Групповые СВЭ	$0,3 \pm 0,1$	$16,5 \pm 15,2$	$6,6 \pm 3,8$	$<0,05$	0,016	0,592
Парные СВЭ	$6,2 \pm 5,8$	$19,2 \pm 17,9$	$7,9 \pm 3,6$	1,000	1,000	1,000

Примечание - $p < 0,05$ - значимые отличия

Установлено, что 2 группа по имеющимся одиночным, групповым и парным суправентрикулярным экстрасистолам достоверных отличий с 3 группой не обнаружила, поэтому группы по данному показателю тоже были сопоставимы.

Выявленные при активном расспросе субъективные жалобы пациентов достоверного отличия по группам не имели ($p > 0,05$).

Таблица 10. Характеристика жалоб пациентов

Жалобы	1 группа (n = 30)		2 группа (n=30)		3 группа (n=32)		P
	Абс	%	Абс.	%	Абс.	%	
Головные боли при умственной работе	11	36,7	14	46,7	7	25	0,480
Головокружение	8	26,7	10	33,3	4	14,3	0,081
Снижение интереса к окружающему	8	26,7	8	26,7	4	14,3	0,102
Нарушение памяти	10	33,3	12	40,0	5	17,9	0,145
Снижение умственной работоспособности	11	36,7	14	46,7	8	28,6	0,496

Примечание - $p < 0,05$ - значимые отличия

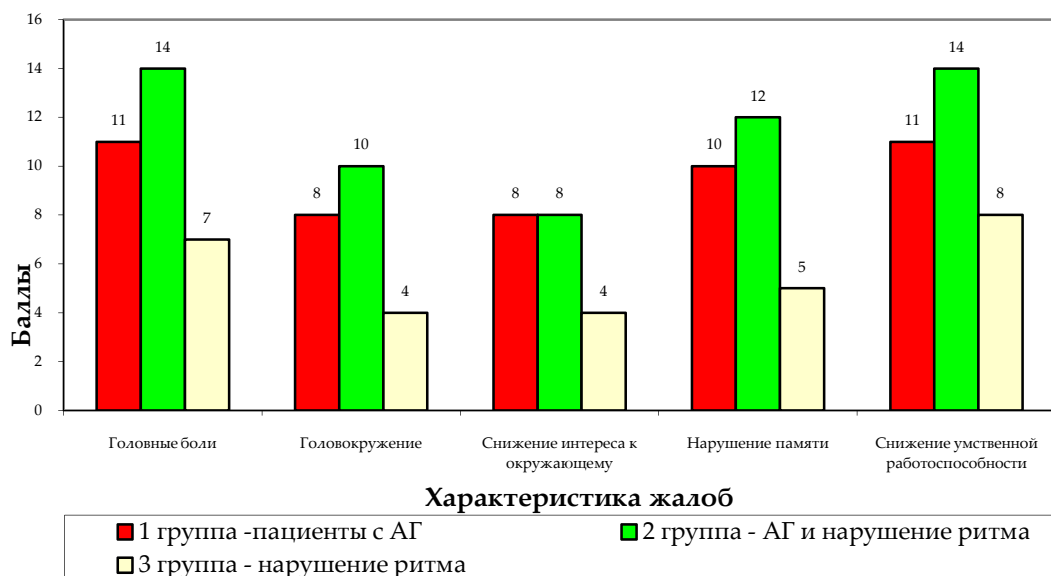


Рис. 3.2.1. Характеристика жалоб пациентов

Далее, нами был проведен анализ опросника самооценки памяти McNair & Kahn, который показывает субъективное восприятие состояния памяти самим пациентом. Для получения корректных результатов, учитывая наличие в исследовании четырех групп, среди параметрических критериев Стьюдента для множественных сравнений использовали критерий Даннета. Исходя из этого, средние величины опросника самооценки памяти у пациентов 2 группы, с большой достоверностью ($p > 0,001$) отличались от 3 группы $46,03 \pm 0,95$ и $30,89 \pm 2,06$ соответственно, что показывает повышенную забывчивость у пациентов с ГБ и СВН ритма сердца по сравнению с группой пациентов, имеющих только СВН ритма. В 1 и 2 группах пациентов, имеющих АГ, достоверной разницы средних показателей самоопросника памяти не было.

Таблица 11. Средний показатель самоопросника памяти пациентов

	1 группа (n=30)	2 группа (n=30)	3 группа (n=32)
Показатель самоопросника памяти, балл	$45,83 \pm 1,01$	$46,03 \pm 0,95\#$	$30,89 \pm 2,06$

Примечание - # – статистически значимые различия ($p < 0,05$) между 2 и 3 группами

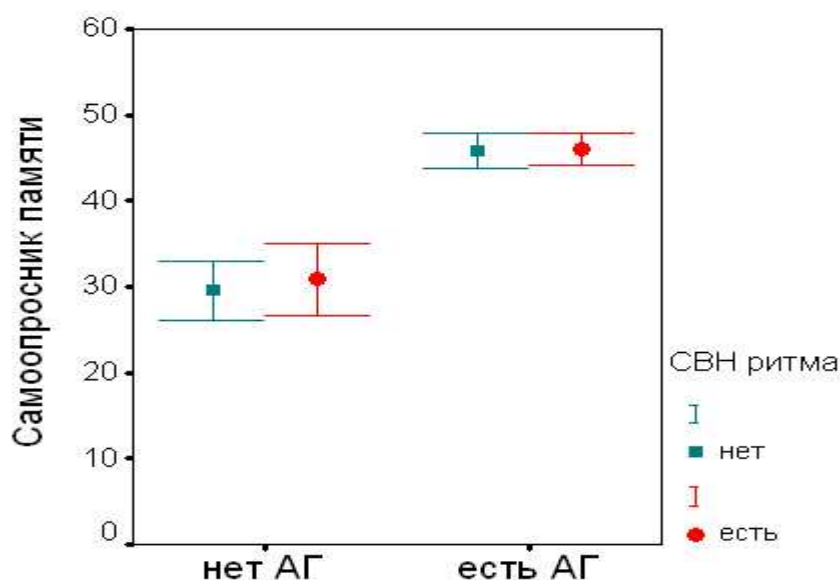


Рис. 3.2.2. Взаимосвязь средних значений самоопросника памяти с артериальной гипертензией в зависимости от наличия нарушений ритма

Следующим этапом мы проанализировали показатели МоСА теста. В таблице приведены средние и их ошибки ($M \pm m$). Парные сравнения производили по критерию Даннета. При распределении показателей, отличном от нормального, группы сравнивались с помощью непараметрического дисперсионного анализа и последующим проведением парных тестов по критерию Манна-Уитни-Вилкоксона с поправкой Бонферрони. Полученные данные представлены в таблице 12.

Таблица 12. Показатели когнитивной функции

Показатели	1 группа (n=30)	2 группа (n=30)	3 группа (n=28)	4 группа (n=32)
МоСА, общий балл	26,03±0,37	26,53±0,25#	29,29±0,16	29,09±0,18
МоСА, время	7,58±0,12	8,65±0,12*#	5,74±0,20	5,69±0,17
Внимание	5,03±0,19	5,10±0,15#	5,89±0,06	5,91±0,07
Счет, прямой и обратный	1,60±0,09	1,60±0,09#	1,96±0,04	1,97±0,03
Хлопок на А	0,67±0,09	0,60±0,09#	1,00±0,00	1,00±0,00
Вычитание 7	2,77±0,09	2,90±0,06	2,93±0,05	2,94±0,04
Память	7,23±0,12	6,90±0,14#	7,54±0,13	7,59±0,11
5 слов	4,23±0,12	3,90±0,14#	4,54±0,13	4,59±0,11
Узнавание животных	3,00±0,00	3,00±0,00	3,00±0,00	3±0,00
Зрительно-пространственные навыки	2,70±0,17	3,50±0,09*#	3,89±0,06	3,84±1,49
Куб	0,90±0,06	0,97±0,03	0,96±0,04	0,94±0,04
Часы	2,07±0,14	2,53±0,09*#	2,93±0,05	2,88±0,06

Продолжение таблицы 12

Показатели	1 группа (n=30)	2 группа (n=30)	3 группа (n=28)	4 группа (n=32)
Регуляторные навыки	3,27±0,12	3,33±0,11#	3,96±0,04	3,81±0,07
Беглость речи	0,43±0,09	0,53±0,09#	1,00±0,00	0,94±0,04
Абстракция	2,00±0,00	1,93±0,05	2,00±0,00	2,00±0,00
Альтернирующий путь	0,83±0,07	0,87±0,06	0,96±0,04	0,88±0,06
Ориентация	6,00±0,00	6,00±0,00	6,00±0,00	5,96±0,17
Повторение фразы	1,50±0,09	1,40±0,09#	1,96±0,04	1,97±0,03
Литеральные ассоциации	11,73±0,42	9,10±0,39*#	14,29±0,27	13,97±0,29
Категориальные ассоциации	20,77±0,42	21,03±0,39	21,29±0,39	20,69±0,53

Примечания: * – статистически значимые различия ($p<0,05$) между 2 и 1 группами больных и # – статистически значимые различия ($p<0,05$) между 2 группой и 3, 4 группами пациентов.

По результатам сравнения полученных средних в группе пациентов с АГ и СВН ритма сердца, также как и в 1 группе имеются достоверно низкие средние тех же показателей теста - общий балл МоСА теста, показатели внимания, за счёт субтеста называния прямого и обратного числового ряда и субтеста на бдительность; регуляторных навыков, за счёт субтеста беглости речи (литеральных ассоциаций); зрительно-конструктивных навыков, за счёт субтеста рисования часов; повторение фразы по сравнению с группой контроля. Как и в 1 группе, у пациентов 2 группы АГ достоверно увеличивала время проведения теста по сравнению с 4 группой, а так же между 1 и 2 группами по этому показателю имелось достоверное отличие. Методом двухфакторного анализа

удалось установить эффект взаимодействия СВН ритма и АГ. Проявлялся он в следующем: при отсутствии АГ у пациентов (3 группа), наличие СВН ритма не влияло на время выполнения теста, а у пациентов, имеющих АГ (2 группа), присоединение СВН ритма увеличивало время выполнения теста.

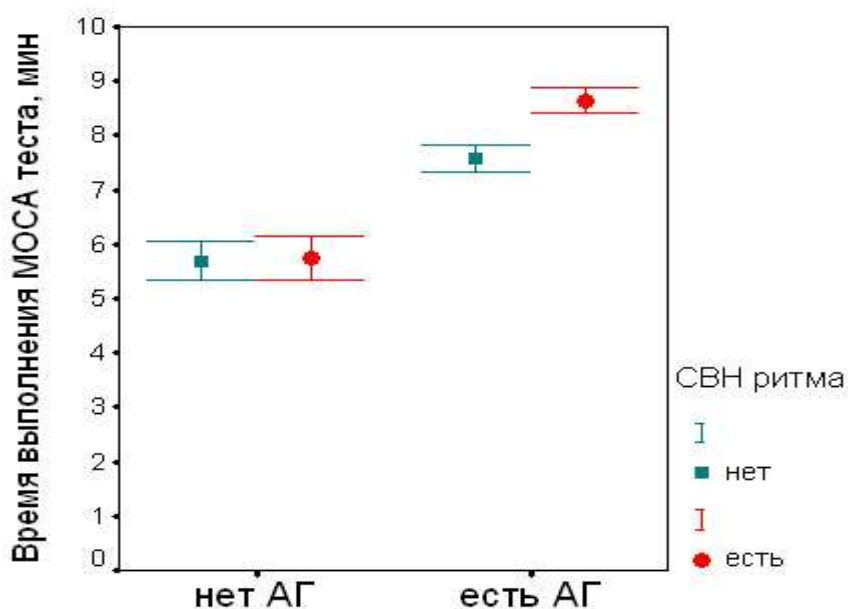


Рис. 3.2.3. Взаимосвязь средних значений времени выполнения теста у пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от нарушений ритма

Во второй группе 23% пациентов имели общий балл МоСА теста менее 26 баллов, в первой группе это значение было - 43% . Но среднее общего балла не было ниже 26 баллов как и в 1 группе и между собой показатели среднего балла не имели достоверных отличий.

Дополнительным значимым ($p=0,001$) отличием 2 группы от группы контроля стало среднее показателя памяти по общему баллу и его субтеста - называнию 5 слов. Так же по общему тесту на память имелось достоверное отличие 2 группы от 3 ($p=0,009$). Изолированно ни АГ ($M \pm m 7,23 \pm 0,12$), ни СВН ритма ($M \pm m 7,54 \pm 0,13$) ритма не влияют на память, но при сочетании этих факторов память имеет тенденцию к снижению ($M \pm m 6,90 \pm 0,14$).

Остальные показатели теста пациентов 2 группы достоверно отличались от показателей 3 группы по тем же позициям, что и от контрольной группы.

Обращает внимание статистически значимое снижение показателя

литеральных ассоциаций у пациентов 2 группы, то есть у лиц с АГ и СВН ритма сердца, количество произнесенных слов на букву Л за минуту меньше чем в 1 ($p=0,046$) и 3 ($p=0,001$) группе, а также статистически значимое повышение показателя времени выполнения теста по сравнению с 1 ($p=0,001$) и 3 ($p=0,001$) группами и группой контроля ($p=0,001$).

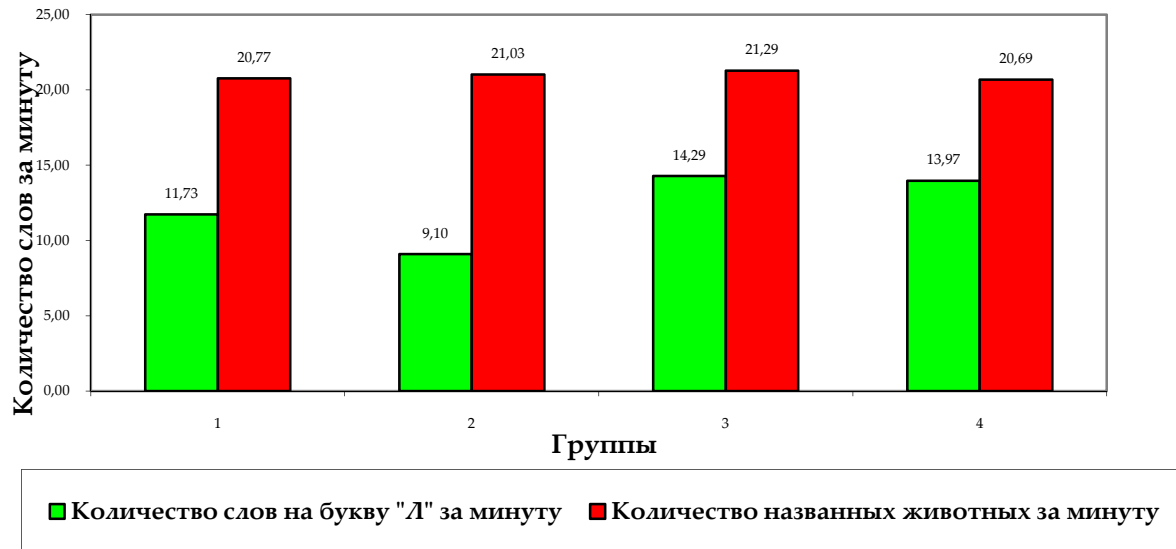


Рис. 3.2.4. Показатели фонетической и семантической речевой активности в группах

Так как пациенты, страдающие АГ и СВН ритма сердца затрачивали наибольшее время для выполнения теста, то, вероятнее за счёт этого, результаты теста рисования часов, как показателя зрительно- пространственных навыков, были лучше во 2 группе.

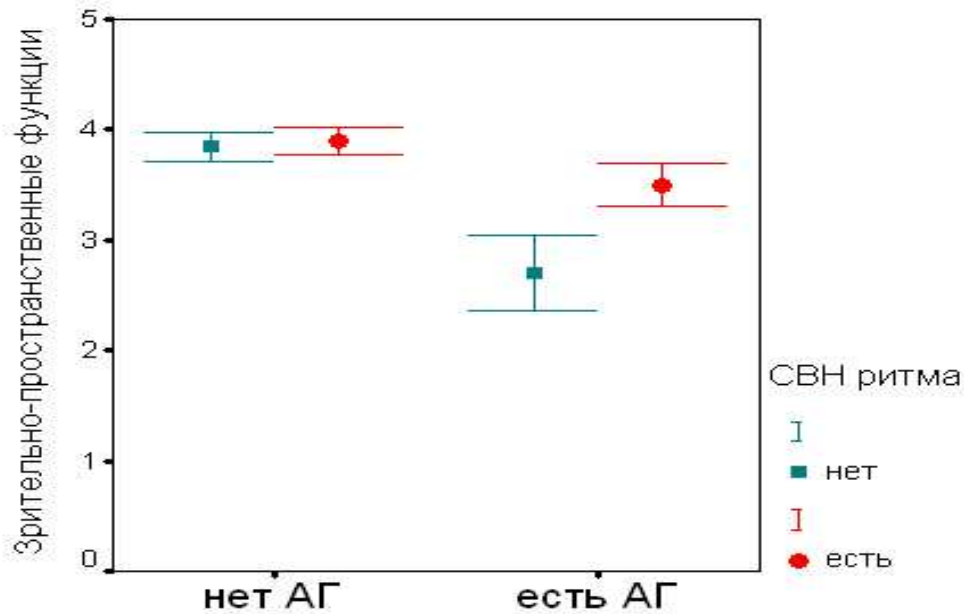


Рис. 3.2.5. Взаимосвязь средних значений показателя зрительно-пространственных функций с артериальной гипертензией в зависимости от нарушений ритма

Исходя из этого, мы предположили, что показатель времени выполнения теста может влиять на количество набранных баллов и предложили новый показатель теста МоСА - индекс времени выполнения теста, вычисляемый путём деления результата МоСА в баллах на время выполнения теста в мин., умноженный на 60 минут.

Таблица 13. Показатели когнитивных функций, нормированные на время

Показатели	1 группа (n = 30)	2 группа (n=30)	3 группа (n=32)
МоСА, общий балл	207,19±3,99	185,17±3,12* #	316,52±11,43
Внимание	39,98±1,59	35,68±1,25#	63,97±2,61
Счет, прямой и обратный	12,62±0,69	11,17±0,66#	21,33±0,91
Хлопок на букву А	5,32±0,71	10,89±0,37#	64,20±2,26
Вычитание по 7	22,03±0,81	20,23±0,48*#	31,82±1,38
Память	57,65±1,31	48,13±1,16*#	80,85±2,58

5 слов	33,74±1,09	27,20±1,04*#	48,39±1,16
Узнавание животных	6,90±0,12	6,90±0,12	6,90±0,12
Зрительно- пространственные навыки	21,52±1,35	24,37±0,67#	42,21±1,78
Куб	7,17±0,46	6,76±0,25*#	10,47±0,55
Часы	16,50±1,17	17,61±0,63#	31,74±1,34
Регуляторные (исполнительные) навыки	26,00±0,99	23,25±0,83#	42,74±1,47
Беглость речи	3,41±0,73	3,72±0,65#	21,64±0,80
Абстракция	15,94±0,25	13,46±0,35*#	21,64±0,80
Альтернирующий путь	6,65±0,57	6,06±0,45*#	10,28±0,53
Ориентация	47,47±0,01	41,61±0,08	62,71±0,26
Повторение фразы	11,90±0,73	9,78±0,66*#	21,30±0,90

* - дополнительные отличия средних 2 и 3 групп при нормировании показателей на время.

При нормировании показателей МоСА теста на время в 1 и 2 группах появилось существенное дополнительное значимое различие средних ($p>0,05$) по общему баллу МоСА теста.

Различия по субтесту на память – общему баллу и называнию 5 слов, субтесту на внимание – вычитание по 7, субтесту зрительно-пространственных навыков - срисовывание куба, субтесту исполнительных навыков – создание альтернирующего пути, абстракции, субтесту повторение фразы были достоверны 2 группы от 1, но 1 группа по этим же показателям достоверно отличалась от группы контроля. Значит, присоединение СВН ритма к АГ, во 2 группе ухудшало состояние когнитивных функций, но, в основном, за счёт тех же

субтестов, что и АГ самостоятельно.

Однако, по общему тесту на память имелось достоверное отличие 2 группы от 3 ($p=0,009$) и 2 группы от 4 ($p=0,001$). Но, изолированно, ни АГ ($M\pm m$ 7,23 $\pm$ 0,12, $p=0,178$), при сравнении 1 и 4 групп, ни СВН ритма ($M\pm m$ 7,54 $\pm$ 13, $p=1,000$), при сравнении 3 и 4 групп не влияли на память, а при сочетании этих факторов, среднее показателя памяти имело тенденцию к снижению ($M\pm m$ 6,90 $\pm$ 0,14). При нормировании показателей памяти на время проявилось достоверное отличие средних 2 и 1 групп ($p=0,001$) по общему тесту на память и его субтеста – называние 5 слов ($p=0,001$).

Ухудшение памяти у пациентов 2 группы проявилось еще за счёт достоверной разницы в показателе литеральных ассоциаций. Во 2 группе количество произнесённых слов на букву Л было значимо меньше, чем в 1 группе. А средние значения теста на семантическую речевую активность во всех группах, не имели достоверных отличий от группы контроля. То есть, присоединение СВН ритма сердца дополнительно значимо ухудшало когнитивные функции во 2 группе.

Для уточнения, влияет ли наличие жалобы на снижение памяти на средние значения МоСА теста у пациентов 2 группы, мы провели сравнение средних в подгруппах - жалоба на снижение памяти, есть или нет, методом Манна – Уитни – Вилкоксона. Показано, что при наличии жалобы на снижение памяти, выявленной при активном расспросе пациентов 2 группы, также, как и у пациентов 1 группы, время выполнения теста было больше ($p=0,059$) но разница была не достоверна, значимо ($p<0,05$), но с небольшой достоверностью, были снижены средние показатели субтеста срисовывание куба.

Таблица 14. Показатели МоСА теста в зависимости от жалобы на снижение памяти у пациентов с артериальной гипертонией и суправентрикулярными нарушениями ритма сердца

	память (жалоба)		Р
	нет	есть	
МоСА, время	8,48±0,14	8,89±0,19	0,059
куб, нормир. на время	7,11±0,12	6,23±0,59	0,044

Примечание - различия между группами достоверны * - $p < 0,05$

Все другие жалобы пациентов не влияли на когнитивные функции ($p > 0,05$). Поэтому, опираться на жалобы пациентов в группе, где имелись АГ и СВН ритма, в целом, было нецелесообразно.

Корреляционный анализ по Спирмену выявил значимую положительную связь между средней величиной индекса времени САД и временем выполнения МоСА - теста ($r=0,40$, $p<0,05$), у всех пациентов с АГ (1 и 2 группы). В группе без АГ (3 и 4 группы) корреляций не выявлено.

Мы проанализировали значения показателя фонетической речевой активности в зависимости от наличия фибрилляции предсердий (ФП), выявленной на ЭКГ или Холтер ЭКГ. Двухфакторный анализ показал, что пароксизмальная ФП самостоятельно значимо влияла на показатели литеральных ассоциаций, только при обнаружении её на ЭКГ и при наличии АГ.

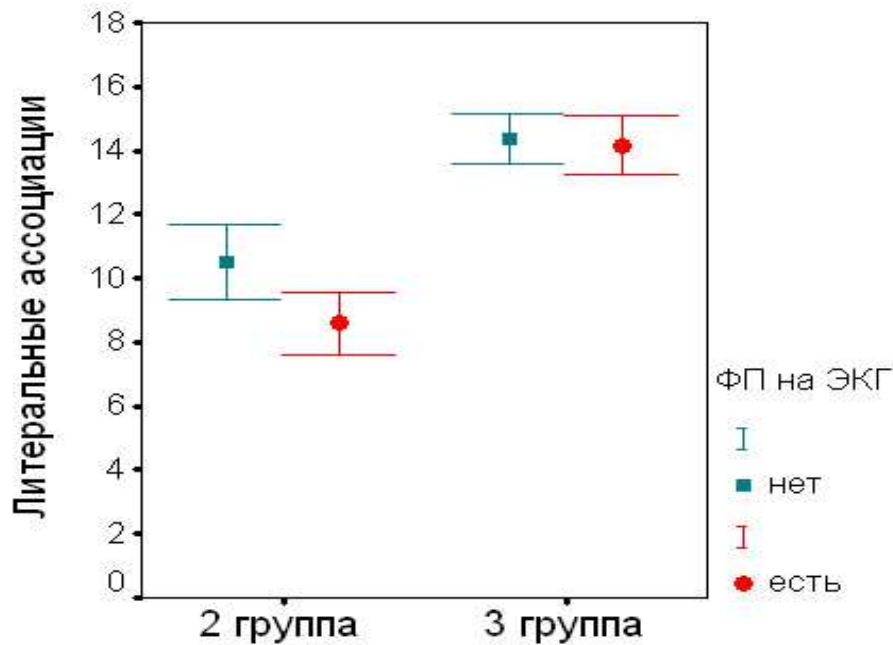


Рисунок 3.2.6. Влияние фибрилляции предсердий, обнаруженной на ЭКГ на литеральные ассоциации в зависимости от наличия АГ.

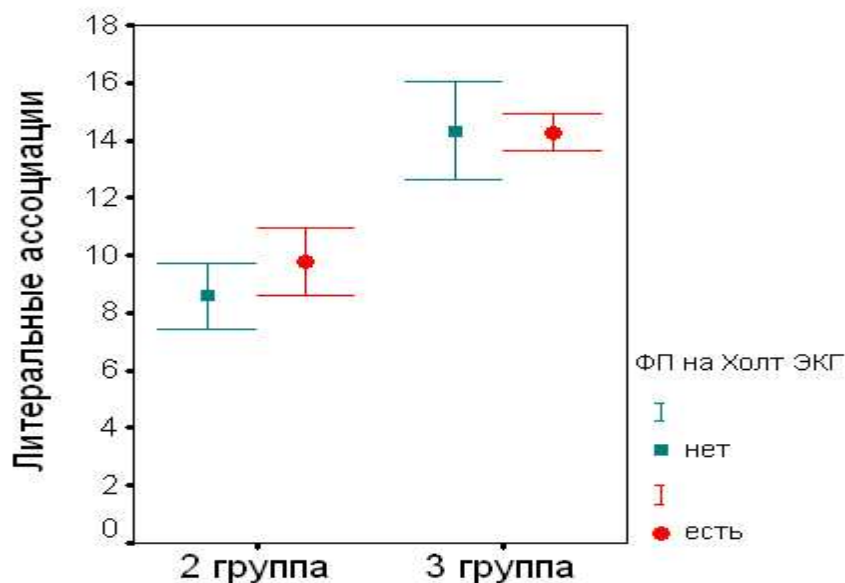


Рисунок 3.2.7 Влияние фибрилляции предсердий, обнаруженной на Холтер ЭКГ на литеральные ассоциации в зависимости от наличия АГ.

Заслуживает внимания исследование влияния суправентрикулярной экстрасистолии на когнитивную функцию. Методом корреляционного анализа установлено, что при увеличении показателя САД ночного, количество парных суправентрикулярных экстрасистол имеет тенденцию к росту ($r=0,36$; $p=0,052$), достоверно снижая показатель семантической речевой активности ($r= -0,37$;

$p=0,042$). На другие показатели МоСА теста влияния не было.

Таким образом, проведенное нейропсихологическое тестирование показало, что у пациентов с ГБ и СВН ритма сердца имеются достоверно низкие показатели памяти и регуляторно-исполнительных функций. Память страдала в большей степени и нарушения её определяли не только субтестами на память МоСА теста, но и по тесту фонетической речевой активности, по которому она достоверно отличалась от 1 группы. Достоверно, но в меньшей степени, были снижены показатели зрительно-пространственных навыков и внимания. У пациентов 2 группы значимо увеличивалось время выполнения МоСА теста и общий балл теста был ниже по сравнению с 1 группой. Влияние жалоб когнитивного характера и опросника самооценки памяти самостоятельного диагностического значения не имели.

3.3 Математическая модель для скрининговой оценки когнитивных функций у пациентов с артериальной гипертонией

Настоящая глава описывает создание математической модели скрининговой оценки когнитивных функций у пациентов с артериальной гипертонией с помощью метода множественной линейной регрессии для последующего создания компьютерной программы по диагностики когнитивных нарушений. С помощью программы определяется состояние когнитивных функций у пациентов с жалобами на повышение АД, в зависимости от длительности артериальной гипертонии, размера левого предсердия по ЭХО-КГ и данных СМАД - суточного индекса систолического АД, среднего диастолического АД за день, индекса времени систолического АД за сутки.

Для оценки когнитивной функции было предложено рассчитывать МоСА - индекс, как частное от деления балла по МоСА - тесту и времени его выполнения в минутах, умноженное на 60 мин. Таким образом, физический смысл МоСА - индекса — скорость выполнения теста, баллов в час.

Величину данного показателя - МоСА – индекса - мы предсказывали с помощью множественной линейной регрессии, где он был переменной отклика, то есть зависимой переменной. Рассматривали различные варианты построения модели пошаговым способом, как с включением, так и с исключением предикторов. В качестве независимых предикторов, предсказывающих переменных, были показатели размера левого предсердия по ЭХО-КГ, данных СМАД - суточного индекса систолического АД, среднего диастолического АД за день, индекса времени систолического АД за сутки, длительности АГ и аритмии, продолжительность комплекса QRS по данным ЭКГ, данные биохимического исследования крови, а также пол. В итоговую модель вошли данные, характеризующие прежде всего показатели АД (Таблица 15). Модель в целом статистически значима ($F=37,8$, $p<0,001$). Скорректированный коэффициент детерминации модели $R^2=62\%$.

Таблица 15. Характеристика модели множественной линейной регрессии для предсказания МоСА - индекса по физиологическим признакам

Независимый предиктор в модели	Размерный коэффициент регрессии, b	Стандартизованный коэффициент регрессии, b	P
Константа	419,11		0,000
Стаж артериальной гипертензии, годы	-7,09	-0,33	0,001
Суточный индекс САД, %	1,32	0,12	0,076
Среднее диастолическое АД за день, мм рт.ст.	-0,66	-0,12	0,098
Индекс времени САД, %	-0,78	-0,30	0,003
Размер левого предсердия, см	-22,20	-0,13	0,042

Из таблицы видно, что наибольшее влияние на МоСА - индекс оказали стаж АГ и индекс времени систолического АД: их стандартизованные коэффициенты были наибольшими по абсолютному значению — 0,33 и 0,30 соответственно. Наименьшее влияние имели суточный индекс САД и среднее диастолическое АД за день, их стандартизованные коэффициенты были 0,12 (по модулю), а уровень значимости несколько выше критического значения 0,05, хотя и не превышал 0,1.

По данной модели была разработана компьютерная программа для предсказания состояния когнитивных функций у пациента с жалобами на повышение АД, в зависимости от длительности артериальной гипертензии, размера левого предсердия по ЭХО-КГ и данных СМАД - суточного индекса систолического АД, среднего диастолического АД за день, индекса времени систолического АД за сутки.

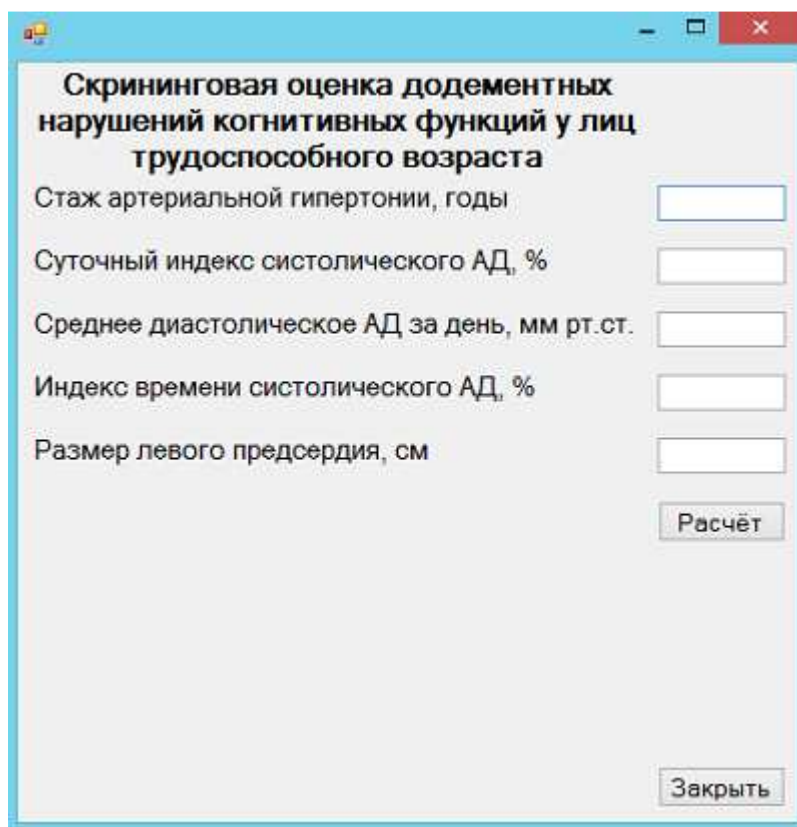
Объём программы: 24 кБ

Объём кода: 12 кБ ОС: Вид и версия операционной системы: Windows 7 и старше. Язык: C# (си шарп). Среда разработки: Visual Studio 2010.

Тип ЭВМ: IBM PC - совмест. ПК

С учётом построенной математической модели программа выбирает наилучшую формулу линейной регрессии и определяет соответствующий введённым данным индекс, по которому предварительно судят о состоянии когнитивной сферы у пациентов с ГБ - вероятном снижении когнитивных функций или норме. При снижении индекса необходимо проводить нейропсихологическое тестирование для уточнения степени когнитивного дефицита.

Окно ввода программы имеет следующий вид:



Скрининговая оценка додементных нарушений когнитивных функций у лиц трудоспособного возраста

Стаж артериальной гипертонии, годы

Суточный индекс систолического АД, %

Среднее диастолическое АД за день, мм рт.ст.

Индекс времени систолического АД, %

Размер левого предсердия, см

Пользователь вводит данные пациента в форму ввода и нажимает кнопку «Расчет». Программа рассчитывает МоСА - индекс, а также дает его содержательную оценку. При разработки данной программы граница раздела (точка cut off) была выбрана следующим образом.

Нормальное значение МоСА теста, по мнению его разработчиков, 26 и более баллов [258]. Время выполнения теста разработчиками не регламентировано, поэтому необходимо было выбрать его самостоятельно. Мы ориентировались на 90 перцентиль времени выполнения теста в контрольной группе. Им оказалось значение 6,5 мин. По полученным числам мы рассчитали МоСА - индекс $= 26 / 6,5 \times 60 = 240$ баллов в час. Если пациент наберёт меньше баллов или будет дольше выполнять задания, то результат получится хуже (количество баллов будет низким).

Клинический пример 1. Пациент З., 48 лет, образование высшее. Обратился в поликлинику СОККД с целью оценки состояния здоровья для поступления на работу в МВД. Анамнеза АГ нет. Жалоб не предъявляет. При осмотре состояние удовлетворительное, объективные данные в норме. Рост 165 см. Вес 65 кг. ИМТ 23,88 кг\м². АД на приёме 99 и 58 мм. рт. ст. Значения ЛПНП – 3,1 ммоль\л, креатинина 88 мкмоль\л. По данным ЭХО-КГ значения левого предсердия 3,5 см. ТИМ 0,8 мм с обеих сторон. Данные СМАД - суточный индекс 6%. Опросник самооценки памяти 35 баллов. МоСА тест 29 баллов. Время выполнения 6 минут 18 секунд.

Рассчитанный индекс по этим числам — 282 — значительно превышает пороговую точку. Компьютерная программа также предлагает высокое значение МоСА-индекса (хорошее значение) — 311.

Таким образом, разработанная модель имеет как научное так и прикладное значение. Научное значение состоит в том, что доказана взаимосвязь показателей СМАД, стажа АГ, размера левого предсердия и когнитивной функции в многомерной линейной модели.

Практическое значение модели и разработанной по ней компьютерной программе в том, что врач получает возможность быстро, во время приема, оценить состояние когнитивной функции пациента на основании имеющейся медицинской документации и анамнеза для оптимизации тактики ведения пациента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Итоги выполненного исследования. Артериальная гипертензия и суправентрикулярные нарушения (СВН) ритма сердца, развивающиеся на фоне АГ, самые частые заболевания на начальных этапах сердечно - сосудистого континуума во всём мире и их распространенность продолжает увеличиваться с каждым годом [12, 15, 38, 46, 54, 138, 262].

Особенность такова, что даже после установления диагноза, заболевание может иметь бессимптомный характер и пациенты не эффективно контролируют своё состояние и лекарственную терапию [53, 60, 63, 65, 86].

По современным данным, распространенность АГ в РФ составляет 40,8%, целевого уровня АД – менее 140и 90 мм рт ст - достигают только 23,2 % пациентов, осведомленных о наличии у них АГ [73, 74, 86, 88].

АГ и фибрилляция предсердий (ФП), как самое грозное проявление СВН ритма сердца, по общему мнению ученых, являются главными независимыми факторами риска хронического поражения сосудов головного мозга, что приводит к когнитивным нарушениям (КН) [89, 91, 92]. Распространенность додементных КН с 2004года с 15-20%, по данным Яхно Н.Н. и Захарова В.В., по зарубежным данным 11-16%, увеличилась до 46,6%, по данным тех же авторов к 2011 году [29, 34, 125]. Для предотвращения поражения органов – мишеней необходимость нормализации АД не вызывает сомнений, но оптимальный уровень АД для профилактики когнитивных нарушений пока не определен [126, 133, 134, 137, 140, 143].

На современном этапе развития когнитивной науки отчетливо показана роль постоянной формы ФП в развитии когнитивных нарушений, додементные нарушения выявлялись до 43% случаев по данным зарубежных источников [116, 117, 122, 127, 129, 130, 223]. Роль пароксизмальной ФП пока до конца не ясна [21, 22, 96, 77, 40, 122, 123]. СВН ритма сердца также включают в себя наджелудочковую экстрасистолию, роль которой, в развитии КН, не изучалась,

так как сведения в доступной литературе отсутствуют. Хотя, по данным М. Hashimoto (2015), частая суправентрикулярная экстрасистолия является значимым предиктором пароксизмальной формы ФП в 26 % [182], пароксизмы которой могут быть субклиническими [128, 133, 135, 150, 154, 173]. А также, S. Kochhauser (2014) показал, что частая суправентрикулярная экстрасистолия, более 30 в час, по данным суточного мониторинга, являлась в 22,6% причиной криптогенного ишемического инсульта, вызванного, бессимптомными пароксизмами ФП [253].

Все рандомизированные исследования по изучению когнитивных функций у пациентов с ФП до настоящего момента проходили с участием лиц старше 60 лет, исследования пациентов моложе 60 лет малочисленны, фрагментарны и имеют низкую степень доказательности [97, 133, 154].

Ранняя диагностика социально - значимых неинфекционных заболеваний, одна из важных задач профилактики сердечно – сосудистых осложнений в настоящее время [35, 45, 141, 145]. Актуальность этой проблемы в сфере когнитивной науки не вызывает сомнений - внимание учёных всего мира направлено на диагностику ранних додементных проявлений когнитивной дисфункции. Это позволяет определить правильную стратегию профилактики прогрессирования процесса у пациентов высокого риска развития деменции [28, 32, 33, 36, 39, 49, 50, 144].

Следует отметить, что в настоящее время нет общепризнанного метода нейропсихологической диагностики додементных когнитивных нарушений [176]. Все предыдущие исследования в этом направлении посвящены выявлению тяжёлых, дементирующих когнитивных нарушений, преимущественно, с помощью краткой шкалы оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination - MMSE), которая имеет низкую чувствительность и специфичность к додементным когнитивным нарушениям, особенно сосудистой этиологии [51, 55, 58, 59, 83, 84].

Эксперты ЕОК в своих последних рекомендациях по ведению пациентов с АГ (2013), обозначили тему диагностики когнитивных нарушений следующим

образом «... для клинической оценки могут быть использованы подходящие тесты для определения умственного состояния», что тоже не прояснило ситуацию с выбором диагностического инструмента [176].

Это послужило основанием для нашей работы, направленной на выявление когнитивных нарушений у пациентов с ГБ II стадии, 1 степени повышения АД, риск 3 при наличии или отсутствии СВН ритма сердца и изучение роли АГ и СВН ритма сердца в развитии додементных когнитивных нарушений для оптимизации тактики ведения таких пациентов.

В основу настоящего исследования положены результаты обследования 120 пациента, мужчин и женщин, проходивших лечение и/или обследование на базе поликлинического отделения Государственного БУЗ СОККД, Негосударственного Учреждения Здравоохранения «Дорожная клиническая больница на станции Самара» Открытого акционерного общества «Российские железные дороги» в период с 2010 по 2012 годы. Возраст пациентов, вошедших в исследование, колебался от 43 до 62 лет (средний возраст – $52,86 \pm 0,45$ года). Среди них было 67 мужчин, что составило - 55,8%, и 53 женщины - 44,2%.

К моменту начала сбора клинического материала, все пациенты были обследованы в соответствии с диагностическими стандартами, рекомендованными РКО/ЕОК, (2013) для исключения вторичных форм АГ, верификации диагноза ГБ II стадии, 1 степени повышения АД, риск 3 и исключения других причин влияющих на когнитивные функции, кроме АГ и СВН ритма. Выделяли три основных группы. Первая – пациенты с АГ, $n=28$. Вторая – пациенты с АГ и СВН ритма сердца, $n=30$. Третья – пациенты, не имеющие заболеваний сердечно - сосудистой системы с СВН ритма сердца, $n=30$. И четвёртая группа была контрольной - здоровые мужчины и женщины, $n=32$.

Все группы были сопоставимы по полу, возрасту, ИМТ, показателям липидного спектра, функции почек, ТИМ. Первая и вторая группы были сопоставимы по длительности АГ, принимаемым лекарственным препаратам, показателям ЭХО–КГ, САД, ДАД при первичном осмотре.

Из исследования исключали пациентов с сопутствующей патологией,

способствующей развитию аритмий сердца и когнитивной дисфункции, принимающих препараты, влияющие на когнитивную функцию, возраст более 62 года и менее 43 года, полные блокады обеих ножек пучка Гиса, тромбоэмболические эпизоды различной локализации в анамнезе, вторичный характер артериальной гипертензии, желудочковые нарушения ритма, аритмии, требующие применения антиаритмических препаратов. Проведенное либо планирующееся хирургическое лечение ФП. Регулярное лечение с контролем АД на уровне целевых цифр.

Обращали внимания на жалобы пациентов, анамнез, лабораторные данные, показатели ЭКГ, ЭХОКГ, дуплексного исследования сосудов брахиоцефального ствола, СМАД и Холтеровского мониторирования ЭКГ. На втором этапе исследования проводили тестирование когнитивных функций методами самоопросника памяти, МоСА теста и определение фонетической и семантической речевой активности. Все обследования проводились по стандартным методикам. Интерпретация результатов когнитивного тестирования проводилась по рекомендованным нормативам.

В нашем исследовании, пациентам первой и второй групп ранее было назначено лечение, предусмотренное стандартами современных рекомендаций.

Первой задачей исследования было выявить когнитивные нарушения у пациентов с ГБ II стадии, 1 степени повышения АД, риск 3 и оценить роль АГ в развитии когнитивных нарушений.

Гипотеза о возможном снижении когнитивных функций у пациентов с ГБ II стадии, 1 степени, риск 3 возникла после изучения многих источников отечественной и зарубежной литературы, где было показано негативное влияние повышенного, преимущественно систолического, АД на когнитивные функции [166, 168, 194, 195, 239, 256, 260, 261, 264]. Причём, у пациентов с АГ без клинически выраженной сопутствующей патологии, по данным МРТ в исследовании А. Kearney-Schwartz at al. (2009), бессимптомные повреждения головного мозга встречались в 44% случаев [265]. Что было гораздо чаще, чем поражения органов, имеющих прогностическую ценность в рекомендациях ЕОК

(2013) - сердца (21%) и почек (26%).

Исследование когнитивных функций мы начали с изучения жалоб пациентов с АГ. Частыми субъективными жалобами у пациентов с АГ, выявленными при активном расспросе, были жалобы на диффузные головные боли, которые возникали при длительной или интенсивной умственной работе (36,7%), снижение умственной работоспособности (36,7%), нарушение памяти (33,3%), снижение интереса к окружающему (26,7%), головокружение, шаткость при ходьбе (26,7%). Все предъявляемые жалобы не имели достоверного отличия от жалоб пациентов контрольной группы, а также, не имели связи с показателями когнитивного тестирования.

Субъективное восприятие состояния памяти самим пациентом уточняли опросником самооценки памяти McNair & Kahn, который показал, что средние величины опросника у пациентов с ГБ, с большой достоверностью ($p > 0,001$) отличались от группы контроля $45,83 \pm 1,01$ и $29,59 \pm 1,68$ соответственно. То есть пациенты 1 группы имели повышенную забывчивость, которую не выявил анализ жалоб. Единичные данные по этому вопросу показывают диагностическую ценность метода [251, 252], но в нашем исследовании, также не имеют достоверной связи с нейропсихологическим тестированием.

Полученные результаты, согласуются с не многочисленными, отечественными и зарубежными данными об отсутствии связи субъективных жалоб и показателей когнитивной функций на начальных этапах развития АГ [67, 107, 109, 111]. Это связывают с еще небольшими участками поражения мозга и уже имеющимися адаптационными механизмами когнитивной деятельности к повышенному АД [72, 75, 76, 94, 99, 199]. По данным Н.Г. Потешкиной и соавт. (2005), наименьшее снижение когнитивных функций наблюдается у пациентов с длительностью АГ от 5 до 10 лет [80]. В нашем исследовании стаж АГ в 1 группе был $6,50 \pm 0,29$ лет. Хотя, Варакин Ю.А. и соавт. (2010), показали, что при длительности АГ более 5 лет, МРТ уже определяет лейкоареоз в 76% и единичные лакунарные инфаркты мозга в 20% случаев [12, 50, 200].

Применение МоСА теста, тоже не выявило достоверного отличия общего

показателя памяти и его составляющих у пациентов первой группы от четвёртой ($p=0,178$). То есть, можно сказать, что у пациентов с длительностью АГ $6,50\pm 0,29$ лет, показатели памяти не отличаются от здоровых. Данные других исследований подтверждают наши данные, где показано, что для пациентов с АГ не характерно в когнитивном статусе преобладающее снижение памяти [1, 3, 4, 229, 203, 209].

Однако, несмотря на нормальные показатели памяти и отсутствие явной связи когнитивных жалоб и показателей тестирования, в нашем исследовании, при наличии жалобы на снижение памяти, выявленной при активном расспросе пациентов с ГБ, время выполнения МоСА теста, было достоверно больше ($p=0,006$). А также значимо ($p<0,05$) были снижены средние показатели тестов на регуляторные функции и в меньшей степени зрительно - пространственные навыки - субтест срисовывание куба ($p=0,001$), в 1 группе по сравнению с группой контроля.

Также, в тесте МоСА, нормированном на время, проявились значимые различия в общем тесте на память и его субтесте – отсроченное воспроизведение 5 слов ($p=0,001$). Данное явление объясняется тем, что пациенты со сниженными показателями памяти тратили больше времени на выполнение задания и в обычном МоСа тесте, изменения показателей памяти были не видны. После нормирования результатов на время разница проявилась в виде достоверных отличий. Это, вероятно, связано с нарушением нейродинамической составляющей когнитивных функций, когда пациенты хорошо справляются с выполнением тестов, которые не требуют учёта времени и имеют по ним высокие баллы, что тоже показано во многих исследованиях [6, 68, 144, 145, 152, 170].

По мнению других авторов [112, 113, 228], у пациентов с субъективными проявлениями КН, развивается объективно подтверждаемое снижение когнитивных функций, особенно это затрагивает жалобы на снижение памяти. Всероссийское эпидемиологическое исследования «Прометей» (2006), показало, что у пожилых пациентов, предъявляющих жалобы на снижение памяти, в 52% случаев диагностируется умеренное когнитивное расстройство. В исследовании «Прометей» пациенты имели средний возраст - $69,5\pm 5,5$ года, соответственно

увеличивалась вероятность сопутствующих заболеваний, влияющих на когнитивные функции. К тому же, когнитивные жалобы высказывались спонтанно, без наводящих вопросов, то есть состояние когнитивных функций, можно предположить, было ниже, чем в нашем исследовании, так как применяемые методики MMSE и тест рисования часов выявляют грубые КН [35, 170].

В нашей же работе средний возраст пациентов был $53,67 \pm 0,79$ лет, когнитивные жалобы выявлялись путем активного расспроса, так как профиль обследующей клиники был кардиологический и жалобы когнитивного характера можно было узнать только в активной беседе, а наибольшее диагностическое значение имеют жалобы, самостоятельно высказанные пациентами. В нашем исследовании применялись методы выявления КН, способные уловить начальные отклонения когнитивной деятельности. Это и объясняло разницу связи жалоб и тестирования нашей работы и исследования Н.Н. Яхно (2006).

Доказано, что одной из главных причин, определяющих высокую частоту образования КН у больных с ГБ, является наличие повышенного АД [198, 233, 255]. В нашем исследовании пациенты 1 группы имели среднее показатели САД - $144,23 \pm 2,23$ мм рт ст и ДАД - $85,97 \pm 1,23$ мм рт ст, достоверно больше ($p=0,001$) по сравнению с пациентами контрольной группы САД - $115,34 \pm 1,49$ мм рт ст и ДАД - $72,59 \pm 1,22$ мм рт ст, что незначительно превышало целевой уровень АД. Можно предположить, что у таких пациентов уже имеется субклиническое поражение когнитивных функций. Учитывая этот факт, мы исследовали когнитивные функции пациентов 1 группы методом МоСа тест, рекомендованным к использованию для определения ранних додементных КН. Ведь, только нейропсихологическое тестирование является объективным способом оценки когнитивных функций. Использование МоСА теста было продиктовано необходимостью комплексной оценки КН с доказанной высокой чувствительности метода к додементным нарушениям.

Нам удалось выявить достоверное снижение ($p=0,001$) общего балла МоСА у пациентов 1 группы $26,03 \pm 0,37$, по сравнению с группой контроля

29,09±0,18. В 1 группе 43% пациентов имели общий балл МоСА теста менее 26 баллов, но тем не менее, среднее общего балла не было менее 26 баллов, то есть, выявленное достоверное снижение когнитивной функции пациентов с ГБ, не имело синдромального значения додементных когнитивных нарушений. Сходные данные демонстрировали ранее многие учёные [111, 34] и объяснялось это явление начальными, не грубыми поражениями вещества головного мозга, что проявлялось в виде снижения нейродинамических и регуляторных показателей когнитивной функции у пациентов с АГ. По наблюдениям А.Б. Локшиной (2008), треть пациентов с АГ имели сниженный балл при тестировании, по сравнению со здоровыми, но диагностическим критериям УКН он не удовлетворял [61, 111, 34].

Пациенты, страдающие ГБ в нашем исследовании, имели достоверно большее ($p=0,001$) время выполнения теста, по сравнению со здоровыми - 7,58±0,12 и 5,69±0,17 мин соответственно, чего не оценивали в изученной литературе ранее.

Показатели субтестов беглости речи, в частности, фонетической речевой активности в тесте МоСА у пациентов с ГБ были достоверно ниже по сравнению со здоровыми пациентами ($p=0,001$). Это подтверждалось данными отдельного теста на лтеральные ассоциации - 11,73±0,27 баллов, по сравнению с контрольной группой - 13,97±0,29 балла ($p=0,001$), что также свидетельствовало о преобладании нейродинамического КН.

Также достоверно ($p<0,05$) были снижены показатели внимания, за счёт субтеста называния прямого и обратного числового ряда ($p=0,002$) и субтеста на бдительность ($p=0,002$); зрительно-конструктивных навыков, за счёт субтеста рисования часов; повторение фразы, что не опровергало мировые данные [170,171, 188].

Наша гипотеза о том, что время выполнения теста может играть роль в получении лучших результатов, подтвердилась данными проведённого исследования. При нормировании показателей теста на время, мы усреднили результаты обследуемых для того, чтобы убрать влияние нейродинамической составляющей тестирования, то есть «привели к общему знаменателю» значения

всех показателей. Этим способом удалось выявить дополнительные значимые отличия средних – ухудшились показатели скорости мыслительного процесса в виде снижения субтеста создания альтернирующего пути (соединение букв и цифр) - $0,83 \pm 0,07$ балла, по сравнению с 4 группой - $0,88 \pm 0,06$ балла ($p=0,001$) и абстракции - $15,94 \pm 0,25$ балла по сравнению с $21,78 \pm 0,18$ балла соответственно ($p=0,001$).

Показатели регуляторного звена когнитивных функций ухудшались на ранних этапах за счёт нейродинамических КН, то есть снижения скорости мыслительных процессов, внимания, повышенной отвлекаемости, это согласуется с данными многих учёных [23, 34, 256].

Также появилось дополнительное значимое различие средних ($p=0,001$) по тесту на память, но изменение памяти, вероятно, имело вторичный характер, так как показатели семантической (первичной) памяти достоверно не изменялись в 1 и 4 группах ($p>0,05$) [214].

Мировые исследования по изучению когнитивных функций на фоне АГ имеют схожие результаты. Показано, что при наличии АГ в процесс вовлечены такие сферы, как внимание, регуляторные навыки, редко и в меньшей степени зрительно – пространственные функции, в основном, на ранних этапах, за счёт влияния нейродинамической составляющей КН [232, 240, 242]. В начале повреждающего действия АГ, из-за микрососудистого повреждающего действия, развиваются функциональные расстройства деятельности мозга. Память же долгое время остаётся сохранной [216, 224, 226].

Наше исследование обнаружило, что у пациентов, страдающих ГБ II стадии, при небольшом стаже гипертонии, показатели памяти, только в МоСА тесте нормированном на время, то есть в его углубленном варианте, значимо были снижены по сравнению со здоровыми лицами. Вероятно, это было связано с тем, что, несмотря на небольшую длительность АГ, показатели САД постоянно превышали целевые уровни, ИВ САД соответствовал лабильной АГ в течении суток и степень ночного снижения АД была недостаточной – пациенты 1 группы имели профиль «non-dipper». Снижение памяти в нашем исследовании возникало

из-за нарушения регуляции и скорости процесса запоминания, снижения внимания и затрагивало её кратковременную составляющую, то есть пациенты не могли вспомнить все 5 слов после интерферирующего задания. Причем, стандартный МоСа тест не выявлял лёгкие нарушения памяти. В некоторых исследования упоминалось о снижении памяти у пациентов с АГ, но не на ранних этапах [91] и применяемые методы были не чувствительны к начальным нарушениям памяти [258].

Таким образом, АГ способствовала развитию КН даже на ранних этапах и при АД, незначительно превышающем рекомендованные целевые цифры у пациентов моложе 60 лет.

Методом МоСа тест у пациентов с ГБ II стадии, 1 степени, риск 3 выявлены КН в виде снижения показателей внимания, регуляторных функций, в меньшей степени зрительно-пространственных и памяти за счёт нейродинамической составляющей КН.

Память снижалась незначительно, нарушения имели вторичный характер, за счёт регуляторных и нейродинамических нарушений.

Результаты тестирования по общему баллу были снижены, но не достигали степени додементных нарушений по рекомендованным нормативам МоСа теста.

Для выполнения второй задачи исследования проводили сравнение средних показателей 2 группы, в которую вошли 30 пациентов с ГБ II стадии, 1 степени повышения АД, риск 3, имеющие суправентрикулярные нарушения ритма (СВН) (n=30) с 1 основной группой, которую составили лица с ГБ II стадии, 1 степени повышения АД, риск 3 без нарушения ритма (n=30) и с 3 основной группой – практически здоровых мужчин и женщин, без АГ с СВН ритма сердца (n=28). У пациентов 2 группы, с АГ и СВН ритма чаще были жалобы на диффузные головные боли при длительной или интенсивной умственной работе и снижение умственной работоспособности, каждая в 46,7% случаев. Нарушение памяти, снижение интереса к окружающему, головокружение, шаткость при ходьбе наблюдались в 40,0%, 26,7%, 33,3%

соответственно.

Средние показатели жалоб между группами достоверных отличий не имели, связи с показателями когнитивного тестирования тоже. Но при наличии жалобы на снижение памяти у пациентов с АГ и СВН ритма, выявленной при активном расспросе, имела тенденция к увеличению времени выполнения теста ($p=0,059$), а значимо был снижен только показатель субтеста срисовывание куба ($p<0,05$). Что показывает отсутствие связи памяти с регуляторными функциями по сравнению с пациентами, имеющими только АГ. Средние величины опросника самооценки памяти у пациентов 2 группы, с большой достоверностью ($p>0,001$) отличались от группы пациентов, имеющих только СВН ритма и здоровых лиц, но присоединение СВН ритма у пациентов с АГ, достоверной разницы средних показателей самоопросника памяти не вызвало, то есть не усугубило имеющейся вид нарушения памяти.

Таким образом, первоначальное тестирование уже показало, что показатели памяти, предположительно снижены за счёт другого механизма, нежели регуляторного или нейродинамического. В ходе тестирования было выявлено дополнительное значимое ($p=0,001$) отличие 2 группы от группы контроля по показателю памяти, как по общему баллу, так и его субтесту - называнию 5 слов. Так же по общему тесту на память имелось достоверное отличие второй группы от третьей ($p=0,009$). То есть при присоединении СВН ритма к АГ появились значимые отличия по тесту память и от группы контроля, и от группы пациентов, имеющих только СВН ритма. Изолированно ни АГ ($M\pm m 7,23\pm 0,12$), ни СВН ритма ($M\pm m 7,54\pm 0,13$) не влияли на память, но при сочетании этих факторов показатель памяти имел тенденцию к снижению ($M\pm m 6,90\pm 0,14$). При нормировании показателей памяти на время проявилось достоверное отличие средних 2 и 1 групп ($p=0,001$) по общему тесту на память и его субтеста - называние 5 слов ($p=0,001$). Ухудшение памяти у пациентов 2 группы проявилось еще за счёт достоверной разницы в показателе беглости речи, то есть количество слов на букву «Л», которые удалось вспомнить за 1 мин., было значимо меньше, чем в 1 группе. А средние значения теста на семантическую речевую активность

во всех группах не имели достоверных отличий между собой и от группы контроля.

Проанализированные показатели МоСА теста демонстрируют, что в группе пациентов с АГ и СВН ритма сердца, также как и в 1 группе имеются достоверно низкие средние тех же показателей теста - общий балл МоСА, показатели внимания, регуляторных навыков, в меньшей степени зрительно-конструктивных навыков, достоверно увеличивалось время проведения теста по сравнению с группой контроля. Присоединение СВН ритма у пациентов с АГ, достоверно увеличивало время выполнения теста. Удалось установить эффект взаимодействия СВН ритма и АГ. Проявлялся он в следующем: у пациентов, имеющих АГ (2 группа), присоединение СВН ритма увеличивало время выполнения теста. В группе, где имелось только СВН ритма, аритмия не влияла на время тестирования.

Корреляционный анализ по Спирмену выявил значимую положительную связь между показателями индекса времени САД и временем выполнения МоСА - теста ($r=0,40$, $p<0,05$), у всех пациентов с АГ (1 и 2 группы).

Во второй группе 23% пациентов имели общий балл МоСА теста менее 26 баллов, в первой группе это значение было - 43% . Но среднее общего балла не было ниже 26 баллов ($26,53\pm 0,25$), как и в 1 группе.

Таким образом, СВН ритма на фоне имеющейся АГ, в нашем исследовании, ухудшали нейродинамическую составляющую КН.

Так как пациенты, страдающие АГ и СВН ритма сердца, затрачивали наибольшее время для выполнения теста, то, вероятнее за счёт этого, результаты теста рисования часов, как показателя зрительно-пространственных навыков, были лучше во 2 группе. Применив приём нормирования показателей МоСА теста на время в 1 и 2 группах появилось существенное дополнительное значимое различие средних ($p>0,05$) по общему баллу МоСА теста. То есть после уравнивания времени выполнения задания, у пациентов 2 группы стали ниже некоторые показатели.

Различия второй группы по субтесту на память – общему баллу и

называнию 5 слов, субтесту на внимание – вычитание по 7, субтесту зрительно-пространственных навыков - срисовывание куба, субтесту исполнительных навыков – создание альтернирующего пути, абстракции, субтесту повторение фразы от первой были достоверны, но 1 группа по этим же показателям достоверно отличалась от группы контроля. Значит, присоединение СВН ритма к АГ, во 2 группе ухудшало состояние когнитивных функций, но, в основном, за счёт тех же позиций, что и АГ самостоятельно.

Дополнительные значимые отличия 2 группы от 1 обусловлены присоединением СВН ритма сердца, которые значимо ухудшали когнитивные функции во 2 группе. Полученная информация согласуется с мнением отдельных авторов [156] и показывает, что СВН ритма вызывают когнитивные нарушения только при наличии уже имеющихся поражений органов – мишеней, в нашем случае ГЛЖ, вероятно, за счёт длительности заболевания, в процессе которого происходит повреждение вещества мозга.

В структуре СВН ритма ведущее значение повреждения когнитивных функций имеет фибрилляция предсердий (ФП). ФП самостоятельно является фактором риска развития КН, особенно у пожилых пациентов. Семилетнее наблюдение L. Evan (2013) за пациентами старше 60 лет показало, что при наличии ФП, когнитивные нарушения начинаются в более раннем возрасте [125]. Это связано с повышенным риском возникновения лакунарных инфарктов у четверти пациентов с ФП. В, основном, все исследования показывают роль постоянной формы ФП [116, 117, 122, 123, 124, 125, 126]. В доступной нам литературе сведения о пароксизмальной ФП единичны [22, 77].

Пациенты 2 группы нашего исследования имели ФП на ЭКГ в 73,3 %, а на Холтеровском мониторировании ЭКГ- 43,3%. Мы проанализировали значения показателя фонетической речевой активности в зависимости от наличия ФП, выявленной на ЭКГ или на Холтеровском мониторировании ЭКГ и оказалось, что пароксизмальная ФП самостоятельно значимо влияла на показатели литеральных ассоциаций, только при обнаружении её на ЭКГ у пациентов имеющих АГ. То есть, если пароксизм ФП зафиксирован на ЭКГ, значит, показатели беглости речи

и памяти у такого пациента будут снижены. Данный факт может показывать большее повреждение когнитивных функций в силу имеющихся явных и частых пароксизмов ФП, зафиксированных на ЭКГ. Так как этот метод является распространенным и доступным для выявления аритмий сердца.

По современным данным, при редких пароксизмах, у лиц моложе 60 лет имеется низкий уровень выявляемости ФП по 24 часовому Холтеровскому мониторингованию ЭКГ [137, 156, 187].

Заслуживает внимания влияние суправентрикулярной экстрасистолии на когнитивную функцию в нашем исследовании. Обнаружено, что при увеличении показателя САД в ночное время, количество парных суправентрикулярных экстрасистол возрастает ($r=0,36$; $p=0,052$) и снижается показатель семантической речевой активности ($r=-0,37$; $p=0,042$). То есть, возрастание количества парных суправентрикулярных экстрасистол приводит к снижению семантической речевой активности, что показывает, вместе с другими данными нашего исследования, иной механизм развития снижения памяти, нежели при АГ. Это согласуется с современными данными, где установлено, что частая суправентрикулярная экстрасистолия является предшественником бессимптомных пароксизмов ФП в 26% случаев. ФП вызывает повреждение гиппокампа с преобладанием лакунарных инфарктов мозга, что обуславливает полученный факт [264]. На другие показатели МоСА теста влияния суправентрикулярных экстрасистол не было.

Таким образом, проведенное нейропсихологическое тестирование показало, что СВН ритма увеличивали время проведения МоСА теста и снижали общий балл теста по сравнению с 1 группой, также, значимо ухудшали показатели регуляторно - исполнительных функций и памяти, в меньшей степени, показателей зрительно-пространственных навыков и внимания пациентов с АГ. Память страдала в большей степени и нарушения её определяли не только субтестами на память теста МоСА, но и по тесту фонетической речевой активности, по которому имелось достоверное отличие от 1 группы. Кроме этого, имелось отличие в механизмах возникновения патологии памяти. При

присоединении СВН ритма патологический процесс прогрессировал и, по-видимому, видоизменялся, так как нарушение памяти определялись начальным тестированием и имели связь со снижением семантической речевой активности. Все наши данные вместе с имеющимися современными исследованиями позволяют заподозрить первичный механизм снижения памяти при пароксизмальной ФП [234, 246, 247, 262, 264], что более опасно с плане прогрессирования додементных КН в слабоумие.

Жалобы когнитивного характера и данные опросника самооценки памяти самостоятельного диагностического значения не имели.

Выводы

1. У пациентов с ГБ II стадии, 1 степени повышения АД, риск 3 моложе 60 лет в отличие от здоровых лиц соответствующих возрастных групп имеют место нарушения когнитивных функций у 43% пациентов в виде снижения скорости мыслительного процесса, внимания, исполнительных функций, в меньшей степени памяти, зрительно - пространственных функций. Снижение памяти происходило за счёт регуляторных и нейродинамических нарушений - время выполнения теста увеличилось - $7,58 \pm 0,12$, по сравнению со здоровыми $5,69 \pm 0,17$ мин. Также общий балл по Монреальской Шкале оценки когнитивных функций был достоверно ниже $26,03 \pm 0,37$, по сравнению с группой контроля - $29,09 \pm 0,18$, но не достигал степени умеренных когнитивных нарушений.

2. У пациентов с ГБ II стадии, 1 степени повышения АД, риск 3 и суправентрикулярными нарушениями ритма сердца моложе 60 лет имеют место нарушения когнитивных функций у 23% пациентов по данным исходного теста. Присоединение суправентрикулярных нарушений ритма у пациентов с ГБ значимо увеличивало время выполнения МоСА теста - $8,65 \pm 0,12$ мин. и снижало общий балл теста - $185,17 \pm 3,12$ по сравнению с группой пациентов, имеющих только ГБ - $7,58 \pm 0,12$ мин. и $207,19 \pm 3,99$ баллов соответственно. После индексирования показателя общего балла теста на время, количество пациентов,

имеющих когнитивные нарушения увеличилось до 46%. При присоединении суправентрикулярных нарушений ритма сердца КН прогрессировали и видоизменялись. Память страдала в большей степени, имел место первичный механизм снижения памяти. Суправентрикулярные нарушения ритма самостоятельного влияния на когнитивные функции, в нашем исследовании, не оказывали.

3. Когнитивные жалобы в первой группе встречались в среднем в 34%, во второй – 38%. Жалобы когнитивного характера и данные опросника самооценки памяти во всех группах, в целом, не имели корреляции с общим баллом Монреальского теста.

4. На основе математической модели скрининговой оценки когнитивных функций у пациентов с артериальной гипертонией с помощью метода множественной линейной регрессии создана компьютерная программа, с помощью которой определяется состояние когнитивных функций у пациентов с жалобами на повышение АД, в зависимости от длительности артериальной гипертонии, размера левого предсердия по ЭХО-КГ и данных СМАД - суточного индекса систолического АД, среднего диастолического АД за день, индекса времени систолического АД за сутки.

Практические рекомендации

1. Всем пациентам с ГБ II стадии, при наличии АД выше целевых цифр, необходимо определять состояние когнитивных функций с помощью МоСА теста.

2. При присоединении суправентрикулярных нарушений ритма у пациентов с ГБ, необходимо рекомендовать более тщательное нейропсихологическое обследование показателей памяти у специалистов, так как память у пациентов этой группы страдает значительно на начальных этапах заболевания что может привести к быстрому прогрессированию КН.

3. Имеющиеся у пациента суправентрикулярные нарушения ритма без АГ не требуют проведения нейропсихологического тестирования.

4. Несмотря на то, что тест МоСА занимает короткое время для обследования, разработанная нами программа, позволяет мгновенно определять наличие или отсутствие когнитивных нарушений, удобна и проста в использовании на приеме терапевта, кардиолога, врача общей практики. Программа рекомендована к использованию с целью раннего выявления когнитивных нарушений у пациентов с ГБ, для определения тактики ведения таких пациентов

Перспективы дальнейшей разработки темы

Перспективы дальнейшей разработки темы заключаются в проведении повторных исследований когнитивных функций для определения степени прогрессирования КН, а также определение результативности использования разработанных рекомендаций, программы ЭВМ на изученном контингенте больных.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	— артериальная гипертония
АД	— артериальное давление
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения
ГБ	— гипертоническая болезнь
ГЛЖ	— гипертрофия левого желудочка
ДАД	— диастолическое артериальное давление
ДС	— дуплексное сканирование
ЕОК	— Европейское общество кардиологов
ИБС	— ишемическая болезнь сердца
ИАПФ	— ингибиторы ангиотензин превращающего фермента
БРА	— блокаторы ренин ангиотензина
ИМТ	— индекс массы тела
ИВ	— индекс времени
ИММЛЖ	— индекс массы миокарда левого желудочка
КН	— когнитивные нарушения
КДР ЛЖ	— конечный диастолический размер левого желудочка
КСР ЛЖ	— конечный систолический размер левого желудочка
ЛИ	— лакунарные инфаркты
ЛП	— левое предсердие
ЛПНП	— липопротеиды низкой плотности
МоСА	— Монрельская шкала оценки когнитивной функции
ОНМК	— острое нарушение мозгового кровообращения
ПД	— пульсовое давление
РААС	— ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РКО	— Российское кардиологическое общество
САД	— систолическое артериальное давление
СМАД	— суточное мониторирование артериального давления

СВН	— суправентрикулярные нарушения ритма
ТИА	— транзиторная ишемическая атака
ФВ ЛЖ	— фракция выброса левого желудочка
ХОБЛ	— хроническая обструктивная болезнь легких
ЭКГ	— электрокардиография
ЭХОКГ	— эхокардиография

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абасова, Л.И. Профилактика и коррекция когнитивных нарушений при артериальной гипертензии [Текст] / Л.И. Абасова, А.М. Бабаев // Кардиология. – 2009. – № 11. – С. 51–55.
2. Аронов, Д.М. Функциональные нагрузочные пробы в кардиологии [Текст] / Д.М. Аронов, В.П. Лупанов. – М.: МЕДпресс-информ, 2003. – 296 с.
3. Артериальная гипертензия и ранние когнитивные расстройства [Текст] / О.Л. Барбараш, И.М. Давидович, С.А. Смакотина [и др.]. – Кемерово : Кузбассвуиздат, 2011. – 131с.
4. Артериальная гипертензия и головной мозг [Текст] / В.И. Скворцова [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии. – 2006. – № 10. – С. 68–78.
5. Атаян, А.С. Идиопатическая артериальная гипотензия: неврологические нарушения, церебральная и центральная гемодинамика [Текст] / А.С. Атаян, А.В. Фонякин, В.В. Машин // Анналы клин., и эксперим. неврологии. – 2011. – № 2. – С. 4–7.
6. Ахутина, Т.В. Нейропсихологическое тестирование: обзор современных тенденций. К 110-летию со дня рождения А.Р. Лурия [Электронный ресурс] / Т.В. Ахутина, З.А. Меликян // PsyJournal.ru : портал психолог. изданий. – Клиническая и специальная психология. – 2012. – №2. – Режим доступа: <http://psyjournals.ru/psyclin/2012/n2/52599.shtml>, свободный. – Загл. с экрана (дата обращения: 17.02.2015).
7. Бабкин, А.П. Эффективность комбинированной антигипертензивной терапии при когнитивных расстройствах у пожилых больных [Текст] / А.П. Бабкин, Т.Л. Курбатова // Рос. кардиол. журн. – 2011. – № 3. – С.28–32.

8. Боголепова, А. Нарушение когнитивных функций у больных с артериальной гипертензией [Текст] / А. Боголепова, Е. Семушкина // ВРАЧ. – 2010. – № 5. – С. 8–12.
9. Боголепова, А.Н. Роль сердечно–сосудистой патологии в формировании и прогрессировании когнитивных нарушений [Текст] / А.Н. Боголепова, Е.Г. Семушкина // Неврологический журнал. – 2011. – № 4. – С. 27–31.
10. Бокерия, Л.А. Фибрилляция предсердий как фактор развития сердечно-сосудистых осложнений среди амбулаторных пациентов [Текст] / Л.А. Бокерия, И.В. Самородская, Е.Ю. Безъязычная // Мед. вестник Башкортостана. – 2011. – Т. 6, № 4. – С. 38–42.
11. Бугрова, С.Г. Мультиспиральная компьютерная томография в диагностике сосудистых умеренных когнитивных нарушений [Текст] / С.Г. Бугрова // Клиническая геронтология. – 2009. – № 10/11. – С. 22–24.
12. Влияние антигипертензивной терапии на клиническое состояние и качество жизни больных с начальными проявлениями гипертонической энцефалопатии [Текст] / Ю.Я. Варакин [и др.] // Тер. арх. – 2010. – № 12. – С. 10–15.
13. Влияние имплантации кардиостимулятора на когнитивную дисфункцию у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий: взаимосвязь с церебральной перфузией [Текст] / Н.Ю. Ефимова, В.И. Чернов, И.Ю. Ефимова [и др.] // Вестник аритмологии. – 2009. – № 54. – С. 15–19.
14. Гераскина, Л.А. Сосудистые когнитивные расстройства и деменция: факторы риска и подходы к терапии [Текст] / Л.А. Гераскина, А.В. Фонякин // Consilium medicum. – 2011. – № 2. – С. 81–85.
15. Государственный доклад о состоянии здоровья населения Российской Федерации в 2006 году [Текст]. – Москва. - 2007. – 247 с.

16. Гуревич, М.А. Артериальная гипертензия, когнитивные расстройства и мозговой инсульт: особенности терапии [Текст] / М.А. Гуревич // Фарматека. – 2006. – № 8. – С. 43–47.
17. Гусев, Е.И. Хроническая недостаточность мозгового кровообращения [Текст] / Е.И. Гусев // Неврология: нац. рук. / Е.И. Гусев [и др.]. – М., 2010. – С. 637–656.
18. Дамулин, И.В. Когнитивные расстройства при цереброваскулярной патологии [Текст] / И.В. Дамулин // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2009. – № 1. – С. 70–75.
19. Дамулин, И.В. Легкие когнитивные нарушения сосудистого генеза (часть II) [Текст] / И.В. Дамулин // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2006. – № 3. – С. 32–34.
20. Дамулин, И.В. Умеренные когнитивные расстройства: некоторые патогенетические, клинические и терапевтические аспекты [Текст] / И.В. Дамулин // Consilium medicum. – 2008. – № 2, Прил. – С. 17–22.
21. Деревнина, Е.С. Когнитивная дисфункция у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [Текст] / Е.С. Деревнина, Д.Г. Персашвили, Ю.Г. Шварц // Сердце. – 2013. – № 1. – С. 13–20.
22. Деревнина, Е.С. Когнитивные расстройства у пациентов с фибрилляцией предсердий [Текст] / Е.С. Деревнина, Д.Г. Персашвили, Ю.Г. Шварц // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 5, (часть 2). – С. 281–285.
23. Диагностика когнитивных нарушений на ранних стадиях сосудистых заболеваний головного мозга [Текст] / В.А. Семенов, А.В. Субботин, Е.Г. Арефьева [и др.] // Клиническая неврология. – 2009. – № 4. – С. 25–27.
24. Дума, С.Н. Отношение врачей первичного звена к ранней диагностике и лечению когнитивных нарушений [Текст] / С.Н. Дума // Психические расстройства в общей медицине. – 2010. – № 3. – С. 60–64.

- 25.Емелин, А.Ю. Структурная нейровизуализация в дифференциальной диагностике сосудистых когнитивных нарушений [Текст] / А.Ю. Емелин // Вестн. Рос. Воен.–мед. акад. – 2010. – № 3(31). – С. 97–10.
- 26.Еременко, Е.Ю. Оценка роли гипертрофии левого желудочка в развитии суправентрикулярных нарушений ритма сердца у пациентов с артериальной гипертензией [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.Ю. Еременко. – Санкт-Петербург.- 2011. – 21.
- 27.Захаров, В. Нарушение памяти и внимания: роль дегенеративного и сосудистого поражения мозга [Текст] / В. Захаров // Врач. – 2007. – № 3. – С. 26–31.
- 28.Захаров, В.В. Ведение пациентов с когнитивными нарушениями [Текст] / В.В. Захаров // Русский медицинский журнал. – 2007. – № 6. – С. 510–514.
- 29.Захаров, В.В. Всероссийская программа исследований эпидемиологии и терапии когнитивных расстройств в пожилом возрасте («Прометей») [Текст] / В.В. Захаров // Неврол. журн. – 2006. – № 11. – С. 27–32.
- 30.Захаров, В.В. Когнитивные нарушения в общеклинической практике [Текст] / В.В. Захаров, А.Б. Локшина. – М., 2009. – 8 с.
- 31.Захаров, В.В. Когнитивные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии [Текст] / В.В. Захаров, А.Б. Локшина // Русский медицинский журнал. – 2009. – № 20. – С. 1325–1329.
- 32.Захаров, В.В. Медикаментозные и немедикаментозные методы коррекции когнитивных нарушений [Текст] / В.В. Захаров // Consilium Medicum. – 2014. – № 02. – С. 24–29.
- 33.Захаров, В.В. Нейropsychологические тесты. Необходимость и возможность применения [Текст] / В.В. Захаров // Consilium medicum. – 2011. – № 2. – С. 98–106.

- 34.Захаров, В.В. Эволюция когнитивного дефицита: легкие и умеренные когнитивные нарушения [Текст] / В.В. Захаров // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2012. – № 2. – С. 12–21.
- 35.Захаров, В.В. Распространенность и лечение когнитивных нарушений в неврологической клинике (Результаты Всероссийского исследования «ПРОМЕТЕЙ») [Текст] / В.В. Захаров // Consilium medicum. – 2008. – №2. – С.114–118.
- 36.Захаров, В.В. Умеренные когнитивные нарушения как мультидисциплинарная проблема [Текст] / В.В. Захаров // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2010. – № 2. – С. 5–10.
- 37.Захаров, В.В. Умеренные когнитивные расстройства: диагностика и лечение [Текст] / В.В. Захаров // Фарматека. – 2010. – № 5. – С. 33–38.
- 38.Иванова, А.Е. Масштабы и компоненты сокращения смертности: региональные особенности [Текст] / А.Е. Иванова // Материалы науч.-практич. мероприятий V Всерос. форума «Здоровье нации- основа процветания России». – М., 2009. – С. 250.
- 39.Иллариошкин, С.Н. Ранние (додементные) формы когнитивных расстройств [Текст] / С.Н. Иллариошкин // Consilium medicum. – 2007. – № 2. – С. 107–110.
- 40.Истомина, Т.А. Рецидивирующая фибрилляция предсердий: симптомное и бессимптомное течение, предикторы рецидивов [Текст] / Т.А. Истомина Е.В. Сердечная // Материалы II Всерос. съезда аритмологов: бюл. НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2007. – № 3. – С. 140
- 41.Кадыков, А.С. Сосудистые заболевания головного мозга [Текст] / А.С. Кадыков, Н.В. Шахпаронова. – М., 2010. – 192 с.

42. Касаткина, Е.Е. Мозговая гемодинамика у больных гипертонической болезнью [Текст] / Е.Е. Касаткина, Л.Ф. Стрелкова, Л.Ф. Муталова // Казан. мед. журн. – 2007. – № 5. – С. 434–437.
43. Катунина, Е.А. Когнитивные нарушения при хронической недостаточности мозгового кровообращения [Текст] / Е.А. Катунина // Consilium medicum. – 2011. – № 1. – С. 9–12.
44. Клинические и эхокардиографические предикторы рецидивов фибрилляции и трепетания предсердий после электрической кардиоверсии [Текст] / О.И. Кейко, Д.В. Герок, М.Ю. Гиляров [и др.] // Вестник аритмологии. – 2011. – № 65. – С. 63–67.
45. Кобалава, Ж.Д. Артериальная гипертония, деменция и антигипертензивная терапия у пациентов пожилого возраста [Текст] / Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская, Е.Е. Тюлькина // Терапевтический архив. – 2009. – № 10. – С. 64–70.
46. Кобалава, Ж.Д. Артериальная гипертония. Ключ к диагностике и лечению [Текст] / Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская, В.С. Моисеев. – М. : ГЭОТАР–Медиа, 2009. – 864 с.
47. Кобалава, Ж.Д. Суточное мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение [Текст] / Ж.Д. Кобалава, С.Н. Терещенко, А.Л. Калинин. – М., 1997. – 11 с.
48. Когнитивная дисфункция и состояние мозгового кровообращения у больных артериальной гипертонией, возможности медикаментозной коррекции [Текст] / Н.Ю. Ефимова, В.И. Чернов, И.Ю. Ефимова [и др.] // Неврологии и психиатрии. – 2008. – № 11. – С. 10–15.

49. Когнитивные расстройства у больных артериальной гипертензией: ранняя диагностика, возможности оптимизации фармакотерапии [Текст] / М.Н. Дадашева, Д.С. Касаткин, Т.И. Вишнякова [и др.] // Consilium medicum. – 2011. – № 9. – С. 32–36.
50. Когнитивные расстройства у пациентов с артериальной гипертензией [Текст] / Ю.А. Старчина [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии. – 2008. – № 4. – С. 19–23.
51. Корсакова, Н.К. Экспресс методика оценки когнитивных функций при нормальном старении [Текст] / Н.К. Корсакова, Е.Ю. Балашова, И.Ф. Рощина // Журн. неврологии и психиатрии. – 2009. – № 2. – С. 44–50.
52. Котова, О.В. Гипертензивная энцефалопатия: патогенез и общие принципы профилактики [Текст] / О.В. Котова, Е.С. Акарачкова // Фарматека. – 2010. – № 12(206). – С. 66–71.
53. Крюков, Н.Н. Справочник терапевта [Текст] / Н.Н. Крюков, М.А. Качковский. – М., 2011. – 234 с.
54. Кушаковский, М.С. Аритмии сердца [Текст] / М.С. Кушаковский. – СПб.: Фолиант, 2007. – 672 с.
55. Левин, О.С. Диагностика и лечение умеренно выраженных нарушений в пожилом возрасте [Текст] / О.С. Левин // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 2006. – № 106(8). – С. 42–49.
56. Левин, О.С. Дисциркуляторная энцефалопатия: современные представления о механизмах развития и лечении [Текст] / О.С. Левин // Consilium medicum. – 2007. – № 8. – С. 72–79.
57. Левин, О.С. Когнитивные нарушения в практике терапевта: заболевания сердечно-сосудистой системы [Текст] / О.С. Левин // Consilium medicum. – 2009. – № 2. – С. 55–61.

- 58.Левин, О.С. Ранняя диагностика деменции [Текст] / О.С. Левин // Пожилой пациент. – 2009. – № 1. – С. 20–30.
- 59.Левин, О.С. Семь шагов в диагностике и лечении когнитивных нарушений [Текст] / О.С. Левин. – М., 2007. – 11 с.
- 60.Лечение фибрилляции предсердий [Текст]: метод. реком. / Е.В. Сердечная, Б.А. Татарский, Л.А. Кульминская. – Архангельск: Изд. центр СГМУ, 2008. – 80 с.
- 61.Локшина, А.Б. Распространенность и лечение недементных когнитивных расстройств в пожилом возрасте [Текст] / А.Б. Локшина // Consilium medicum. – 2008. – № 7. – С. 76–80.
- 62.Лурия, А.Р. Основы нейропсихологии [Текст] / А.Р. Лурия. – М.: Академия, 2002. – 384 с.
- 63.Маколкин, В.И. Церебральные осложнения гипертонической болезни в практике терапевта [Текст] / В.И. Маколкин // Лечащий врач. – 2009. – № 2. – С.17–21.
- 64.Маркин, С.П. Нарушение когнитивных функций в практике врача [Текст] / С.П. Маркин // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2010. – № 11. – С. 66–72.
- 65.Медико-демографические показатели Российской Федерации, 2006 г. Статистические материалы [Текст]. – Москва, 2007. – 179 с.
- 66.Митрофанова, Л.Б. Гистологические изменения в миокарде больных с фибрилляцией предсердий [Текст] / Л.Б. Митрофанова // Бюл. Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. – 2011. – №8. – С. 35–41.

67. Морозова, Т.Е. Сердечно-сосудистые заболевания и когнитивные нарушения [Текст] / Т.Е. Морозова, С.М. Рыкова // Consilium medicum. – 2010. – № 9. – С. 85–89.
68. Мохова, О.И. Когнитивные нарушения и их лечение [Текст] / О.И. Мохова // Клиническая геронтология. – 2008. – № 8. – С. 26–32.
69. Мурашко, Н.К. Однофотонная эмиссионная томография при хронической гипертонической энцефалопатии [Текст] / Н.К. Мурашко // Клиническая геронтология. – 2007. – № 8. – С. 26–29.
70. Неврология [Текст]: нац. рук. / Е.И. Гусев [и др.]. – М., 2010. – 1040 с.
71. Незнанов, Н.Г. Состояние когнитивных функций у больных с гипертонической болезнью I-II степени и избыточной массой тела [Текст] / Н.Г. Незнанов, В.Р. Пиотровская // Российский психиатрический журнал. – 2010. – № 3. – С. 30–36.
72. Нилова, О.В. Расстройства высших корковых функций и особенности гемодинамических нарушений у больных артериальной гипертензией [Текст] / О.В. Нилова, С.В. Колбасников // Неврол. вестн. – 2008. – № 2. – С. 37–41.
73. Оганов, Р.Г. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний [Текст] / Р.Г. Оганов, С.А. Шальнова, А.М. Калинина. – М., 2012. – 211 с.
74. Основные направления Государственной политики в области формирования здорового образа жизни [Текст] / И.В. Образцова // Материалы науч.-практич. мероприятий V Всерос. форума «Здоровье нации- основа процветания России». – М., 2009. – С. 72–74.
75. Остроумова, О. Когнитивные функции – новая «МИШЕНЬ» для терапии у пациентов с гипертонической болезнью [Текст] / О. Остроумова // Врач. – 2011. – № 5. – С. 54–57.

76. Ощепкова, Е.В. Гипертоническая энцефалопатия: проблема терапевта (кардиолога) или невролога [Текст] / Е.В. Ощепкова // Тер. арх. – 2009. – № 1. – С. 79–84.
77. Особенности когнитивного статуса больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий [Текст] / Т.В. Ануфриева, С.Л. Постникова, В.А. Ануфриев [и др.] // Леч. дело. – 2014. – № 1. – С. 55–61.
78. Парфенов, В.А. Когнитивные расстройства при цереброваскулярных заболеваниях: диагноз и лечение [Текст] / В.А. Парфенов, Ю.А. Старчина // Русский медицинский журнал. – 2008. – № 12. – С. 1650–1655.
79. Петрова, М.М. Характеристика когнитивных нарушений у больных артериальной гипертонией [Текст] / М.М. Петрова, Н.А. Шнайдер, О.В. Еремина // Кардиоваскуляр. терапия и профилактика. – 2008. – № 2. – С. 36–39.
80. Потешкина, Н.Г. Структурно-функциональное ремоделирование миокарда и прогнозирование аритмий у больных артериальной гипертонией [Текст] / Н.Г. Потешкина, П.Х. Джанашия // Артериальная гипертензия. – 2005. – Т. 11, № 4. – С. 10–18.
81. Правительство РФ. Постановление от 17.07.01 № 540 «О Федеральной целевой программе «Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Российской Федерации» [Электронный ресурс] // Гарант.РУ : информационно–правовой портал [сайт]. – Режим доступа : <http://base.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc;base=LAW;n=87685>. – Загл. с экрана (дата обращения 14.02.15).
82. Предупреждение прогрессирования когнитивных нарушений у больных с сосудистыми заболеваниями головного мозга [Текст] / М.Ю. Максимова [и др.] // Трудный пациент. – 2011. – № 6. – С. 3–7.

- 83.Преображенская, И.С. Умеренные когнитивные расстройства: диагностика и лечение [Текст] / И.С. Преображенская // Consilium medicum. –2008. – № 1, Прил. – С. 53–58.
- 84.Путилина, М.В. Диагностика и терапия легких и умеренных когнитивных расстройств у пациентов пожилого возраста с гипертонической энцефалопатией [Текст] / М.В. Путилина // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2011. – № 2. – С. 83–86.
- 85.Реестр Российских клинических исследований. ЭПОХА [Текст] / под ред. Ю.Б. Белоусова, М.В. Леоновой, Д.Ю. Белоусова. – М., 2008. – вып.1. – 94 с.
- 86.Рекомендации ВНОК и ВНОА по диагностике и лечению ФП 2011 год. Рациональная Фармакотерапия [Текст] // Кардиологи. – 2011. – № 4, прил. – 94 с.
- 87.РЕЛИФ Регулярное лечение и профилактика – ключ к улучшению ситуации с сердечно-сосудистыми заболеваниями в России: результаты российского многоцентрового исследования. Часть I [Текст] / Р.Г. Оганов, Г.В. Погосова, И.Е. Колтунов [и др.] // Кардиология. – 2007. – №5. – С. 58–66.
- 88.Российское медицинское общество по артериальной гипертонии (РМОАГ) Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр) [Текст] // Системные гипертензии. – 2010. – № 3. – С. 5–26.
- 89.Севастьянова, Е.В. Диагностические критерии и структура когнитивных нарушений при артериальной гипертензии [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.В. Севастьянова. – Саратов, 2008. – 23с.

90. Сердечно-сосудистые заболевания [Электронный ресурс] // Всемирная организация здравоохранения [сайт]. – Информационный бюл. – 2015. – Янв., № 317. – Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/ru/index.html>, свободный. – Загл. с экрана (дата обращения 23.03.2015).
91. Смакотина, С.А. Показатели нейродинамики у пациентов молодого и среднего возрастов с гипертонической болезнью [Текст] / С.А. Смакотина, О.А. Трубникова, О.Л. Барбараш // Кардиоваскуляр. терапия и профилактика. – 2008. – № 2. – С. 40–43.
92. Современные взгляды на тактику ведения пациентов с фибрилляцией предсердий [Текст] / В.А. Ахмедов, В.Т. Долгих, Д.В. Наумов [и др.] // Врач. – 2008. – № 2. – С. 65–66.
93. Современные возможности нейровизуализации в диагностике деменций [Текст] / М.М. Одинак, А.Ю. Емелин, В.С. Декан [и др.] // Психиатрия. – 2009. – № 1(37). – С. 57–61.
94. Современные неинвазивные методы измерения артериального давления для диагностики артериальной гипертонии и оценки эффективности антигипертензивной терапии [Текст]: пособие для врачей / А.Н. Рогоза, Е.В. Ощепкова, Е.В. Цагареишвили [и др.]. – М.: МЕДИКА, 2007. – 125с.
95. Соколова, Л.П. Алгоритм терапевтических действий врача общей практики при легких и умеренных (додементных) когнитивных расстройствах [Текст] / Л.П. Соколова, В.И. Шмырев // Фарматека. – 2011. – № 11. – С. 67–74.
96. Состояние микроциркуляции у пациентов с пароксизмальной и постоянной формами фибрилляции предсердий [Текст] / С.А. Крыжановский, Б.З. Сиротин, К.В. Жмеренецкий [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал. – 2012. – № 4. – С. 6–9.

97. Стародубцев, А.И. Когнитивные расстройства сосудистого генеза у пациентов молодого возраста [Текст] / А.И. Стародубцев, И.Н. Долгова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2010. – № 10. – С. 14–16.
98. Субботин, А.В. Диагностика когнитивных нарушений на ранних стадиях сосудистых заболеваний головного мозга [Текст] / А.В. Субботин [и др.] // Клин. неврология. – 2009. – № 4. – С. 25–27.
99. Суслина, З.А. Сосудистые заболевания головного мозга [Текст] / З.А. Суслина, Ю.Я. Варакин, Н.В. Верещагин. – М., 2009. – 350 с.
100. Тихонова, Г.И. Методы оценки продолжительности жизни в трудоспособном возрасте и вклада отдельных причин смерти в её укорочение [Текст] / Г.И. Тихонова, Т.Ю. Горчакова // Материалы науч.-практич. мероприятий V Всерос. форума «Здоровье нации- основа процветания России». – М., 2009. – С. 79–81.
101. Фонякин, А.В. Артериальная гипертензия, цереброваскулярная патология и сосудистые когнитивные расстройства. Актуальные вопросы [Текст] : краткое рук. для врачей / А.В. Фонякин, Л.А. Гераскина; под ред. член-кор. РАМН, проф. З.А. Суслиной. – М., 2006. – 25 с.
102. Целуйко, В.И. Выявление независимых предикторов рецидива мерцательной аритмии у больных с пароксизмальной и персистирующей формой фибрилляции предсердий [Текст] / В.И. Целуйко, З.С. Вашакидзе, А.Б. Лучков // Медицина неотложных состояний. – 2011. – № 4(35). – С. 14–18.
103. Шахматов, М.А. Суточное мониторирование артериального давления и поражение органов-мишеней у больных артериальной гипертонией [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / М.А. Шахматов. – Томск, 1999. – 20 с.
104. Шиллер, Н.Б. Клиническая эхокардиография, второе издание [Текст] / Н.Б. Шиллер, М.А. Осипов. – М.: Практика, 2005. – 344 с.

105. Шишкова, В.Н. Проблема когнитивного дефицита у пациентов с метаболическим синдромом [Текст] / В.Н. Шишкова, М.Е. Осыченко // *Consilium medicum*. – 2011. – № 10. – С. 114–118.
106. Шлымова, Р.О. Нарушение суточного ритма артериального давления — фактор риска развития когнитивных нарушений у больных с артериальной гипертонией [Текст] / Р.О. Шлымова, А.М. Майкотова, М.К. Тундыбаева // *Функцион. диагностика*. – 2007. – № 1, спец. вып. – С. 25–32.
107. Шляхто, Е.В. Влияние терапии блокаторами рецепторов к ангиотензину II на развитие когнитивных расстройств у больных артериальной гипертензией: результаты исследования OSCAR [Текст] / Е.В. Шляхто, И.Б. Зуева // *Артериальная гипертензия*. – 2010. – Т. 16, № 2. – С. 22–29.
108. Шмырев, В.И. Особенности метаболизма мозга при легких и умеренных (додементных) когнитивных расстройствах различного генеза [Текст] / В.И. Шмырев, Л.П. Соколова // *Медицинская наука и образование Урала*. – 2011. – № 2. – С. 64–68.
109. Шодиева, Н. Когнитивные расстройства в общетерапевтической практике [Текст] / Н. Шодиева, Л. Пименов, И. Иванова // *Врач*. – 2011. № 9. – С. 72–74.
110. Эпидемиология артериальной гипертонии в России. Результаты Федерального мониторинга 2003-2010г. [Текст] / Р.Г. Оганов, Т.Н. Тимофеева, И.Е. Колтунов [и др.] // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2011. – № 1. – С. 9–13.
111. Яхно, Н. Нарушения когнитивных функций в пожилом возрасте [Текст] / Н. Яхно, В. Захаров // *Врач*. – 2008. – № 9. – С. 28–33.

112. Яхно, Н.Н. Сопоставление клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии Сообщение 2 когнитивные нарушения [Текст] / Н.Н. Яхно, О.С. Левин, И.В. Дамулин // Неврол. журн. – 2001. – Т. 6, №3. – С. 10–19.
113. Яхно, Н.Н. Сосудистые когнитивные расстройства – клинические проявления, диагностика, лечение [Текст] / Н.Н. Яхно, И.С. Преображенская // Неврологический журнал. – 2007. – № 5. – С. 45–51.
114. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia II [Text] / B. Skood, S. Lernfelt, S. Landahl [et al.] // Lancet. – 1996. – Vol. 347. – P.1141–1145.
115. A review of screening tests for cognitive impairment [Text] / B. Cullen, B. O'Neill, J.J. Evans [et al.] // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 2007. – Aug., Vol. 78(8). – P. 790–799.
116. Atrial fibrillation (AF) and cognitive impairment in the elderly: a case-control study [Text] / A. Bellomo, G. De Benedetto, C. Fossati [et al.] // Arch. Gerontol. Geriatr. – 2012. – Vol. 55(2). – P. 247–250.
117. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of atrial fibrillation [Text] / A. John Camm, P. Kirchhof, G.Y.H. Lip [et al.] // Eur. Heart J. – 2010. – Vol.31. – P. 2369–2429.
118. An epidemiologic study of mild cognitive impairment in Kolkata, India. See comment in PubMed Commons below [Text] / S.K. Das, P. Bose, A. Biswas [et al.] // Neurology. – 2007. – Jun. 5, Vol. 68(23). – P. 2019–2026.
119. Arterial hypertension and cognitive dysfunction in physiologic and pathologic aging of the brain [Text] / A. Lanari, G. Silvestrelli, P. De Dominicis [et al.] // Am. J. Geriatr. Cardiol. – 2007. – Vol. 16, № 3. – P. 158–164.
120. Association of white matter hyperintensity volume with decreased cognitive functioning: The Framingham Heart Study [Text] / J.M. Massaro, P.A. Wolf, M.E. Young [et al.] // Arch Neurol. – 2006. – Vol. 63. – P. 246–250.

121. Atrial ectopic activity in cryptogenic ischemic stroke and TIA: a risk factor for recurrence [Text] / J. Pinho, C.G. Braga, S. Rocha [et al.] // J. Stroke Cerebrovasc. Dis. 2015. – Feb., Vol. 24(2). – P. 507–510. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.09.029.
122. Atrial fibrillation and cognitive function: case-control study [Text] / E. O’Connell, C. Gray, J. French [et al.] // J. Neurol. Neurosurg. Psych. – 1998. – Vol. 65. – P. 386–389.
123. Atrial fibrillation and dementia in a population based study: the Rotterdam study [Text] / O. Alewijn, M. Monique, M.B. Breteler [et al.] // Stroke. – 1997. – Vol. 28. – P. 316–321.
124. Atrial fibrillation and mild cognitive impairment: what correlation? [Text] / D. Puccio, G. Novo, V. Baiamonte [et al.] // Minerva Cardioangiol. – 2009. – Apr., Vol. 57(2). – P. 143–150.
125. Atrial fibrillation and cognitive decline: A longitudinal cohort study [Text] / L. Evan, B. McKnight, M. Bruce [et al.] // Neurol. – 2013. – Vol. 81. – P. 119–125.
126. Atrial fibrillation and risk of dementia: a prospective cohort study [Text] / S. Dublin, M.L. Anderson, S.J. Haneuse [et al.] // J. Am. Geriatr. Soc. – 2011. – Vol. 59(8). – P. 1369–1375.
127. Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy [Text] / S. Knecht, C. Oelschlager, T. Duning [et al.] // Eur. Heart J. – 2008. – Vol. 29. – P. 2125–2132.
128. Atrial fibrillation is an independent determinant of low cognitive function: a cross-sectional study in elderly men [Text] / L. Kilander, B. Andren, H. Nyman [et al.] // Stroke. – 1998. – Vol. 29. – P. 1816–1820.
129. Atrial fibrillation is associated with lower cognitive performance in the Framingham offspring men [Text] / M.F. Elias, L.M. Sullivan, P.K. Elias [et al.] // J. Stroke Cerebrovasc. Dis. – 2006. – Vol. 15. – P. 214–222.

130. Atrial Fibrillation and Risk of Dementia: A Prospective Cohort study [Text] / Sascha Dublin, Melissa L. Anderson, Sebastien J. Haneuse [et al.] // J. Am. Geriatr. Soc. – 2011. – Vol. 59(8). – P. 1369–1375.
131. Atrial ectopy as a predictor of incident atrial fibrillation: a cohort study [Text] / T.A. Dewland, E. Vittinghoff, M.C. Mandyam [et al.] // Ann. Intern. Med. – 2013. – Dec. 3, Vol. 159(11). – P. 721–728. doi: 10.7326/0003-4819-159-11-201312030-00004.
132. Atrial premature beats predict atrial fibrillation in cryptogenic stroke: results from the EMBRACE Trial [Text] / D.J. Gladstone, P. Dorian, M. Spring [et al.]; EMBRACE Steering Committee and Investigators; EMBRACE Steering Committee or Operations Committee // Stroke. – 2015. – Apr., Vol. 46(4). – P. 936–941. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.008714.
133. Birns, J. Cognitive function and hypertension [Text] / J. Birns, L. Kalra // J. Human Hypertension. – 2009. – Vol. 23. – P. 86–96.
134. Blood pressure and risk of dementia: results from the Rotterdam study and the Gothenburg H-70 Study [Text] / A. Ruitenberg, I. Skoog, A. Ott [et al.] // Dement Geriatr. Cogn. Disord. – 2001. – Vol. 12(1). – P. 33–39.
135. Cardiac arrhythmias on 24-h ambulatory electrocardiography in older women and men: the Cardiovascular Health Study [Text] / T.A. Manolio, C.D. Furberg, P.M. Rautaharju [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 1994. – Mar. 15, Vol. 23(4). – P. 916–925.
136. Cardiac disease associated with increased risk of nonamnesic cognitive impairment: stronger effect on women [Text] / R.O. Roberts, Y.E. Geda, D.S. Knopman [et al.] // JAMA Neurol. – 2013. – Mar., Vol. 70(3). – P. 374–382.
137. Cardiovascular risk factors and cognitive decline in middle-aged adults [Text] / D. Knopman, L.L. Boland, T. Mosley [et al.] // Neurology. – 2001. – Vol. 56. – P. 42–48.

138. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update [Text] / M. Nichols, N. Townsend, P. Scarborough [et al.] // *Eur Heart J.* – 2013. – Vol. 34. – P. 3028–3034.
139. Cerebral white matter lesions, vascular risk factors, and cognitive function in a population-based study: the Rotterdam Study [Text] / M. Breteler, J. Swieten, M. Bots [et al.] // *Neurology.* – 1994. – Vol. 44. – P. 1246–1252.
140. Change in blood pressure and incident dementia: a 32-year prospective study [Text] / R. Stewart, Q.L. Xue, K. Masaki [et al.] // *Hypertension.* – 2009. – Vol. 54. – P. 233–240.
141. CIND and MCI in the Italian elderly: frequency, vascular risk factors, progression to dementia [Text] / A. Di Carlo, M. Lamassa, M. Baldereschi [et al.] // *Neurology.* – 2007. – May 29, Vol. 68(22). – P. 1909–1916.
142. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people. The Cardiovascular Health Study [Text] / W.T. Longstreth, T.A. Manolio, A. Arnold [et al.]; For the Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group // *Stroke.* – 1996. – Vol. 27. – P.1274–1282.
143. Clinical problems at the end of life in a Swedish population, including the role of advancing age and physical and cognitive function [Text] / E. Jakobsson, F. Gaston-Johansson, J. Ohlen [et al.] // *Scand. J. Public Health.* – 2008. – Vol.36, № 2. – P. 177–182.
144. Cognitive and memory training in adults at risk of dementia: a systematic review [Text] / N.J. Gates, P.S. Sachdev, M.A. Fiatarone Singh [et al.] // *BMC Geriatr.* – 2011. – Sep. 25, Vol. 11. – P. 55.
145. Cognitive Impairment in Older Adults Without Dementia: Clinical and Pathologic Outcomes in a Community-Based Sample [Text] / Wang [et al.] // *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* – 2009. – Vol. 22. – P. 256–265.

146. Cognitive rehabilitation interventions for executive function: moving from bench to bedside in patients with traumatic brain injury [Text] / K. Cicerone, H. Levin, J. Malec [et al.] // Journal of Cognitive Neuroscience. – 2006. – Vol.18(7). – P. 1212–1222.
147. Cognitive reserve and its relevance for the prevention and diagnosis of dementia [Text] / R. Pernecky, P. Alexopoulos, G. Schmid [et al.] // Nervenarzt. – 2011. – Vol. 82(3). – P. 325–330, 332–335.
148. Cognitive Screening for Dementia and Mild Cognitive Impairment in Assisted Living: Comparison of 3 Tests [Text] / D.I. Kaufer, M.D. Christianna, S. Williams [et al.] // Journal of the Am. Med. Directors Association. – 2008. – Vol. 9, №8. – P. 586–593.
149. Conversion to dementia from mild cognitive disorder: the Cache County Study [Text] / J.T. Tschanz, K.A. Welsh-Bohmer, C.G. Lyketsos [et al.] // Neurology. – 2006. – Jul. 25, Vol. 67(2). – P. 229–223.
150. Cryptogenic Stroke and underlying Atrial Fibrillation (CRYSTAL AF): design and rationale [Text] / A.M. Sinha, H.C. Diener, C.A. Morillo [et al.] // Am. Heart J. – 2010. – Vol. 160. – P. 36–41.
151. Day-by- day variability of blood pressure and heart rate at home as a novel predictor of prognosis: the Ohasama study [Text] / M. Kikuya, T. Ohkubo, H. Metoki [et al.] // Hypertension. – 2008. – Vol. 52. – P. 1045–1050.
152. Detecting MCI and dementia in primary care: efficiency of the MMS, the FAQ and the IQCODE [Text] / I. Cruz-Orduna, J.M. Bellon, P. Torrero [et al.] // Family Practice. – 2012. – Vol. 29(4). – P. 401–406.
153. Detection of dementia in primary care: comparison of the original and a modified Mini-Cog assessment with the mini-mental state examination [Text] / G. Kamenski, T. Dorner, K. Lawrence [et al.] // Mental Health in Family Medicine. – 2009. – Vol. 6(4). – P. 209–217.

154. Detection of paroxysmal atrial fibrillation by prolonged electrocardiographic recording after ischaemic stroke in patients aged <60 years: A study with 21-day recording using the SpiderFlash(®) monitor [Text] // Arch. Cardiovasc. Dis. – 2015. – Mar., Vol. 108(3). – P. 189–196. doi: 10.1016/j.acvd.2014.11.003.
155. Detection of silent cerebrovascular disease refines risk stratification of hypertensive patients [Text] / L.H. Henskens, R.J. van Oostenbrugge, A.A. Kroon [et al.] // J. Hypertens. – 2009. – Vol. 27. – P. 846–853.
156. Development of a rapid screening instrument for mild cognitive impairment and undiagnosed dementia [Text] / N.K. Steenland, C.M. Auman, P.M. Patel [et al.] // J. Alzheimers Dis. – 2008. – Nov., Vol. 15(3). – P. 419–427.
157. Differences in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension between developing and developed countries [Text] / M. Pereira, N. Lunet, A. Azevedo [et al.] // J. Hypertens. – 2009. – Vol. 27. – P. 963–975.
158. Distinctive clinical features of mild cognitive impairment with subcortical cerebrovascular disease [Text] / S. Gallyzzi, C.F. Sheu, O. Zanetti [et al.] // Dement. Geriatr. Cogn. Disord. – 2005. – Vol. 19. – P. 196–203.
159. Does the combination of the MMSE and clock drawing test (mini-clock) improve the detection of mild Alzheimer's disease and mild cognitive impairment [Text] / J. Cacho, J. Benito-León, R. García-García [et al.] // Journal of Alzheimer's Disease. – 2010. – Vol. 22(3). – P. 889–896.
160. Dubois, P. Amnestic MCI or prodromal Alzheimer's disease Lancet [Text] / P. Dubois, M. Albert // Neurology. – 2004. – Vol. 3. – P. 246–248.
161. Early and comprehensive management of atrial fibrillation: executive summary of the proceedings from the 2nd AFNET-EHRA consensus conference 'research perspectives in AF' [Text] / P. Kirchhof, J. Bax, C. Blomstrom-Lundquist [et al.] // Eur. Heart J. – 2009. – Vol. 30. – P. 2969–2977.

162. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings [Text] / R.B. Devereux, D.R. Alonso, E.M. Lutas [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 1986. – Vol. 57. – P. 450–458.
163. Effects of systolic blood pressure on white-matter integrity in young adults in the Framingham Heart Study: a cross-sectional study [Text] / P. Maillard, S. Seshadri, A. Beiser [et al.] // *Lancet Neurol.* – 2012. – Vol. 11. – P. 1039–1047.
164. Epidemiologic features of asymptomatic cerebral infarction in patients with nonvalvular atrial fibrillation [Text] / W. Feinberg, J. Seeger, R. Carmody [et al.] // *Arch Intern. Med.* – 1990. – Vol. 150. – P. 2340–2344.
165. Executive functions deficit in mild cognitive impairment [Text] / L. Traykov, N. Raoux, F. Latour [et al.] // *Cogn. Behav. Neurol.* – 2007. – Dec., Vol.20(4). – P. 219–224.
166. Extent and distribution of white matter hyperintensities in normal aging, MCI, and AD [Text] / E. Fletcher, D. Harvey [et al.] // *Neurology.* – 2006. – Vol.67. – P. 2192–2198.
167. Fagard, R.H. Daytime and night-time blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension. [Text] / R.H. Fagard, A. Cornelissen // *J. Hypertens.* – 2007. – Vol. 25. – P. 2193–2198.
168. Fisher, C.M. Lacunar strokes and infarcts: a review [Text] / C.M. Fisher // *Neurology.* – 1982. – Vol. 32. – P. 871–876.
169. Fleminger, S. Cerebrovascular disorders [Text] / S. Fleminger // *Lishman's Organic Psychiatry: A Textbook of Neuropsychiatry* / A.S. David [et al.]. – Singapore, 2009. – Ch. 8. – P. 473–542.
170. Folstein, M.F. «Mini-Mental State»: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician [Text] / M.F. Folstein, S.E. Folstein, P.R. McHugh // *Journal of Psychiatric Research.* – 1975. – Vol. 12. – P. 189–198.

171. Forette Syst-Eur study (Systolic hypertension in Europe Investigators. The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study [Text] / F. Forette, M.L. Seux, J.A. Staussen [et al.] // Arch. Intern. Med. – 2002. – Vol. 162, № 18. – P. 661–663.
172. Frequency and course of mild cognitive impairment in a multiethnic community [Text] / J.J. Manly, M.X. Tang, N. Schupf [et al.] // Ann. Neurol. – 2008. – Apr., Vol. 63(4). – P. 494–506.
173. Frequent atrial premature beats predict paroxysmal atrial fibrillation in stroke patients: an opportunity for a new diagnostic strategy [Text] / D. Wallmann, D. Tüller, K. Wustmann [et al.] // Stroke. – 2007. – Aug., Vol. 38(8). – P.2292–2294.
174. Friberg, L. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation [Text] / L. Friberg, N. Hammar, M. Rosengvist // Eur. Hert. J. – 2010. – Vol. 31. – P. 967–975.
175. Functional and cognitive criteria produce different rates of mild cognitive impairment and conversion to dementia [Text] / J. Saxton, B.E. Snitz, O.L. Lopez [et al.] // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 2009. – Vol. 80(7). – P.737
176. Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and European Society of Cardiology (ESC) [Text] // J. Hypertens. – 2013. – Vol. 31. – 1281-1357.
177. Goette, A. Electrical remodeling in atrial fibrillation. time course and mechanisms [Text] / A. Goette, C. Honeycutt, J. Langberg // J. Circulation. – 1996. – Vol. 94(11). – P. 2968–2974.
178. Gross, A.F. The cognitive impact of atrial fibrillation [Text] / A.F. Gross, T.A. Stern // Prim. Care Companion CNS Disord. – 2013. – Vol. 15(1). – doi: 10.4088/PCC.12f01471

179. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) [Text] / J. Camm, P. Kirchhoff, G.Y.H. Lip [et al.] // Eur. Heart J. – 2010. – Vol. 31. – P. 2369–2429.
180. Halperin, J.L. Atrial fibrillation and stroke: new ideas, persistent dilemmas [Text] / J.L. Halperin, R.G. Hart // Stroke. – 1988. – Vol. 19. – P. 937–941.
181. Hashimoto, M. Premature atrial contraction as a predictor of postoperative atrial fibrillation [Text] / M. Hashimoto, A. Yamauchi, S. Inoue // Asian Cardiovasc. Thorac. Ann. – 2015. – Feb., Vol. 23(2). – P. 153–156. doi: 10.1177/0218492314534845.
182. Hypertension is related to cognitive impairment : a 20-year follow-up of 999 men [Text] / L. Kilander, H. Nyman, M. Boberg [et al.] // Hypertension. – 1998. – Vol. 31. – P. 780–786.
183. Hypertension. A disease of the microcirculation? [Text] / F. Feihl, L. Liaudet, B. Waeber [et al.] // Hypertension. – 2006. – Vol. 48. – P. 1–7.
184. Impact of age on the importance of Systolic and Diastolic Blood Pressures for Stroke Risk: The MOnica, Risk, Genetics, Archiving and Monograph (MORGAM) Project [Text] / J.K. Vishram, A. Borglykke, A.H. Andreasen [et al.]; on behalf of the MORGAM Project // Hypertension. – 2012. – Vol. 60. – P. 1117–1123.
185. Impact of white matter hyperintensities scoring method on correlations with clinical data: the LADIS study [Text] / C.W. Elisabeth, van Straaten [et al.] // Stroke. – 2006. – Mar., Vol. 37. – P. 836–840.
186. Improved detection of silent atrial fibrillation using 72-hour Holter ECG in patients with ischemic stroke: a prospective multicenter cohort study [Text] / M. Grond, M. Jauss, G. Hamann [et al.] // Stroke. – 2013. – Dec., Vol. 44(12). – P. 3357–3364. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.001884.

187. Incidence of early-onset dementias in Cambridgeshire, United Kingdom [Text] / L. Mercy, J.R. Hodges, K. Dawson [et al.] // *Neurology*. – 2008. – Vol. 71(19). – P. 1496.
188. Incidence of mild cognitive impairment in the Pittsburgh Cardiovascular Health Study-Cognition Study [Text] / O.L. Lopez, J.T. Becker, Y.F. Chang [et al.] // *Neurology*. – 2012. – Oct., Vol. 79(15). – P. 1599–1606.
189. Incidence of mild cognitive impairment: a systematic review [Text] / T. Luck, M. Lupp, S. Briel [et al.] // *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. – 2010. – Vol. 29(2). – P. 164–175.
190. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial [Text] / R. Peters, N. Beckett, F. Forette [et al.] // *Lancet Neurol*. – 2008. – Aug., Vol. 7(8). – P. 683–689.
191. Increased risk of cognitive and functional decline in patients with atrial fibrillation: results of the ONTARGET and TRANSCEND studies [Text] / I. Marzona, M. O'Donnell, K. Teo [et al.] // *CMAJ*. – 2012. – Vol. 184(6). – P. 1567-1664.
192. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States [Text] / G.V. Naccarelli, H. Varker, J. Lin [et al.] // *Am. J. Cardiol*. – 2009. – Vol. 104. – P. 1534–1539.
193. Is the clock drawing test a screening tool for the diagnosis of mild cognitive impairment? A systematic review [Text] / L. Ehreke, M. Lupp, H. König [et al.] // *International Psychogeriatrics*. – 2010. – Vol. 22(1). – P. 56–63.
194. Jefferson, A. Cardiovascular disease, cognitive decline and dementia [Text] / A. Jefferson, E. Benjamin // *Vascular cognitive impairment in clinical practice* // Eds. L. Wahlung T. Erkinjuntti, S. Gauthier. – Cambridge, 2009. – P. 166–177.

195. Jelic, V. Clinical trials in mild cognitive impairment: lessons for the future [Text] / V. Jelic, M. Kivipelto, B. Winblad // J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. – 2006. – Vol. 77, № 7. – P. 892.
196. Kawano, H. Epidemiologic and clinico-pathologic study on senile dementia in a Japanese community, Hisayama [Text] / H. Kawano // Fukuoka Igaku Zasshi. – 1993. – Vol. 84. – P. 311–321.
197. Kim, H. Effects of education, literacy, and dementia on the clock drawing test performance [Text] / H. Kim, J. Chey // Journal of the Intern. Neuropsychological Society. – 2010. – Vol. 16(6). – P. 1138–1146.
198. Larson, E.B. The rising tide of dementia worldwide [Text] / E.B. Larson, K.M. Langa // Lancet. – 2008. – P. 372–430.
199. Leisure activities and the risk of dementia in the elderly: results from the Three-City Study [Text] / T.N. Akbaraly, F. Portet, S. Fustinoni [et al.] // Neurology. – 2009. – Vol. 73. – P. 854.
200. Leukoaraiosis in relation to prognosis for patients with lacunar infarction [Text] / S. Miyao, A. Takano, J. Teramoto [et al.] // Stroke. – 1992. – Vol. 23. – P. 1434–1438.
201. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study [Text] / D.M. Lloyd-Jones, T.J. Wang, E.P. Leip [et al.] // Circulation. – 2004. – Vol. 110. – P. 1042–1046.
202. Lip, G.Y. Effect of hypertension on anticoagulated patients with atrial fibrillation [Text] / C.Y. Lip, L. Frison, M. Grind // Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28. – P. 752–759.
203. Lithfous, S. Spatial navigation in normal aging and the prodromal stage of Alzheimer's disease: insights from imaging and behavioral studies [Text] / S. Lithfous, A. Dufour, O. Després // Ageing Res. Rev. – 2013. – Jan., Vol.12(1). – P. 201–213. doi: 10.1016/j.arr.2012.04.007.

204. Longitudinally measured blood pressure, antihypertensive medication use, and cognitive performance : the Framingham Study [Text] / M.E. Farmer, S.J. Kittner, R.D. Abbott [et al.] // Journal of Clinical Epidemiology. – 1990. – Vol. 43. – P. 475–480.
205. Long-term mortality risk in individuals with atrial or ventricular premature complexes (results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey) [Text] / W. Qureshi, A.J. Shah, T. Salahuddin [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2014. – Jul. 1, Vol. 114(1). – P. 59–64. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.04.005.
206. Long-term outcome of healthy participants with atrial premature complex: a 15-year follow-up of the NIPPON DATA 90 cohort [Text] / T. Inohara, S. Kohsaka, T. Okamura [et al.] // PLoS One. – 2013. – Nov. 19, Vol. 8(11). – P. e80853. doi: 10.1371/journal.pone.0080853.
207. Long-term progression and outcomes with aging in patients with lone atrial fibrillation: a 30-year follow-up study [Text] / A. Jahangir, V. Lee, P.A. Friedman [et al.] // Circulation. – 2007. – Vol. 115. – P. 3050–3056.
208. Mild cognitive impairment in high-risk patients with chronic atrial fibrillation: a forgotten component of clinical management / Ball J, Carrington MJ, Stewart ST.J. [et al.] // Heart. – 2013. – Vol. 8. – P. 542–547.
209. MCI subtypes –course and 6-years outcome: results of the Leipzig longitudinal study of age (LEILA 75 +) [Text] / A. Busse, U. Guhne, M.C. Angermeyer [et al.] // Neurology. – 2006. – Vol. 102. – P.1378-1387.
210. McNair, M. Self-assessment of cognitive deficits [Text] / M. McNair, R. Kahn // Assessment in geriatric psychopharmacology / ed. T. Crook, S. Ferris, R. Bartus. – New Canaan: Powey, 1983. – P. 137–144.
211. Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study [Text] / F.E. Matthews, B.C. Stephan, I.G. McKeith [et al.] // J. Am. Geriatr. Soc. – 2008. – Vol. 56(8). – P. 1424.

212. Mild cognitive impairment and dementia: the importance of modifiable risk factors [Text] / T. Etgen, D. Sander, H. Bickel [et al.] // Deutsches Arzteblatt International. – 2011. – Vol. 108(44). – P. 743–750.
213. Mild cognitive impairment in the general population: occurrence and progression to Alzheimer disease. See comment in PubMed Commons below [Text] / K. Palmer, L. Bäckman, B. Winblad [et al.] // Am. J. Geriatr. Psychiatry. – 2008. – Jul., Vol. 16(7). – P. 603–611.
214. Mild cognitive impairment: epidemiology and dementia risk in an elderly Italian population [Text] / G. Ravaglia, P. Forti, F. Montesi [et al.] // J. Am. Geriatr. Soc. – 2008. – Jan., Vol. 56(1). – P. 51–58.
215. Mild cognitive impairment: incidence and vascular risk factors in a population-based cohort [Text] / M. Ganguli, B. Fu, B.E. Snitz [et al.] // Neurology. – 2013. – Vol. 80(23). – P. 2112.
216. Mild cognitive impairment: ten years later [Text] / R.C. Petersen, R.O. Roberts, D.S. Knopman [et al.] // Arch. Neurol. – 2009. – Vol. 66. – P. 1447.
217. Milian, M. The Mini-Cog versus the mini-mental state examination and the clock drawing test in daily clinical practice: screening value in a German Memory Clinic [Text] / M. Milian, A.M. Leiherr, G. Straten // International Psychogeriatrics. – 2012. – Vol. 24(5). – P. 766–774.
218. Mitchell, A.J. A meta-analysis of the accuracy of the mini-mental state examination in the detection of dementia and mild cognitive impairment [Text] / A.J. Mitchell // Journal of Psychiatric Research. – 2009. – Vol. 43(4). – P. 411–431.
219. Mitchell, A.J. Is it time to separate subjective cognitive complaints from the diagnosis of mild cognitive impairment? [Text] / A.J. Mitchell // Age Ageing. – 2008. – Vol. 37. – P. 497.

220. Impact of age on the importance of Systolic and Diastolic Blood Pressures for Stroke Risk: The MOnica, Risk, Genetics, Archiving and Monograph (MORGAM) Project [Text] / J.K. Vishram, A. Borglykke, A.H. Andreasen [et al.]; on behalf of the MORGAM Project // Hypertension. – 2012. – Vol. 60. – P. 1117–1123
221. Naqvi, T.Z. Cerebrovascular mental stress reactivity is impaired in hypertension [Text] / T.Z. Naqvi, H.K. Hyuhn // Cardiovasc Ultrasound. – 2009. – Vol. 7. – P. 32.
222. Nonlinear relations of blood pressure to cognitive function: the Baltimore Longitudinal Study of Aging [Text] / S.R. Waldstein [et al.] // Hypertension. – 2005. – Vol. 45. – P. 374–379.
223. Non-valvular atrial fibrillation and cognitive decline: a longitudinal cohort study [Text] / H. Park, A. Hildreth, R. Thomson [et al.] // Age Ageing. – 2007. – Mar., Vol. 36(2). – P. 157–163.
224. O'Brien, J.T. Vascular cognitive impairment [Text] / J.T. O'Brien // Am. J. Geriatr. Psychiatry. – 2006. – Sep., Vol. 14(9). – P. 724–733.
225. Occurrence of cognitive impairment and dementia in the community: a 9-year-long prospective study [Text] / B. Caracciolo, K. Palmer, R. Monastero [et al.] // Neurology. – 2008. – Vol. 70(19 Pt 2). – P. 1778.
226. OSCAR investigators. Rationale, design and methods of the OSCAR study: observational study on cognitive function and systolic blood pressure reduction in hypertensive patients [Text] / A. Pathak, O. Hanon, L. Negre-Pages [et al.] // Fundam. Clin. Pharmacol. – 2007. – Vol. 21, № 2. – P. 199–205.
227. Pantoni, L. The relation between whitematter lesions and cognition [Text] / L. Pantoni, A. Poggesi, D. Inzitari // Curr. Opin. Neurol. – 2007. – Vol. 20. – P. 390–397.

228. Petersen, R.C. Consensus on mild cognitive impairment. Research and practice in AD [Text] / R.C. Petersen, J. Touchon // EDAS ADCS joint meeting. – 2005. – Vol. 10. – P. 24–32.
229. Pinto, E. Literature review of the clock drawing test as a tool for cognitive screening [Text] / E. Pinto, R. Peters // Dementia and Geriatric Cognitive Disorders. – 2009. – Vol. 27(3). – P. 201–213.
230. Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age [Text] / D.M. LloydJones, E.P. Leip, M.G. Larson [et al.] // Circulation. – 2006. – Vol. 113(6). – P. 791–798.
231. Predictive role of the night-time blood pressure [Text] / T.W. Hansen, Y. Li, J. Boggia [et al.] // Hypertension. – 2011. – Vol. 57. – P. 3–10.
232. Prevalence of cognitive impairment without dementia in the United States. See comment in PubMed Commons below [Text] / B.L. Plassman, K.M. Langa, G.G. Fisher [et al.] // Ann. Intern. Med. – 2008. – Mar. 18, Vol.148(6). – P.427–434.
233. Prevalence of dementia in older Japanese-American men in Hawaii: The Honolulu-Asia Aging Study [Text] / L. White, H. Petrovitch, G.W. Ross [et al.] // JAMA. – 1996. – Sep. 25, Vol. 276(12). – P. 955–960.
234. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study [Text] / J. Heeringa, D.A. van der Kuip, A. Hofman [et al.] // Eur. Heart J. – 2006. – Vol. 27. – P. 949–953.
235. Prognostic impact of supraventricular premature complexes in community-based health checkups: the Ibaraki Prefectural Health Study [Text] / N. Murakoshi, D. Xu, T. Sairenchi [et al.] // Eur. Heart. J. – 2015. – Jan. 14, Vol.36(3). – P.170–178. doi: 10.1093/eurheartj/ehu407.
236. Randomized trial of a perendopril- bases blood pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack [Text] / PROGRESS collaborative group // Lancet. – 2001. – Vol. 358. – P.1033–1041.

237. Reappraisal of European guidelines of hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document [Text] / G. Manciaa, S. Laurentb, E. Agabiti-Roseic [et al.] // J. Hypertension. – 2009. – Vol. 27. – P.2121–2158.
238. Reitz, C. Hypertension and the risk of mild cognitive impairment [Text] / C. Reitz, M.X. Tang, J. Manly // Arch. Neurol. – 2007. – Vol. 64(12). – P. 1734.
239. Relation between nocturnal decline in blood pressure and mortality [Text] / T. Ohkubo, Y. Imai, I. Tsuji [et al.] // The Ohasama study Am. J. Hypertens. – 1997. – Vol. 10. – P. 1201–1217.
240. Risk of dementia hospitalisation associated with cardiovascular risk factors in midlife and older age: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study [Text] / A. Alonso, T.H. Mosley, R.F. Gottesman [et al.] // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 2009. – Vol. 80. – P. 1194–1201.
241. Screening for cognitive impairment in an elderly veteran population: acceptability and results using different versions of the Mini-Cog [Text] / J.R. McCarten, P. Anderson, M.A. Kuskowski [et al.] // J. Am. Geriatr. Soc. – 2011. – Feb., Vol. 59(2). – P. 309–313.
242. Screening for cognitive impairment: comparing the performance of four instruments in primary care. See comment in PubMed Commons below [Text] / T. Holsinger, B.L. Plassman, K.M. Stechuchak [et al.] // J. Am. Geriatr. Soc. – 2012. – Jun., Vol. 60(6). – P. 1027–1036.
243. Self reported stress and risk of stroke: The Copenhagen City Heart Study Stroke [Text] / T. Truelsen, N. Nielsen, G. Boysen [et al.] // Circulation. – 2003. – Vol. 34(4). – P. 856–862.
244. Sherif F. Nagueh EAE/ASE (European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology) RECOMMENDATIONS 2009 [Text] / Sherif F. Nagueh, Christopher P. Appleton, Thierry C. Gillebert // European Journal of Echocardiography. – 2009. – Vol.10. – P.165–193.

245. Silent brain infarction on magnetic resonance imaging and neurological abnormalities in community-dwelling older adults: the Cardiovascular Health Study [Text] / T.R. Price, T.A. Manolio, R.A. Kronmal [et al.] // *Stroke*. – 1997. – Vol. 28. – P. 1158–1164.
246. Silent cerebral infarction in patients with nonrheumatic atrial fibrillation [Text] / M. Ezekowitz, K. James, S.M. Nazarian [et al.] // *Circulation*. – 1995. – Vol. 92. – P. 2178–2182.
247. Silent lacunar infarcts in elderly patients with chronic nonvalvular atrial fibrillation [Text] / M. Zito, A. Muscari, E. Marini [et al.] // *Aging Clin. Exp. Res.* – 1996. – Vol. 8. – P. 341–346.
248. Spatial navigation deficit in amnesic mild cognitive impairment [Text] / J. Hort, J. Laczó, M. Vyhnálek [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2007. – Mar. 6, Vol. 104(10). – P. 4042–4047.
249. 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, M.H. Olsen, R.S. Cooper [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2011. – Vol. 32. – P. 1424–1431
250. Subcortical vascular dementia biomarker pattern in mild cognitive impairment [Text] / Maria Bjerke, Ulf Andreasson, Sindre Rolstad [et al.] // *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. – 2009. – Vol. 28, Issue 4. – P. 348–356.
251. Subjective cognitive complaints, neuropsychological performance, affective and behavioural symptoms in non-demented patients [Text] / R. Gallassi, A. Bisulli, F. Oppi [et al.] // *Int. J. Geriatr. Psychiatry*. – 2008. – Jan., Vol. 23(1). – P.95–101.
252. Subjective memory complaints in an elderly sample: a cross sectional- study [Text] / T.S.C. Minett, R.V. Da Silva, K.Z. Ortiz [et al.] // *Int. J. Geriatr. Psychiatry*. – 2008. – Vol. 23. – P. 49–54.

253. Supraventricular premature beats and short atrial runs predict atrial fibrillation in continuously monitored patients with cryptogenic stroke [Text] / S. Kochhäuser, D.G. Dechering, R. Dittrich // *Stroke*. – 2014. – Mar., Vol.45(3). – P. 884–886. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.003788.
254. Systematic review: blood pressure lowering in patients without prior cerebrovascular disease for prevention of cognitive impairment and dementia [Text] / B. McGuinness, S. Todd, A. Passmore [et al.] // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* – 2008. – Vol. 79. – P. 4–5.
255. The association between midlife blood pressure level and late-life cognitive function. The Honolulu-Asia Aging Study [Text] / L.J. Launer, K. Masaki, H. Petrovitch [et al.] // *JAMA*. – 1995. – Vol. 274(23). – P. 1846–1851.
256. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease [Text] / M.S. Albert, S.T. DeKosky, D. Dickson [et al.] // *Alzheimers Dement.* – 2011. – May, Vol. 7(3). – P. 270–279.
257. The FAB: a frontal assesement battery at bedsid [Text] / B. Dubois, A. Slachevsky, I. Litvan [et al.] // *Neurology*. – 2000. – Vol. 55. – P. 1621–1626.
258. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment [Text] / Z.S. Nasreddine, N.A. Phillips, V. Bédirian [et al.] // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 2005. – Vol. 53(4). – P. 695.
259. The Registry of the German Competence NETwork on atrial fibrillation: patient characteristics and initial management [Text] / M. Nabauer, A. Gerth, T. Limbourg [et al.] // *Europace*. – 2009. – Vol. 11. – P. 423–434.
260. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial [Text] / H. Lithell, L. Hansson, I. Skoog [et al.] // *J. Hypertens.* – 2003. – Vol. 21. – P. 875–886.

261. Untreated blood pressure level is inversely related to cognitive functioning: the Framingham Study [Text] / M.F. Elias, P.A. Wolf, R.B. D'Agostino [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* – 1993. – Vol. 138. – P. 353–353.
262. Usefulness of frequent supraventricular extrasystoles and a high CHADS2 score to predict first-time appearance of atrial fibrillation [Text] / S. Suzuki, K. Sagara, T. Otsuka [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2013. – Jun. 1, Vol. 111(11). – P. 1602–1607.
263. Utility of the mini-cog for detection of cognitive impairment in primary care: data from two spanish studies. Int See comment in PubMed Commons below [Text] / C. Carnero-Pardo, I. Cruz-Orduña, B. Espejo-Martínez [et al.] // *J. Alzheimers Dis.* – 2013. – Vol. 2013. – P. 1–7. doi: 10.1155/2013/285462.
264. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association [Text] / B.P. Gorelick, A. Scuteri, S.E. Black [et al.]; American Heart Association Stroke Council, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Cardiovascular Nursing [et al.] // *Stroke.* – 2011. – Sep., Vol.42(9). – P. 2672–2713.
265. Vascular structure and function is correlated to cognitive performance and white matter hyperintensities in older hypertensive patients with subjective memory complaints [Text] / A. Kearney-Schwartz, P. Rossignol, S. Bracard [et al.] // *Stroke.* – 2009. – Vol. 40. – P. 1229–1236.
266. Very early semantic dementia with progressive temporal lobe atrophy: an 8-year longitudinal study [Text] / K. Czarnecki, J.R. Duffy, C.R. Nehl [et al.] // *Arch Neurol.* – 2008. – Vol. 65. – P. 1659–1663.
267. Visuospatial memory in healthy elderly, AD and MCI: a review [Text] / I. Iachini, A. Iavarone, V.P. Senese [et al.] // *Curr. Aging. Sci.* – 2009. – Mar., Vol. 2(1). – P. 43–59.

268. Wolf, P.A. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: The Framingham Study [Text] / P.A. Wolf, R.D. Abbott, W.B. Kannel // Stroke. – 1991. – Vol. 22. – P. 983–988.

Опросник самооценки памяти McNair & Kahn

1. Я забываю номера телефонов, по которым регулярно звоню.
2. Я не помню что куда положил.
3. Оторвавшись от чтения, я не могу найти место, которое читал.
4. Когда я делаю покупки, я пишу на бумаге, что нужно купить, чтобы ничего не забыть.
5. Из-за забывчивости я пропускаю важные встречи, свидания и занятия.
6. Я забываю дела, которые планирую по дороге с работы домой.
7. Я забываю имена и фамилии знакомых людей.
8. Мне трудно сосредоточиться на работе, которую делаю.
9. Мне трудно припомнить содержание только что просмотренной телепередачи.
10. Я не узнаю знакомых людей.
11. Я теряю нить разговора при общении с людьми.
12. Я забываю имена и фамилии людей, с которыми знакожусь.
13. Когда мне что-то говорят — мне трудно сосредоточиться.
14. Я забываю какой сегодня день недели.
15. Мне приходится проверять и перепроверять, закрыл ли я дверь и выключил ли я плиту.
16. Я делаю ошибки при письме, печатании или подсчетах на калькуляторе.
17. Я часто отвлекаюсь.
18. Мне необходимо несколько раз выслушать инструкции, чтобы их запомнить.
19. Мне трудно сосредоточиться на том, что я читаю.
20. Я забываю, что мне сказали.
21. Мне трудно сосчитать сдачу в магазине.
22. Я все делаю очень медленно.
23. Я ощущаю пустоту в голове.
24. Я забываю, какое сегодня число.

0 — никогда.

1 — редко.

2 — иногда.

3 — часто.

4 — очень часто.

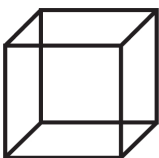
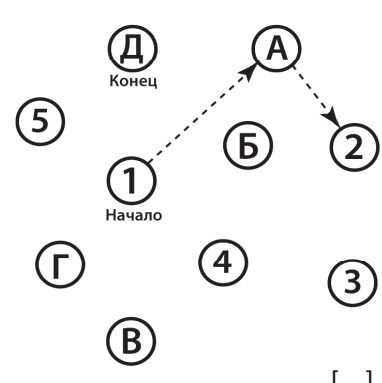
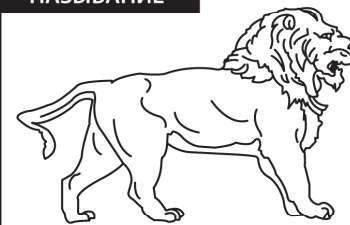
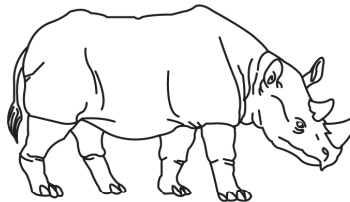
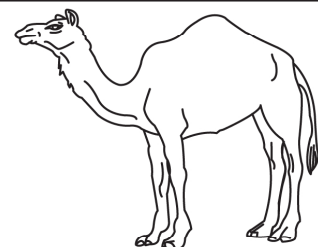
Общее количество баллов ≥ 43 — предполагает наличие нарушения памяти, внимания, бдительности (когнитивных нарушений). При увеличении этой цифры — нарастает степень нарушений и появляется необходимость обращения к специалисту неврологу для коррекции этого состояния.

Приложение 2

Монреальская шкала оценки когнитивных функций

ИМЯ:
Образование:
Пол:

Дата рождения:
ДАТА:

Зрительно-конструктивные/исполнительные навыки		 Скопируйте куб		Нарисуйте ЧАСЫ (Десять минут двенадцатого) (3 балла)		БАЛЛЫ		
		☐		☐			___/5	
НАЗЫВАНИЕ							___/3	
 ☐  ☐  ☐								
ПАМЯТЬ	Прочтите список слов, испытуемый должен повторить их. Делайте 2 попытки. Попросите повторить слова через 5 минут.		ЛИЦО	БАРХАТ	ЦЕРКОВЬ	ФИАЛКА	КРАСНЫЙ	нет баллов
		Попытка 1						
		Попытка 2						
ВНИМАНИЕ	Прочтите список цифр (1 цифра/сек). Испытуемый должен повторить их в прямом порядке.		[] 2 1 8 5 4				___/2	
	Испытуемый должен повторить их в обратном порядке.		[] 7 4 2					
	Прочтите ряд букв. Испытуемый должен хлопнуть рукой на каждую букву А. Нет баллов при > 2 ошибок.		[] ФБАВМНАА ЖКЛБАФАКДЕАААЖАМОФААБ				___/1	
	Серийное вычитание по 7 из 100.		[] 93	[] 86	[] 79	[] 72	[] 65	___/3
	4-5 правильных отв.: 3 балла, 2-3 правильных отв.: 2 балла, 1 правильный отв.: 1 балл, 0 правильных отв.: 0 баллов.							
РЕЧЬ	Повторите: Я знаю только одно, что Иван – это тот, кто может сегодня помочь.		[]				___/2	
	Кошка всегда пряталась под диваном, когда собаки были в комнате.		[]					
	Беглость речи/ за одну минуту назовите максимальное количество слов, начинающихся на букву Л		[] _____ (N ≥ 11 слов)				___/1	
АБСТРАКЦИЯ	Что общего между словами, например, банан-яблоко = фрукты		[] поезд - велосипед		[] часы - линейка		___/2	
ОТСРОЧЕННОЕ ВОСПРОИЗВЕДЕНИЕ	Необходимо назвать слова БЕЗ ПОДСКАЗКИ	ЛИЦО	БАРХАТ	ЦЕРКОВЬ	ФИАЛКА	КРАСНЫЙ	Баллы только за слова БЕЗ ПОДСКАЗКИ	___/5
		[]	[]	[]	[]	[]		
ДОПОЛНИТЕЛЬНО ПО ЖЕЛАНИЮ	Подсказка категории							
	Множественный выбор							
ОРИЕНТАЦИЯ	[] Дата	[] Месяц	[] Год	[] День недели	[] Место	[] Город		___/6

© Z.Nasreddine MD

Version 7.1

www.mocatest.org

Норма 26 / 30

перевод: Посохина О. В.
Смирнова А. Ю.

КОЛИЧЕСТВО БАЛЛОВ

___/30

Проведено: _____

Добавить 1 балл, если образование ≤ 12

Инструкция по применению МоСА теста и оценке когнитивных функций.

Монреальская Шкала оценки когнитивных функций (МоСА) была разработана как средство быстрой оценки при умеренной когнитивной дисфункции.

1. Создание альтернирующего пути: Применение: Исследователь инструктирует испытуемого: «Нарисуйте линию, идущую от цифры к букве в возрастающем порядке. Начните здесь [указать на (1)] и нарисуйте линию от 1 к букве А, затем к 2 и так далее по аналогии. Закончите здесь [точка (Д)]».

Оценка: Присваивается один балл, если испытуемый успешно нарисует линию следующим образом: 1-А-2-Б-3-В-4-Г-5-Д, без пересечения линий. Любая ошибка, которая немедленно не исправлена самим испытуемым, приносит 0 баллов.

2. Зрительно-конструктивные навыки (Куб): Применение: Исследователь дает следующие инструкции, указывая на куб: «Скопируйте этот рисунок так точно, как можете, на свободном месте под рисунком».

Оценка: Один балл присваивается при точно выполненном рисунке: - Рисунок должен быть трехмерным; - Все линии нарисованы; - Нет лишних линий; -Линии относительно параллельны и их длина одинакова (прямоугольная призма допускается). Балл не дается, если любой из вышеперечисленных критериев не соблюдается.

3. Зрительно-конструктивные навыки (Часы): Применение: Укажите на правую треть свободного пространства на бланке и дайте следующие инструкции: «Нарисуйте часы. Расставьте все цифры и укажите время 10 минут 12-го».

Оценка: Один балл присваивается для каждого из трех следующих пунктов: - Контур (1 балл): Циферблат должен быть круглым, допускается лишь незначительное искривление (т.е. легкое несовершенство при замыкании круга); - Цифры (1 балл): все цифры на часах должны быть представлены, без дополнительных чисел; цифры должны стоять в правильном порядке и быть размещены в соответствующих квадрантах на циферблате; римские цифры допускаются; цифры могут быть расположены вне контура циферблата; - Стрелки (1 балл): должно быть две стрелки, совместно показывающие правильное время; часовая стрелка должна быть очевидно короче, чем минутная стрелка; стрелки должны быть расположены в центре циферблата, с их соединением близко к центру. Балл не присваивается для данного пункта, если любой из вышеперечисленных критериев не соблюдается.

4. Называние: Применение: Начиная слева, указать на каждую фигуру и сказать: «Назовите это животное».

Оценка: один балл присваивается для каждого из следующих ответов: (1) верблюд или одногорбый верблюд, (2) лев, (3) носорог.

5. Память: Применение: Исследователь читает список из 5 слов с частотой одно слово в секунду, следует дать следующие инструкции: «Это тест на память. Я буду читать список слов, которые вы должны будете запомнить. Слушайте внимательно. Когда я закончу, назовите все слова, которые вы запомнили, в любом порядке». Делайте отметку в отведенном месте для каждого слова, когда испытуемый его называет при первой попытке. Когда испытуемый укажет, что он закончил (назвал все слова), или не может вспомнить больше слов, прочтите список во второй раз со следующими инструкциями: «Я прочту те же самые слова во второй раз. Попытайтесь запомнить и повторить столько слов, сколько сможете, включая те слова, которые вы повторили в первый раз». Поставьте отметку в отведенном месте для каждого слова, которое испытуемый повторит при второй попытке. В конце второй попытки проинформируйте испытуемого, что его(ее) попросят повторить данные слова: «Я попрошу вас повторить эти слова снова в конце текста».

Оценка: баллов не дается ни для первой, ни для второй попыток.

6. Внимание:

Прямой цифровой ряд: Применение: Дайте следующие инструкции: «Я назову несколько чисел, и когда я закончу, повторите их в точности, как я их назвал». Прочтите пять чисел последовательно с частотой одно число в секунду.

Обратный цифровой ряд: Применение: Дайте следующие инструкции: «Я назову несколько чисел, но когда я закончу, вам будет необходимо повторить их в обратном порядке». Прочтите последовательность из трех чисел с частотой одно число в секунду.

Оценка: Присвоить один балл за каждую точно повторенную последовательность (N.B.: точный ответ для обратного счета 2-4-7). Бдительность: Применение: Исследователь читает список букв с частотой одна буква в секунду, после

следующих инструкций: «Я прочту вам ряд букв. Каждый раз, когда я назову букву А хлопните рукой один раз. Если я называю другую букву хлопать не нужно». Оценка: Один балл присваивается, если нет ни одной ошибки, либо есть лишь одна ошибка (ошибкой считается, если пациент хлопает рукой при назывании другой буквы или не хлопает при назывании буквы А). Серийное вычитание по 7: Применение: Исследователь дает следующие инструкции: «Теперь я попрошу вас из 100 вычесть 7, а затем продолжать вычитание по 7 из вашего ответа, пока я не скажу стоп». При необходимости, повторите инструкцию.

Оценка: Данный пункт оценивается в 3 балла. Присваивается 0 баллов при отсутствии правильного счета, 1 балл за один правильный ответ, 2 балла за два-три правильных ответа и 3 балла, если испытуемый дает четыре или пять правильных ответов. Считайте каждое правильное вычитание по 7, начиная со 100. Каждое вычитание оценивается независимо; так, если участник дает неправильный ответ, но затем продолжает точно вычитать по 7 из него, дайте балл за каждое точное вычитание. Например, участник может отвечать «92-85-78-71-64», где «92» является неверным, но все последующие значения вычитаются правильно. Это одна ошибка, и в данном пункте присваивается 3 балла.

7. Повторение фразы: Применение: Исследователь дает следующие инструкции: «Я прочту вам предложение. Повторите его, в точности как я скажу (пауза): Я знаю только одно, что Иван – это тот, кто может сегодня помочь». Вслед за ответом скажите: «Теперь я прочту вам другое предложение. Повторите его в точности как я скажу (пауза): Кошка всегда пряталась под диваном, когда собаки были в комнате». Оценка: Присвойте 1 балл за каждое правильно повторенное предложение. Повторение должно быть точным. Внимательно слушайте в поиске ошибок вследствие пропусков слов (например, пропуск «лишь», «всегда») и замены/добавления (например, «Иван один, кто помог сегодня»; замещение «прячется» вместо «пряталась», употребление множественного числа и т.д.).

8. Беглость речи: Применение: Исследователь дает следующие инструкции: «Назовите мне как можно больше слов, начинающихся на определенную букву

алфавита, которую я вам сейчас скажу. Вы можете называть любой вид слова, за исключением имен собственных (таких как Петр или Москва), чисел или слов, начинающихся с одинакового звука, но имеют различные суффиксы, например, любовь, любовник, любить. Я остановлю вас через одну минуту. Вы готовы? (Пауза) Теперь назовите мне столько слов, сколько сможете придумать, начинающихся на букву Л. (Время 60 сек).Стоп».

Оценка: Присваивается один балл, если испытуемый назовет 11 слов или более за 60 сек. Запишите ответы внизу или сбоку страницы.

9. Абстракция: Применение: Исследователь просит испытуемого объяснить, что общего имеется у каждой пары слов, начиная с примера: «Скажите, что общего между апельсином и бананом». Если пациент отвечает конкретным образом, скажите один раз: «Назовите, чем ещё они похожи». Если испытуемый не дает правильный ответ (фрукт), скажите, «Да, а ещё они оба - фрукты». Не давайте никаких других инструкций или пояснений. После пробной попытки, скажите: «А теперь скажите, что общего между поездом и велосипедом». После ответа, дайте второе задание, спросив: «Теперь скажите, что общего между линейкой и часами». Не давайте никаких других инструкций или подсказок.

Оценка: Учитываются только две последние пары слов. Дается 1 балл за каждый правильный ответ. Правильными считаются следующие ответы: Поезд-велосипед = средства передвижения, средства для путешествия, на обоих можно ездить; Линейка-часы = измерительные инструменты, используются для измерения. Следующие ответы не считаются правильными: Поезд-велосипед = у них есть колеса; Линейка-часы = на них есть числа.

10. Отсроченное воспроизведение: Применение: Исследователь дает следующие инструкции: «Я читал вам ранее ряд слов и просил вас их запомнить». Делайте пометку за каждое правильно названное без подсказки слово в специально отведенном месте. Оценка: Присваивается 1 балл за каждое названное слово без каких-либо подсказок.

Оценка: Дается по 1 баллу за воспроизведенное слово.

11. Ориентация: Применение: Исследователь дает следующие инструкции:

«Назовите сегодняшнюю дату». Если испытуемый не дает полный ответ, то дайте соответствующую подсказку: «Назовите год, месяц, точную дату и день недели». Затем скажите: «А теперь назовите данное место, и город в котором оно находится».

Оценка: присваивается один балл за каждый правильно названный пункт. Испытуемый должен назвать точную дату и точное место (название больницы, клиники, поликлиники). Не присваивается балл, если пациент делает ошибку в дне недели или дате.

Общий балл: Суммируются все баллы в правой колонке. Окончательный общий балл 26 и более считается нормальным.