

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И.Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Бугаева Оксана Владимировна

**КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ВЗАИМОСВЯЗИ СОСТОЯНИЯ
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ И ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМ У
БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ**

3.1.20. Кардиология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный
руководитель: доктор
медицинских наук,
профессор кафедры
факультетской
терапии лечебного
факультета
Н.С. Акимова

Саратов – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. СОСТОЯНИЕ ГИППОКАМПА, КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ И СУТОЧНАЯ ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	13
1.1 Современные представления о хронической сердечной недостаточности.....	13
1.2 Клинико-функциональные особенности когнитивных функций и состояния гиппокампа у больных хронической сердечной недостаточностью.....	18
1.3 Клиническое значение вариабельности артериального давления и эпизодов гипотонии, определяемых с помощью суточного мониторинга артериального давления, у больных хронической сердечной недостаточностью.....	25
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	30
2.1 Клиническая характеристика обследованных пациентов.....	30
2.2 Методы исследования.....	36
2.3 Статистическая обработка материалов исследования.....	41
ГЛАВА 3. ВЗАИМОСВЯЗИ КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ТЯЖЕСТЬЮ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ, СОСТОЯНИЯ ГИППОКАМПА, ОЦЕНИВАЕМОГО ПОСРЕДСТВОМ ЯДЕРНОЙ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ, И КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ У БОЛЬНЫХ С СОЧЕТАНИЕМ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ.....	43
3.1 Взаимосвязь параметров тяжести хронической сердечной недостаточности с состоянием гиппокампа, оцениваемым посредством ядерной магнитно-резонансной томографии головного мозга, и когнитивными функциями у пациентов с сочетанием	44

ишемической болезни сердца и гипертонической болезни.....	
3.2 Состояние гиппокампа, оцениваемое посредством ядерной магнитно-резонансной томографии, и когнитивные функции пациентов с хронической сердечной недостаточностью, развившейся на фоне ишемической болезни сердца и гипертонической болезни.....	49
3.3 Функциональный класс хронической сердечной недостаточности, фракция выброса левого желудочка, когнитивные функции и состояние гиппокампа, оцениваемое посредством ядерной магнитно-резонансной томографии головного мозга, у пациентов с сочетанием ишемической болезни сердца и гипертонической болезни.....	51
Резюме.....	54
ГЛАВА 4. ВЗАИМОСВЯЗЬ КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ПАРАМЕТРОВ ТЯЖЕСТИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ПОКАЗАТЕЛЕЙ СУТОЧНОГО ПРОФИЛЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ.....	
4.1 Показатели суточной вариабельности артериального давления, частота эпизодов гипотонии и характер принимаемой терапии обследованных пациентов.....	56
4.2 Особенности суточной вариабельности артериального давления и эпизодов гипотонии у больных с хронической сердечной недостаточностью, развившейся на фоне ишемической болезни сердца и гипертонической болезни.....	60
Резюме.....	64
ГЛАВА 5. ВЗАИМОСВЯЗИ СУТОЧНОЙ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ, КОЛИЧЕСТВЕННЫХ ХАРАКТЕРИСТИК СЕРОГО ВЕЩЕСТВА ГОЛОВНОГО МОЗГА И КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, РАЗВИВШЕЙСЯ НА ФОНЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ.....	
	66

5.1 Параметры суточной вариабельности артериального давления и количественные характеристики серого вещества головного мозга у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, развившейся на фоне ишемической болезни сердца и гипертонической болезни.....	67
5.2 Показатели когнитивных тестов и параметры суточной вариабельности артериального давления у больных с хронической сердечной недостаточностью, развившейся на фоне ишемической болезни сердца и гипертонической болезни.....	70
Резюме.....	71
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	73
Выводы.....	86
Практические рекомендации.....	87
Дальнейшие перспективы разработки темы.....	88
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	89
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	91

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

В настоящее время распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН), основными причинами которой, как известно, являются ишемическая болезнь сердца (ИБС) и гипертоническая болезнь (ГБ), сохраняет тенденцию к неуклонному прогрессированию [49,62,65,133]. Согласно современным эпидемиологическим данным, по сравнению с результатами исследования «ЭПОХА-ХСН», количество пациентов, страдающих ХСН, увеличилось с 1998 г. более чем в 2 раза [61].

Снижение сердечного выброса, нарушение сократительной функции сердца, многочисленные нейрогуморальные расстройства, возникающие и прогрессирующие при ХСН, могут опосредованно приводить к формированию и/или утяжелению когнитивных расстройств (КР), которые в последующем могут достигать степени деменции, что, в свою очередь, ухудшает прогноз и выживаемость пациентов кардиологического профиля. Наличие КР достоверно влияет на показатели смертности пациентов с ХСН старше 65 лет и рассматривается как независимый фактор риска летального исхода у данной категории больных [18]. В ранее проведенных исследованиях было продемонстрировано, что связь когнитивной дисфункции с ХСН может быть обусловлена, в том числе, независимым значением ХСН в формировании изменений головного мозга (ГМ), в частности таких, как уменьшение толщины серого вещества теменных, височных и затылочных долей и уменьшением толщины средних ножек мозжечка [33,153,171]. Следует отметить, что в настоящее время в развитии когнитивных расстройств при ХСН недостаточно изученной представляется роль морфологических изменений гиппокампа – важного центра центральной нервной системы (ЦНС), участвующего в процессах обучения и консолидации памяти и внимания [102,160]. В литературе встречаются сведения лишь о единичных исследованиях, посвященных изучению связей параметров гиппокампа с когнитивными функциями именно у больных ХСН

[86,118,120,124,150,153,154]. Обращает на себя внимание, что в этих работах не проводилось изучение связей параметров когнитивных функций, морфологических показателей гиппокампа и признаков, характеризующих тяжесть ХСН, развившейся на фоне ИБС и ГБ, при максимальном исключении всех заболеваний и состояний, способных самостоятельно приводить к развитию патологии со стороны ЦНС.

В свете проблемы когнитивных нарушений у больных кардиологического профиля наиболее изученными представляются изменения ГМ у больных с ГБ. В частности, установлена связь между формированием лейкоареоза и КР у пациентов с ГБ. В литературе также имеются сведения о том, что повышение цифр систолического артериального давления (АД) на 10 мм рт. ст. выше нормальных значений увеличивает риск развития когнитивной дисфункции на 40% [4,32,101]. Кроме того, по данным некоторых исследований, маркерами ухудшения когнитивных функций у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) могут являться и эпизоды гипотонии [12,81,93,123,141,155,162,167], и вариабельность АД (ВАД) [39]. Однако до настоящего времени связь ВАД и эпизодов гипотонии с состоянием ЦНС у пациентов с ХСН, развившейся на фоне ИБС и ГБ, не исследована в достаточной степени.

В свете представленного, степень разработанности проблемы экстракардиальных расстройств в целом и когнитивной дисфункции, в частности, у больных с ХСН нельзя считать достаточной, а важность изучения клинико-функциональных взаимосвязей состояния сердечно-сосудистой и центральной нервной систем у пациентов с ХСН, развившейся на фоне ИБС и ГБ, не вызывает сомнений.

Цель исследования

Исследовать клинико-функциональные взаимосвязи состояния сердечно-сосудистой системы, нейровизуализационных и функциональных характеристик

ГМ, и на основании полученных результатов оптимизировать комплексную оценку состояния больных с ХСН, развившейся на фоне ИБС и ГБ.

Задачи исследования:

1. Изучить связи клинико-инструментальных показателей тяжести ХСН с нейровизуализационными параметрами гиппокампа (объемом, длиной, измеряемым коэффициентом диффузии (ИКД) молекул воды), у больных с сочетанием ИБС и ГБ.

2. Сопоставить связи морфологических параметров гиппокампа, определяемых посредством ядерной магнитно-резонансной томографии (ЯМРТ) ГМ, с когнитивными функциями в группах пациентов с ХСН, развившейся на фоне ИБС и ГБ, и у больных с ГБ без ХСН и ИБС.

3. Провести сравнительный анализ взаимосвязей клинико-инструментальных показателей, характеризующих тяжесть ХСН, у больных с сочетанием ИБС и ГБ, с параметрами суточной ВАД.

4. У пациентов с ХСН, развившейся на фоне ИБС и ГБ, проанализировать особенности взаимосвязей параметров суточной ВАД с морфологическими характеристиками ГМ, определяемыми посредством ЯМРТ, и результатами когнитивных тестов.

5. Разработать дополнительные рекомендации по оценке морфофункциональных изменений ГМ у больных с ХСН, возникшей на фоне ИБС и ГБ.

Научная новизна

В данной работе впервые:

– продемонстрировано значение ХСН как независимого фактора развития атрофических изменений гиппокампа у больных с сочетанием ИБС и ГБ;

– установлено, что меньшие значения ИКД молекул воды в гиппокампе сочетаются с худшими результатами когнитивных тестов как у пациентов с ХСН, развившейся на фоне ИБС и ГБ, так и среди больных ГБ без ХСН и ИБС;

– показано, что у больных с сочетанием ИБС и ГБ большая выраженность клиничко-инструментальных признаков тяжести ХСН ассоциирована с меньшей ВАД и большим количеством эпизодов артериальной гипотонии в течение суток;

– определено, что у больных с ХСН, возникшей на фоне ИБС и ГБ, большая частота эпизодов гипотонии в течение суток связана с атрофическими изменениями гиппокампа и худшими результатами когнитивных тестов;

– доказано, что при наличии ХСН, развившейся на фоне ИБС и ГБ, атрофические изменения гиппокампа связаны с меньшими значениями суточной ВАД, в отличие от пациентов, страдающих ГБ и не имеющих ИБС и ХСН.

Теоретическая и практическая значимость

На основании результатов проведенного исследования:

– установлены взаимосвязи показателей степени тяжести ХСН с параметрами суточного мониторирования АД (СМАД) и атрофическими изменениями гиппокампа, определяемыми посредством ЯМРТ ГМ.

– выделены клиничко-инструментальные факторы, при наличии которых у больных ХСН, развившейся на фоне ИБС и ГБ, отмечается наиболее высокий риск появления и прогрессирования морфофункциональных изменений ЦНС.

– показано, что функциональный класс (ФК) ХСН, по сравнению с фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), обладает большей диагностической значимостью для определения риска наличия атрофии гиппокампа и связанной с ней когнитивной дисфункцией у больных с сочетанием ИБС и ГБ.

– разработаны дополнительные практические рекомендации, направленные на выявление недементной когнитивной дисфункции, у больных с ХСН, развившейся на фоне ИБС и ГБ.

Методология и методы исследования

Для достижения цели и решения поставленных задач проведено кросс-секционное исследование взаимосвязей между параметрами, характеризующими состояние сердечно-сосудистой и центральной нервной систем, у больных с ХСН, развившейся на фоне ИБС и ГБ (основная группа обследованных) и у пациентов с ГБ без признаков ХСН и ИБС (группа сравнения). Базисом для разработки дизайна исследования были анализ современной литературы, имеющихся методологических подходов к реализации поставленных задач, а также гипотеза об ассоциации состояния сердечно-сосудистой и центральной нервной систем у пациентов с ХСН, развившейся на фоне ИБС и ГБ.

В исследовании приняли участие больные с сочетанием ХСН, ИБС и ГБ, а также пациенты, страдающие ГБ и не имеющие признаков ХСН и ИБС.

Помимо общеклинического обследования, всем пациентам выполнялись оценка когнитивных функций, СМАД, ЯМРТ головного мозга, трансторакальная доплерэхокардиография (ДЭХОКГ). Для оценки соответствия критериям включения и исключения в исследовании проводились электрокардиография (ЭКГ), ультразвуковое дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, суточное мониторирование ЭКГ (по Холтеру), забор крови для проведения биохимического анализа, тест с шестиминутной ходьбой.

Проанализирована взаимосвязь между показателями, характеризующими состояние сердечно-сосудистой и центральной нервной систем, у больных с ХСН, развившейся на фоне ИБС и ГБ.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. ХСН у больных с сочетанием ИБС и ГБ является значимым фактором в развитии и прогрессировании атрофических изменений гиппокампа, при этом чем больше степень клинической тяжести ХСН, тем выраженнее эти изменения.

2. Меньшие значения ИКД молекул воды в гиппокампе могут быть ассоциированы с нарушением когнитивных функций и являться предиктором развития макроморфологических изменений гиппокампа у пациентов с ХСН, возникшей на фоне ИБС и ГБ.
3. Меньшая ВАД в течение суток ассоциируется с большей тяжестью ХСН и большей степенью выраженности морфологических изменений гиппокампа у пациентов с сочетанием ИБС и ГБ.
4. Эпизоды гипотонии в течение суток ассоциированы с нарушением когнитивных функций и меньшими размерами гиппокампа у пациентов с ХСН, возникшей на фоне ИБС и ГБ.

Степень достоверности результатов исследования

В настоящем исследовании достоверность полученных результатов обусловлена достаточным объемом, однородностью и сопоставимостью групп пациентов. По основным клинико-инструментальным характеристикам выборка больных являлась репрезентативной. Применены различные методы параметрического и непараметрического анализа медицинской статистики, соответствующие распределению данных и поставленным задачам. Полученные результаты были сопоставлены с опубликованными ранее исследованиями. Автор самостоятельно выполняла все этапы работы.

Внедрение результатов

Практические рекомендации внедрены в работу отделений кардиологии и терапии Университетской клинической больницы №1 им. С.Р. Миротворцева СГМУ г. Саратова, в работу клиник ООО «Медицинский Ди центр плюс», ООО «Семейный доктор». Основные положения диссертации используются в учебном процессе на кафедре факультетской терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России.

Апробация работы

Основные результаты и положения диссертационной работы доложены и обсуждены на межрегиональной научно-практической конференции «Кардиология: традиции и инновации», посвященной памяти проф. П.Я. Довгалецкого (2020, 2021 гг., Саратов), национальном конгрессе с международным участием «Сердечная недостаточность 2020» (2020 г., Москва), «Сердечная недостаточность 2021» (2021 г., Москва), Международном конгрессе Французского общества артериальной гипертензии (French Society of Hypertension 2021, Paris, France), III Международной научно-практической конференции «Эффективный менеджмент здравоохранения: стратегии инноваций» (2022 г., Саратов).

Степень личного вклада автора в результаты исследования

Вся работа самостоятельно выполнена автором. Постановка цели и задач, набор пациентов, обработка и анализ результатов, формулировка выводов и рекомендаций осуществлялись диссертантом лично.

Автором проводился набор пациентов в исследование: клинический осмотр больных, анализ показателей тестирования. Автор самостоятельно проводила анализ и статистическую обработку результатов исследования.

Связь темы диссертации с планом основных научно-исследовательских работ университета

Диссертационная работа соответствует инициативному плану, комплексной теме кафедры факультетской терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России «Клиническое, патогенетическое и прогностическое значение экстракардиальных факторов в течение сердечно-сосудистых заболеваний» (Регистрационный номер АААА-А18-118101590033-8).

Публикации результатов исследования

По материалам диссертации опубликовано 17 работ (из них 3 в журналах, рецензируемых ВАК Минобрнауки России, 3 публикации, индексируемые в базе данных Scopus, 3 публикации – в литературной базе РИНЦ).

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 110 страницах машинописного текста и состоит из введения, трех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, в котором приведено 173 источника, в том числе – 69 на русском языке и – 104 на иностранном. Работа иллюстрирована 12 таблицами и 6 рисунками.

ГЛАВА 1. СОСТОЯНИЕ ГИППОКАМПА, КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ И СУТОЧНАЯ ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Современные представления о хронической сердечной недостаточности

История изучения ХСН исчисляется тысячелетиями. Одни из первых клинических случаев, связанных со "слабостью сердца" или "сердечной дисфункцией", описаны в древнеегипетском папирусе Эберса и датируются примерно 1550 годом до нашей эры [85].

ХСН – это сложный клинический синдром, развивающийся в результате нарушения способности сердца к наполнению и/или опорожнению, протекающий в условиях дисбаланса вазоконстрикторных и вазодилатирующих нейрогормональных систем, сопровождающийся недостаточной перфузией органов и систем и проявляющийся жалобами: одышкой, слабостью, сердцебиением и повышенной утомляемостью и, при прогрессировании, задержкой жидкости в организме (отёчным синдромом) [65].

В марте 2021 года Европейским обществом кардиологов было также предложено следующее универсальное определение: ХСН – это клинический синдром, при котором в настоящий момент (или ранее) выявляются (или выявлялись) симптомы и признаки, вызванные структурными и/или функциональными изменениями сердца (наличие хотя бы одного из признаков: снижение ФВ ЛЖ $< 50\%$, патологическое увеличение камер сердца, увеличение отношения $E/E' > 15$, гипертрофия миокарда, гемодинамически значимое патологическое изменение клапанов). Второй обязательный критерий сердечной недостаточности – это наличие хотя бы одной из следующих характеристик: увеличение уровня натрийуретических пептидов и/или наличие объективных признаков застоя по малому и/или большому кругу кровообращения, выявляемых,

например, при рентгенографии органов грудной клетки, эхокардиографии, катетеризации правых отделов сердца, легочной артерии в покое или при нагрузке [168].

В настоящее время распространенность ХСН в развитых странах составляет около 1% среди лиц старше 55 лет, однако у пациентов старше 70 лет она достигает более 10%, а заболеваемость ХСН среди лиц старше 45 лет удваивается каждые 10 лет [9,61,72,76,114,161,173]. По данным крупных эпидемиологических исследований ЭПОХА-ХСН (1998, 2000, 2002, 2007 и 2014 гг), ЭПОХА-Госпиталь-ХСН (2005 г.) и ЭПОХА-Декомпенсация-ХСН (2015 г.), проведенных в Российской Федерации, установлено, что с 1998 года более чем в 2 раза увеличилось абсолютное число пациентов, страдающих ХСН, причем количество больных тяжелой ХСН, III–IV ФК по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов, увеличилось с 1,8% до 3,1%, а к 2030 году ожидается увеличение роста больных с ХСН на 46% [49,61,62]. Старение населения и рост заболеваемости ГБ, сахарным диабетом, гиперхолестеринемией делают ХСН все более распространенной во всем мире. В настоящее время более 65% российских больных ХСН - старше 60 лет [36].

Лидирующими причинами развития ХСН в Российской Федерации являются ГБ (95,5%), а также ИБС (69,7%) при этом доля острых форм ИБС таких, как перенесенный инфаркт миокарда или острый коронарный синдром, в этиологии ХСН составляет 15,3%. Следует отметить, что “вклад” ИБС в общую этиологическую структуру заболеваемости ХСН постоянно увеличивается [23,30,62,64,68]. Кроме того, ИБС является одним из факторов, ассоциирующихся с повышенным риском смертности, у больных ХСН [35,42,52,149].

Рост распространенности ХСН, как в нашей стране, так и в мире, обусловлен рядом причин. Так, анализ результатов исследования ЭПОХА-ХСН показал, что и достигнутые за последнее десятилетие успехи в лечении различных форм ИБС имеют все большее значение в формировании ХСН [64]. В частности, усовершенствование алгоритмов оказания неотложной медицинской помощи при острых формах ИБС способствовало значительному снижению частоты их

смертельных исходов с параллельным увеличением формирования сердечной недостаточности на популяционном уровне [92,139]. Таким образом, рост заболеваемости и распространенности ХСН, очевидно, может объясняться значительным улучшением результативности лечения как ИБС, так и, собственно, сердечной недостаточности, и, соответственно, увеличением продолжительности жизни данной категории пациентов. Кроме того, по данным Каграмановой С.Р. и соавторов, ежегодное увеличение распространенности ХСН, помимо других факторов, во многом связано и с неадекватной терапией заболеваний, приводящих к ее развитию, в том числе, ИБС [19].

В XX веке были разработаны основные концепции патогенеза ХСН, при этом каждая концепция отражала определенный этап в понимании закономерностей развития и течения ХСН, а также находила свое выражение в подходах к лечению больных с этой патологией [41]. Этапы эволюции представлений о патогенезе ХСН перечислены в таблице 1.

Таблица 1.

Этапы эволюции представлений о патогенезе ХСН

Определение	Модель патогенеза	Автор
ХСН – следствие истощения резервной силы сердечной мышцы	кардиальная (сердце – насос)	McKenzie, 1908
ХСН – следствие ослабления сократительной способности сердечной мышцы	кардиальная (сердце – насос)	Мясников А.Л., 1964
ХСН – совокупность гемодинамических, почечных, нервных и гормональных реакций	кардио – ренальная (сердце, почки)	P. Poole-Wilson, 1978
ХСН – заболевание, вовлекающее сердце, периферические сосуды, почки, симпатическая нервная система, ренин-ангиотензин-альдостероновая система	циркуляторная (периферические сосуды)	J. Cohn, 1982
ХСН – комплекс гемодинамических и нейрогуморальных реакций на дисфункцию миокарда	нейрогуморальная (симпатическая нервная система, ренин-ангиотензин-альдостероновая система)	E. Braunwald, 1989

Современная нейрогуморальная концепция патогенеза доказала, что развитие ХСН происходит по единым патофизиологическим законам, вне зависимости от этиологии повреждения, а также создала предпосылки для разработки новых терапевтических подходов в лечении этого заболевания [59]. При рассмотрении патогенеза ХСН следует отметить, что этот сложный многофакторный процесс обусловлен воздействием этиологического фактора на сердечно-сосудистую систему с последующим формированием систолической и/или диастолической дисфункции, а также развитием недостаточности компенсаторных механизмов, способствующих дальнейшему прогрессированию сердечной недостаточности вплоть до застойной [144]. Наиболее распространенной причиной формирования систолической и диастолической дисфункции ЛЖ является ИБС. Необходимо учитывать, что оптимальный сердечный выброс и заполнение ЛЖ в диастолу обеспечивается, в том числе, за счет уникальности его строения. ЛЖ представляет собой вытянутый эллипсоид, состоящий из миофибрилл наклонной ориентации. Эпизоды ишемии миокарда способствуют потере наклона миофибрилл, в результате чего они становятся более горизонтальными, формируется нарушение функции ишемизированного сегмента миокарда что, в свою очередь, приводит к дилатации ЛЖ и приобретению им сферической формы. Наличие частых периодов появления и исчезновения локальной ишемии в различных участках миокарда, отмечающееся при ИБС, приводит к эпизодам усиления и продления локальной систолической дисфункции в них [53]. Это состояние эквивалентно явлению «оглушенного» миокарда, возникающего при окклюзии соответствующей коронарной артерии и последующем ее «открытии». Одним из адаптивных механизмов при хронической недостаточности коронарного кровотока является гибернация миокарда. В этом случае тканевая перфузия обеспечивает потребности кардиомиоцитов для их существования, однако их нормальная сократимость в данных условиях затруднена, что способствует постепенной гипоконтрактильности всего миокарда и прогрессированию дисфункции ЛЖ. В дальнейшем локальные изменения сократимости миокарда ЛЖ, возникающие на фоне ишемии, могут инициировать

формирование нарушений его общей сократительной функции с последующим снижением сердечного выброса, вследствие чего возникает неспособность сердца обеспечить кровоснабжение органов и тканей на уровне нормального метаболизма. В ответ на нарушения гемодинамики и микроциркуляции в организме происходит активация симпатoadренальной системы, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, системы предсердного натрийуретического пептида, увеличение секреции антидиуретического гормона, развивается эндотелиальная дисфункция. Перечисленные механизмы приводят к формированию каскада реакций, способствующих дальнейшему прогрессированию ХСН – задержке натрия, воды, увеличению объема циркулирующей крови, тахикардии, усилению сердечных сокращений, избыточной продукции провоспалительных вазоконстрикторных (эндотелин-1 и большой эндотелин) и вазодепрессорных (фактор некроза опухолей-альфа, интерлейкины 1,6,8) цитокинов.

Таким образом, в основе формирования ХСН лежит нарушение способности сердца к наполнению и/или опорожнению, сопровождающееся дисбалансом нейрогуморальных систем. Как следствие, дальнейшее течение ХСН сопровождается и экстракардиальными патологическими изменениями органов, в том числе, дистрофическими.

В соответствии с действующими клиническими рекомендациями в Российской Федерации в настоящее время используются классификации ХСН по стадии (классификация Стражеско-Василенко), а также ФК [65]. Кроме того, используется и классификация, в зависимости от величины ФВ ЛЖ. Так, к ХСН со сниженной ФВ ЛЖ (ХСНнФВ) относятся пациенты со значениями ФВ ЛЖ $\leq 40\%$; с сохранной ФВ (ХСНсФВ) – при ФВ $\geq 50\%$ [65]. Что касается ХСН с значениями ФВ от 41 до 49%, то, согласно современным отечественным руководствам [65], это классифицируется как промежуточная ФВ, а согласно обновленным рекомендациям ведущих кардиологических сообществ – как слегка сниженная [168]. Несомненным в данной ситуации представляется то, что безусловно сниженной ФВ ЛЖ, согласно абсолютному большинству международных и отечественных руководств, считается при ее значениях менее 40%.

Дискутабельным остается вопрос клинического значения промежуточного снижения ФВ ЛЖ при ХСН.

Таким образом, ХСН, являясь закономерным финалом практически всех ССЗ [65,133], ассоциируется с высокой заболеваемостью, заметным ухудшением качества жизни и неблагоприятным прогнозом, высоким риском повторных госпитализаций и смерти. Задача выявления и профилактики экстракардиальных расстройств при ХСН остается одной из важнейших в современной кардиологии.

1.2 Клинико-функциональные особенности когнитивных функций и состояния гиппокампа у больных хронической сердечной недостаточностью

Согласно современным представлениям, КР – это гетерогенная группа состояний, характеризующихся субъективным и/или объективно выявляемым ухудшением когнитивных функций (внимания, памяти, речи, восприятия, праксиса, управляющих функций), по сравнению с исходным индивидуальным и/или средними возрастными и образовательными уровнями. КР возникают вследствие органической патологии ГМ и нарушения его функции, влияют на эффективность обучения, профессиональную, социальную и бытовую деятельность. Одной из основных причин формирования КР являются цереброваскулярные заболевания [26].

В настоящее время в свете проблемы когнитивных нарушений у больных кардиологического профиля наиболее изученными являются когнитивные расстройства при ГБ. Многочисленные исследования подтверждают связь ГБ с морфологическими изменениями ГМ (формирование очагов глиоза и лейкоареоза) и развитием когнитивных нарушений у таких больных [5,70,94,121]. При ГБ происходит повышение давления в сосудах ГМ, далее вследствие местного ауторегуляторного механизма возникает сужение артериол, направленное на поддержание постоянного кровотока. Этот ангиоспазм может быть причиной нарушений микроциркуляции и ишемии мозговой ткани. Считается, что

вследствие неспособности артериол постоянно поддерживать высокий тонус, их спазм периодически может переходить в дилатацию, при которой повышается проницаемость стенок сосудов, вследствие чего создаются предпосылки для формирования внутриклеточного отека клеток ГМ. Безусловно, чем чаще происходят подобные сосудистые изменения, тем более неблагоприятно это сказывается на морфофункциональном состоянии ГМ. Кроме того, в возникновении и прогрессировании когнитивных нарушений принимают участие и другие ССЗ и синдромы, в частности, ИБС, фибрилляция предсердий, приобретенные пороки и протезированные клапаны сердца, ХСН и другие.

С 70-х годов XX века стали появляться работы, посвященные изучению связи симптомной ХСН с «мозговой недостаточностью» [88,90]. Тогда же впервые был описан термин «кардиогенная деменция» [89]. В соответствии с литературными данными, распространенность КР при ХСН колеблется в довольно широком диапазоне: от 20 до 80%. Это обусловлено, в основном, особенностями дизайна проведения исследований и характеристиками обследованной популяции (то есть проводилось ли включение в исследование пациентов, находящихся на госпитализации, или же стабильных амбулаторных). Отличия касались также использования различного возрастного ценза для скрининга и применения определенных методик оценки когнитивных способностей [95,136,164]. В Российской Федерации когнитивная дисфункция диагностируется, как правило, уже на стадии крайнего ее проявления – деменции, в то время как более легкие умеренные додементные ментальные расстройства остаются зачастую не диагностированными и не лечеными, что приводит к их прогрессированию и закономерному переходу в более тяжелые формы нарушений ментальных функций [30,67]. При этом многочисленные исследования подтверждают, что ассоциированная с деменцией прогрессирующая утрата способности к самообслуживанию связана с увеличением числа госпитализаций и повышением смертности среди больных ХСН.

В течение примерно трех последних десятилетий опубликовано большое количество работ, посвященных изучению изменений морфофункционального

состояния ЦНС при ХСН [95,147,154]. Продолжается и изучение патогенеза подобных расстройств. Согласно современным представлениям, основным фактором морфофункциональных изменений ЦНС на фоне ХСН считается снижение насосной функции сердца [46]. Безусловно, это действительно один из важнейших механизмов формирования церебральной гипоперфузии и связанной с этим когнитивной дисфункции. Одним из необходимых условий для нормального функционирования ГМ является достаточная интенсивность его кровоснабжения. В состоянии функционального покоя этот орган получает до 750 мл крови в минуту, что соответствует примерно 15% сердечного выброса. Объемная скорость кровотока в данных условиях составляет до 60 мл/мин на 100 г мозговой ткани. Следует отметить, что серое вещество ГМ в связи с более высокой клеточной активностью обеспечивается кровью интенсивнее, чем белое вещество [3]. В условиях полного ограничения кровоснабжения как ГМ в целом, так и его отдельных областей, происходит быстрое истощение запасов глюкозы и кислорода в мозговой ткани, которое, в свою очередь, неизбежно ведет к дальнейшей гибели нейронов и формированию участков некроза. В случае же интермиттирующей церебральной гипоперфузии, возникающей на фоне ХСН [27], ограничение кровотока в ГМ не достигает критического уровня, способствующего формированию участков ишемического некроза в мозговой ткани, что в результате приводит к изменениям метаболизма в нейронах и, в дальнейшем, обуславливает активацию сложных механизмов отсроченного повреждения вещества ГМ [20]. Однако патологическое воздействие недостаточности кровообращения на ЦНС не исчерпывается одним лишь влиянием церебральной гипоперфузии. В патогенезе структурных изменений ГМ при ХСН задействованы множественные гемодинамические, нейрогормональные, воспалительные, метаболические и другие механизмы [46,107,129]. Так, возникающие на фоне ХСН изменение условий гемодинамики, а также активности тканевых и циркулирующих гуморальных факторов способствует адаптивному ремоделированию мозговых сосудов [69]. Нарушения сосудистой реактивности и расстройства микроциркуляции предрасполагают к формированию микроэмболизации

церебрального русла, что в сочетании со снижением мозгового кровотока опосредованно приводит к активации протеолитических ферментов, нарушению окислительных процессов в нейронах, развитию воспаления и дальнейшему нарушению проницаемости гематоэнцефалического барьера [25,129,142]. Очевидно, вышеописанные механизмы создают предпосылки для формирования тонких структурных изменений в ЦНС и дальнейшего развития и прогрессирования КР у больных ХСН. Не следует забывать и о том, что возникающее при ХСН изменение морфофункционального состояния ГМ может, в свою очередь, приводить к изменению центральной регуляции вегетативной нервной системы, сосудистого тонуса, что опосредованно может ухудшать и течение самой ХСН.

Некоторые особенности морфологического состояния ЦНС возможно оценить без использования инвазивных методов диагностики – с помощью ЯМРТ ГМ. Так, ранее в научных исследованиях посредством ЯМРТ и нейропсихологического тестирования было установлено, что пациенты с сердечной недостаточностью, по сравнению с сопоставимыми по возрасту лицами, не имеющими ХСН, имеют меньшую толщину средних ножек мозжечка и серого вещества лобного, теменного, височного и затылочного отделов ГМ, и ассоциированные с этим КР [86,147,152].

Одним из способов нейровизуализации является диффузионно-взвешенная МРТ, позволяющая получить изображения мозговой ткани, взвешенные по диффузии молекул воды на микроструктурном уровне. В основе метода диффузионно-взвешенной МРТ лежит использование хаотичного броуновского движения молекул воды во внеклеточном, внутриклеточном и внутрисосудистом пространствах. Размеры и плотность нейронов в ткани, а также целостность клеточных мембран, создают сопротивление диффузии молекул воды, в результате чего степень и хаотичность этого процесса существенно варьирует. Так, белое вещество ГМ – совокупность аксонов нейронов, объединенных в пучки, которые, в свою очередь, являются проводящими путями – имеет четко выраженную направленность диффузии молекул воды вдоль этих путей. В целом, взаимосвязи

скорости диффузии и гистологического строения мозговой ткани достаточно сложны и сводятся к тому, что плотность расположения нейронов в сочетании с уменьшением объема внеклеточного пространства приводят к ограничению диффузии молекул воды [28]. В настоящее время представляется актуальным использование такой расчетной характеристики движения молекул воды в мозговой ткани, как измеряемый коэффициент диффузии (ИКД), выраженный в м²/с. Этот показатель рассчитывается автоматически посредством программного обеспечения и позволяет оценивать микроструктурное состояние вещества ГМ [156].

Следует отметить, что в настоящее время, несмотря на большое количество исследований, демонстрирующих связь изменений различных отделов ГМ с параметрами, ассоциированными с тяжестью ХСН (уровень N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), ФК, некоторые эхокардиографические показатели) [8,24,171,153], в формировании КР недостаточно изученной представляется роль гиппокампа – важного центра ЦНС, участвующего в процессах обучения и консолидации памяти и внимания.

Гиппокамп – это участок лимбической системы, расположенный в медиальном отделе височной доли и выполняющий, в том числе, функцию консолидации памяти и внимания. Гиппокамп состоит из различных типов пирамидных клеток, способных обновляться на протяжении всей жизни и обладающих нейропластичностью – способностью изменяться путем роста и реорганизации [79]. К основным зонам гиппокампа относят СА1, СА2 и СА3 («СА» от лат. cornu Ammonis – аммонов рог) [140]. В некоторых источниках описывается дополнительная область – СА4, которая прилегает к воротам зубчатой извилины, состоящей из зернистых клеток, аксоны которых (мшистые волокна) связывают зубчатую извилину и гиппокамп (СА4/СА3) [104].

В последние годы в литературе появились работы, посвященные исследованию связи состояния гиппокампа с когнитивными функциями, однако, несмотря на это, степень освещения ими проблемы изменений гиппокампа, и связанных с ними когнитивных нарушений при ХСН представляется

недостаточной [82,146,151,160,163].

Например, Pan A. et al. (2013) при проведении ЯМРТ ГМ и клинической оценке эмоционально-когнитивного статуса выявили микроповреждения ГМ в областях, контролирующих память и исполнительную функцию, при ХСН. При проведении этой работы были обследованы группы пациентов с ХСНнФВ (17 человек, средний возраст $54,4 \pm 8,1$ года; из них 12 мужчин; ФВ ЛЖ $28\% \pm 7\%$; ФК II в соответствии с классификацией Нью-Йоркской Ассоциации кардиологов) и здоровых участников, составивших контрольную группу (50 человек, возраст $50,6 \pm 7,0$ года; из них 29 мужчин). Всем обследуемым лицам выполнялась ЯМРТ ГМ с измерением степени атрофии гиппокампа, а также оценивался уровень депрессии с помощью опросника Beck Depression Inventory. Результаты исследования показали, что степень атрофии правого гиппокампа была достоверно более выражена у пациентов с ХСН, чем у лиц из группы контроля, в то время как при оценке выраженности атрофии левого гиппокампа значимых различий между контрольной группой и больными ХСН не выявлено. Кроме того, в группе пациентов с ХСН был выше уровень депрессии (тяжесть которой коррелировала со степенью атрофии гиппокампа), по сравнению с контрольной группой. То есть результаты данной работы подтвердили в некоторой степени значимость ФВ ЛЖ в формировании патологии со стороны ЦНС, однако остается неясным, какие еще факторы могут принимать в этом участие [171].

Suzuki H. et al (2016) опубликовали результаты проспективного исследования, в которое были включены 40 пациентов с симптомной ХСН (стадия С) и 40 пациентов с заболеваниями сердца и бессимптомной ХСН (стадия В). Всем измерялся мозговой кровоток в 4 переднезадних сегментах гиппокампа посредством ЯМРТ ГМ. Депрессивные симптомы и показатели памяти (кратковременной и долгосрочной) анализировались с помощью гериатрической шкалы депрессии и шкалы памяти Векслера, соответственно. Мозговой кровоток в задних сегментах гиппокампа был достоверно ниже у пациентов с симптомной ХСН. Множественный регрессионный анализ выявил значимую ассоциацию между уровнем мозгового кровотока в гиппокампе, результатами гериатрической

шкалы депрессии и показателями долгосрочной памяти при симптомной ХСН, т.е. изменения гиппокампа ассоциированы с депрессивными симптомами и когнитивными нарушениями у больных ХСН. Данная работа, опять-таки, подтверждает нарушение перфузии гиппокампа при ХСН, однако при проведении исследования не были исключены заболевания и состояния, способные быть самостоятельной причиной возникновения подобных расстройств [120]. Подобный же дизайн и результаты имеет и работа Roy V. et al (2017). Исследователи здесь включили всего 19 пациентов с ХСНнФВ (из них 9 пациентов с ХСН ишемического генеза) и II-III ФК по классификации Нью-Йоркской Ассоциации кардиологов (средний возраст $55,5 \pm 9,1$ года) и 29 здоровых лиц (группа контроля, средний возраст $51,4 \pm 5,3$ года). Всем пациентам посредством ЯМРТ ГМ измерялся мозговой кровоток. У пациентов с ХСН наблюдалось снижение показателей мозгового кровотока в различных областях ГМ, в том числе и в гиппокампе, по сравнению с контрольной группой. Патологические процессы, способствующие снижению мозгового кровотока при ХСН, недостаточно изучены, но могут быть обусловлены обычно встречающимся в этом состоянии снижением сердечного выброса. Обращает на себя внимание также малочисленность обследованных и разнородность этиологии ХСН [153].

Woo M.A. et al (2015) оценивали изменения объема не только всего гиппокампа, но и отдельных его областей. Были обследованы 17 пациентов с ХСН (средний возраст $54,4 \pm 2,0$ года; 12 мужчин, ФВ левого желудочка $28,3 \pm 6,8\%$; II/III ФК по классификации Нью-Йоркской Ассоциации кардиологов 94%/6%) и 34 здоровых человека – группа контроля ($52,3 \pm 1,3$ года; 24 мужчины) с помощью ЯМРТ ГМ высокого разрешения, проведена оценка изменений с помощью морфометрических процедур. У пациентов с ХСН также выявлялись меньшие объемы гиппокампа, чем в группе контроля. Уменьшение объема было обнаружено главным образом в зоне СА1, которая является морфологическим субстратом функций обучения и памяти, а также в средней и задней части СА3. Таким образом, уменьшение объема гиппокампа может способствовать снижению кратковременной памяти у пациентов с ХСН. Однако изучение каких-либо

когнитивных функций и их связи с найденными изменениями гиппокампа не проводилось [154].

В целом, все имеющиеся в настоящее время данные литературы подтверждают связь гиппокампа с процессами обучения, с долговременной и кратковременной памятью, а также с когнитивными изменениями в ходе патологического и нормального старения [82]. Стоит отметить, что в проводимых ранее исследованиях связи морфологического состояния гиппокампа с когнитивными нарушениями, при включении пациентов с ХСН, не исключались многие заболевания и состояния, способные быть самостоятельной причиной изменений ЦНС; сама же сердечная недостаточность в ряде случаев была разнородна по этиологии, и, кроме того, в некоторых работах не учитывался возраст пациентов. В этой связи представляется актуальным проведение исследования, дизайн которого учитывал бы эти факторы [126].

1.3 Клиническое значение вариабельности артериального давления и эпизодов гипотонии, определяемых с помощью суточного мониторинга артериального давления, у больных хронической сердечной недостаточностью

На сегодняшний день связь между уровнем АД и риском развития ССЗ и их осложнений не вызывает сомнений [7,47,48,122,145]. Развитие КР вплоть до деменции, по данным некоторых авторов, в пожилом возрасте ассоциировано с повышением АД в среднем возрасте [40]. Достижение целевых цифр АД уменьшает риски развития умеренных когнитивных нарушений и возможной деменции.

В последнее время появляется все больше данных о том, что ВАД (отклонения АД от среднего уровня за определенный промежуток времени) может быть не менее значима в отношении риска развития ССЗ и их осложнений [23,50]. Кроме того, существует ряд работ, свидетельствующих о том, что не только повышение АД, но и склонность к гипотонии [12,81,93,123,141,155,162,167],

оказывает отрицательное воздействие на прогноз пациентов с сердечной недостаточностью. Частота встречаемости артериальной гипотонии при этом у больных с ХСН довольно высока. Так, в исследовании Серова В.А. и соавторов показано, что почти у $\frac{3}{4}$ больных с ХСН в течение суток отмечаются эпизоды гипотонии, достоверно ассоциированные с повышением риска развития инфаркта миокарда у обследованных пациентов [45]. Это согласуется и с данными крупных исследований, продемонстрировавших увеличение риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с уже развившейся ХСН, при снижении у них целевого уровня АД менее 120 мм. рт. ст. [80,125,148,165,166]. С другой стороны, не следует забывать, о том, что в некоторых других работах у пациентов, не имевших недостаточности кровообращения, аналогичное снижение систолического АД (САД), напротив, было связано с уменьшением риска ее развития [81,123,141,155,162].

В работах Серовой Д.В. с соавторами были изучены распространенность, факторы риска, избранные клинические особенности и прогностическое значение транзиторной артериальной гипотонии у больных ХСН. Было показано, что эпизоды гипотонии у больных ХСН при проведении СМАД чаще выявляются при наличии хронической болезни почек, а также ассоциированы с увеличением возраста пациентов, снижением скорости клубочковой фильтрации и увеличением времени распространения пульсовой волны. При этом связи частоты эпизодов артериальной гипотонии с ФВ ЛЖ и ФК ХСН установлено не было [54].

Подобная клиническая значимость ВАД и эпизодов артериальной гипотонии у пациентов с ХСН представляется вполне ожидаемой, учитывая их патофизиологическую связь с состоянием сердечно-сосудистой системы в целом. Как известно, колебания АД обусловлены участием комплекса факторов: эмоциональных, физических (например, таких, как положение тела в пространстве, наличие или отсутствие физической нагрузки), а также работы кардиоваскулярных регуляторных механизмов организма [84]. В настоящее время выделяются следующие патогенетические механизмы, влияющие на ВАД при ХСН [38]:

1. повышенная жесткость (ригидность) артериальной стенки;
2. дисфункция барорефлекса дуги аорты и каротидного синуса;
3. активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, в частности – влияние ангиотензина II;
4. активация симпатической нервной системы и согласованность влияний симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы;
5. эндотелиальная дисфункция (влияние эндотелина, дефицит оксида азота);
6. «сосудистое старение» - ряд последовательных изменений механических и структурных свойств артериальной стенки;
7. циркадная гормональная секреция;
8. преднагрузка и сократительный резерв миокарда.

В 2021 году Российскими экспертами была одобрена классификация ВАД, основанная на временных промежутках измерения АД [37,39,66]:

- I. Ритмические колебания АД (beat-to-beat variability).
- II. Краткосрочная ВАД (short-term blood pressure variability):
 1. ВАД в рамках одного визита к врачу (within-visit variability);
 2. Суточная ВАД – ВАД в течение суток, определяемая методом СМАД, включая ВАД отдельно в периоды бодрствования и сна.
- III. Среднесрочная ВАД (mid-term blood pressure variability) или ВАД в разные дни (day-to-day blood pressure variability);
- IV. Долгосрочная ВАД (long term blood pressure variability):
 1. ВАД «от визита к визиту» (visit-to-visit blood pressure variability) или межвизитная ВАД;
 2. сезонная ВАД.

Проведение СМАД не является обязательным в алгоритме обследования пациентов с ХСН и не упоминается ни в зарубежных, ни в отечественных клинических рекомендациях по ведению больных данной категории [65,72,173]. Однако именно этот неинвазивный метод позволяет оценить не только профиль АД пациента, но и, учитывая вышеизложенное, на основании измерения ВАД и наличия эпизодов гипотонии, быть также полезным для оценки прогноза

пациентов с ХСН.

Общепринятые референсные значения ВАД не установлены. Согласно мнению некоторых экспертов, повышенная ВАД констатируется при использовании следующих значений: для САД в дневные и ночные часы – 15 мм рт.ст., для диастолического АД (ДАД) – 14 мм рт.ст в дневное и 12 мм рт.ст. в ночное время [29].

Что касается частоты гипотензивных эпизодов, при проведении СМАД ее можно оценить, используя такой расчетный параметр, как индекс времени гипотонии (ИВГ). Этот показатель рассчитывается как процент измерений АД, выходящих за пределы нижних пороговых значений, то есть непосредственно зависит от частоты эпизодов гипотонии в течение суток. Следует отметить, что в настоящее время общепринятые величины "критических" нижних значений АД для расчета ИВГ также не разработаны, и информация о них отсутствует в официальных клинических рекомендациях. Тем не менее, согласно данным некоторых зарубежных исследований [74] и рекомендациям отечественных экспертов [10], при СМАД нижними границами нормы, как правило, считаются следующие значения АД: 101 и 61 мм.рт.ст. днем и 86 и 48 мм.рт.ст. ночью [2].

Чрезмерные колебания АД, очевидно, отражающие повышенную ВАД, могут оказывать влияние не только на сердечно-сосудистую систему, но и на функцию других жизненно важных органов, в том числе, и ГМ. Так, повышение цифр АД может способствовать повреждению микрососудов ГМ, а при выраженном снижении АД происходит ухудшение перфузии ГМ [77,137,158], особенно на фоне ХСН и ИБС. Согласно современным представлениям, повышенная ВАД в значительной степени связана с возникновением церебральной гипоперфузии и формированием лейкоареоза и атрофии ГМ, являющимися предрасполагающими факторами развития когнитивных нарушений вплоть до деменции [51]. Кроме того, высказываются предположения о том, что, помимо колебаний мозгового кровотока, на фоне ВАД развитие когнитивной дисфункции обусловлено и нейрогуморальной активацией, дисфункцией эндотелия, воспалением и окислительным стрессом [127].

Существуют также единичные работы, изучающие связь не повышенной, а, напротив, пониженной ВАД с состоянием сердечно-сосудистой системы. Результаты исследования Капанадзе Л.Г. (2014) утверждают, что наличие низкой ВАД, по сравнению с повышенной, связано с более худшим прогнозом у больных ХСН [22].

Учитывая вышеизложенное, следует отметить, что до настоящего времени связь ВАД и эпизодов гипотонии с состоянием как сердечно-сосудистой, так и центральной нервной систем у пациентов с ХСН, развившейся на фоне ИБС и ГБ, не исследована в достаточной степени.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось в соответствии с принципами надлежащей клинической практики, было одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России (выписка из протокола №3 от 05 ноября 2019 г.) и соответствует инициативному плану, комплексной теме кафедры факультетской терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России «Клиническое, патогенетическое и прогностическое значение экстракардиальных факторов в течении сердечно-сосудистых заболеваний» (Регистрационный номер АААА-А18-118101590033-8).

Набор пациентов осуществлялся в период с 2019 г. по 2021 г. на базе Университетской Клинической больницы №1 им. С. Р. Миротворцева (отделение кардиологии и терапевтическое отделение факультетской терапевтической клиники). Дизайн – кросс-секционное исследование (исследование взаимосвязей).

Обследование выполнялось на добровольной основе, в соответствии с международными этическими требованиями, предъявляемыми к медицинским исследованиям с участием человека (Хельсинкская Декларация 1975 г., последний пересмотр 64th WMA General Assembly, Fortaleza, Brazil, 2013) [73]. Все пациенты имели право добровольно выйти из исследования по собственному желанию, уведомив об этом исследователя в письменной или устной форме.

2.1. Клиническая характеристика обследованных пациентов

В соответствии с целью и задачами исследования все обследованные были распределены в две группы: основную и сравнения. Всего было обследовано 169 человек. В дальнейшем, как несоответствующие критериям участия, из исследования были исключены 29 человек.

Критериями включения пациентов в основную группу явились:

- наличие у пациента ХСН II-IV ФК (в соответствии с классификацией Нью-

Йоркской Ассоциации кардиологов, результатами теста с 6-минутной ходьбой, шкалы оценки клинического состояния), развившейся на фоне ИБС и ГБ;

- контролируемая артериальная гипертензия (подтверждение СМАД);
- возраст от 45 до 65 лет;
- адекватная базисная терапия ИБС, ГБ, ХСН (в соответствии с актуальными стандартами и клиническими рекомендациями), неизменная в течение 30 дней до включения в исследование;
- информированное согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения были следующими:

- возраст моложе 45 и старше 65 лет;
- признаки деменции по шкале Mini-Mental State Examination (MMSE): результат <24 баллов;
- прием в течение 90 дней до включения пациента в исследование нейрометаболических, нейротрофических препаратов, а также каких-либо иных веществ, способных прямо или косвенно повлиять на когнитивные функции пациентов;
- острые формы ИБС в течение последних 90 дней;
- клинически значимые нарушения ритма и проводимости сердца во время участия в исследовании, в том числе, фибрилляция предсердий во время проведения исследования и/или в анамнезе.
- госпитализации по поводу декомпенсации ХСН в течение последних 90 дней;
- острые нарушения мозгового кровообращения в анамнезе;
- миокардиты;
- дисфункция щитовидной железы;
- клапанные пороки тяжелой степени;
- скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73 м² по формуле Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI);

- повышение уровня трансаминаз более 1,5 норм;
- симптоматические артериальные гипертензии;
- гемодинамически значимые стенозы брахиоцефальных артерий (сужение более 50% просвета артерии) по данным ультразвукового дуплексного исследования;
- употребление психоактивных веществ;
- злоупотребление алкоголем;
- курение табака;
- наличие противопоказаний к ЯМРТ;
- другие соматические заболевания, которые способны стать самостоятельной причиной развития когнитивных нарушений;
- перенесенная новая коронавирусная инфекция COVID-19 в анамнезе.

Выбор критериев исключения обусловлен необходимостью максимально возможного исключения всех заболеваний и состояний, способных быть самостоятельной причиной изменения состояния ЦНС. Выбранный диапазон возраста обследованных также не случаен и объясняется несколькими причинами. Известно, что распространенность ХСН повышается с возрастом. А именно, среди пациентов в возрасте 20-29 лет данная патология диагностируется всего у 0,3%, незначительно увеличиваясь до 45 лет, тогда как заболеваемость ХСН среди лиц старше 45 лет удваивается каждое десятилетие, и в возрасте старше 90 лет распространенность ее достигает уже 70% [9]. Наиболее частыми причинами ХСН у молодых пациентов являются некоронарогенные поражения сердца (в основном, ревматическая болезнь сердца, дилатационная кардиомиопатия, а также миокардиты, пороки сердца), в то время как в задачи нашего исследования входило изучение ХСН, развившейся на фоне ИБС и ГБ. Таким образом, представляется логичным не включать в работу больных моложе 45 лет, в том числе и для достижения максимальной однородности обследованной популяции. По данным ранее проведенных исследований, в возрасте старше 65 лет отмечается все более высокая распространенность среди населения тяжелых когнитивных нарушений, в генезе которых начинают преобладать сосудистые и метаболические

факторы [135]. Кроме того, представляется, что именно ранняя диагностика КР в возрасте до 65 лет позволила бы своевременно проводить профилактические мероприятия, направленные на предотвращение развития деменции в дальнейшем [56,131].

Следует отметить, что в декабре 2019 года в Китае были зарегистрированы первые случаи новой коронавирусной инфекции COVID-19, а в январе 2020 года были зафиксированы первые случаи заражения новым вирусом в Российской Федерации. В ряде исследований подтверждена связь новой коронавирусной инфекции с дальнейшим развитием когнитивных нарушений разной степени выраженности [99,116,119,157]. Учитывая эти данные, мы посчитали нецелесообразным включение в исследование участников, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19, очевидно, способную быть самостоятельной причиной изменения состояния ЦНС.

В результате основную группу составили 90 пациентов с ХСН II-IV ФК (в соответствии с классификацией Нью-Йоркской Ассоциации кардиологов, результатами теста с 6-минутной ходьбой, шкалы оценки клинического состояния), развившейся на фоне ИБС и ГБ, в возрасте от 59 до 68 лет (средний возраст составил 63 года), из них мужчин – 44, женщин – 46.

Все пациенты основной группы имели стадию ХСН IIА или IIБ, согласно данным их предыдущих медицинских документов. Это объясняется, в первую очередь, особенностями отбора больных, согласно которым, в исследовании не участвовали бессимптомные пациенты (соответствующие I стадии ХСН по классификации Стражеско-Василенко). Что касается больных с ХСН III стадии, формально она не была критерием исключения, однако фактически, ею не страдал ни один из участников основной группы. Возможно, причиной этого явилось условие, на этапе набора групп, максимального исключения всех возможных заболеваний и состояний, способных быть самостоятельной причиной расстройств ЦНС. Вероятно, при III стадии ХСН как сердечно-сосудистые, так и экстракардиальные нарушения обладали степенью выраженности, несоответствующей критериям набора пациентов в исследование.

В соответствии с целью и задачами исследования при анализе ряда взаимосвязей, основная группа участников разделялась на подгруппы в соответствии с ФК и ФВ ЛЖ (таблица 2). Анализ полученных ассоциаций в зависимости от стадии ПА или ПВ не проводился, так как одним из условий участия в исследовании для пациентов было стабильное течение ХСН в течение последних 90 дней и отсутствие декомпенсации этого синдрома и, таким образом, в ряде случаев объективно подтвердить указанную в медицинской документации стадию ХСН не представлялось возможным.

В группу сравнения были включены 50 пациентов (мужчин – 20, женщин – 30) без ХСН и ИБС, но с наличием ГБ I-II стадий. Остальные критерии включения и исключения были аналогичны используемым при отборе основной группы больных. Возраст участников группы сравнения был от 52 до 63 лет (средний возраст составил 58 лет).

Выбор вышеописанных групп участников исследования (основной и сравнения) представляется целесообразным в соответствии с необходимостью в результате работы определить непосредственные связи именно ХСН, развившейся на фоне ИБС и ГБ, с морфофункциональным состоянием ЦНС.

Основные клинические характеристики групп обследованных пациентов представлены в таблице 2. Как показано в таблице, по основным демографическим и антропометрическим показателям группы были сопоставимы ($p > 0,05$).

Таблица 2.

Основные клинические характеристики групп обследованных пациентов

Показатель	Основная группа (n=90)	Группа сравнения (n=50)	Значимость отличий, p
Возраст, лет, Me (25%; 75%)	63 (59; 68)	58 (52;63)	0,22
Мужской пол, n (%)	44 (49)	20 (40)	0,48
Женский пол, n (%)	46 (51)	30 (60)	0,35
Рост, см, Me (25%; 75%)	168 (162;172)	166 (160;179)	0,52

Масса тела, кг, Ме (25%; 75%)	89 (79;97)	77 (64;102)	0,16
Индекс массы тела, кг/м ² , Ме (25%; 75%)	31 (28,2;34,7)	27,9 (23,8;31,5)	0,09
ФВ ЛЖ (%), Ме (25%; 75%)	46 (38; 63)	70 (66;75)	0,01
ФВ ЛЖ <40%, n (%)	38 (42)	-	-
ФВ ЛЖ ≥40%, n (%)	52 (58)	-	-
II ФК ХСН, n (%)	36 (40)	-	-
III-IV ФК ХСН, n (%)	54 (60)	-	-
Конечно-диастолический размер (КДР) ЛЖ, см, Ме (25%; 75%)	5,2 (4,8;5,5)	4,9 (4,8;5,1)	0,04
Конечно-систолический размер (КСР) ЛЖ, см, Ме (25%; 75%)	3,05 (2,8;3,73)	3,0 (2,65;3,1)	0,01
КСР левого предсердия (ЛП), см, Ме (25%; 75%)	4,2 (3,7;4,6)	3,65 (3,36;3,83)	0,01
КДР правого желудочка (ПЖ), см, Ме (25%; 75%)	3,0 (2,7;3,2)	2,7 (2,6;3,0)	0,01
КСР правого предсердия (ПП), см, Ме (25%; 75%)	3,8 (3,6;4,5)	3,5 (3,3;3,7)	0,01
Индекс массы миокарда (ИММ) ЛЖ, г/м ² , Ме (25%; 75%)	103 (83;128)	88,5 (79,8;104,5)	0,03
Длительность ГБ, мес., Ме (25%; 75%)	150 (120;240)	102 (54;138)	0,10
Длительность ИБС, мес., Ме (25%; 75%)	108 (72;165)	-	-
Перенесенный инфаркт миокарда, n (%)	24 (26)	-	-
Длительность ХСН, мес., Ме (25%; 75%)	66 (24;99)	-	-

Стоит также отметить, что, согласно критериям набора пациентов в работу, уже на начальном этапе сбора анамнестических данных и жалоб, исключались больные с ХСН IV ФК ХСН. Однако, если при выполнении теста с 6-минутной ходьбой, его результаты соответствовали градации IV ФК, такие пациенты не исключались из исследования, при условии отсутствия одышки в покое и наличии

сведений о стабильном течении ХСН в течение последних 90 дней.

Все включенные в исследование пациенты получали основную базовую терапию ИБС, ГБ, ХСН в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями [1,61,65].

2.2. Методы исследования

Все процедуры исследования проводились в первой половине дня и после подписания пациентами информированного согласия. После оценки соответствия критериям включения в исследование и при отсутствии критериев исключения всем пациентам в период от 1 до 7 дней выполнялись следующие процедуры:

- сбор анамнеза;
- физикальное обследование;
- забор крови для проведения биохимического анализа крови;
- электрокардиография (ЭКГ);
- ультразвуковое дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий;
- трансторакальная ДЭХОКГ;
- ЯМРТ ГМ (без контрастного усиления);
- первичная оценка состояния когнитивных функций с целью исключения наличия деменции посредством краткой шкалы оценки психического статуса MMSE [115].
- суточное мониторирование ЭКГ и АД;
- вербальный и невербальный субтесты Векслера (5-й и 7-й варианты) [128], корректурная проба Бурдона [55].

При первичном обследовании у 10 пациентов выявлены гемодинамически значимые стенозы, у 4 пациентов по данным нейровизуализационного исследования диагностированы признаки перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения, у 2 пациентов при заполнении опросников MMSE получен результат 22 балла, у 13 пациентов по результатам СМАД выявлено отсутствие контроля АД. Данные лица были исключены из последующих этапов

исследования, им были рекомендованы консультации соответствующих специалистов. Таким образом, окончательно продолжили участие в исследовании 140 пациентов.

Информация о пациенте была получена методом опроса, а также при изучении медицинской документации (историй болезни, выписок). Полученные данные о пациенте заносились в формализованную историю болезни. Учитывались пол, возраст, наличие высшего образования, перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе, функциональный класс ХСН, длительность анамнеза ИБС, ГБ и ХСН. Диагностика перечисленных заболеваний проводилась в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями [1,61,65]. Для оценки тяжести ХСН использовались тест 6-минутной ходьбы, шкала оценки клинического состояния и классификация Нью-Йоркской Ассоциации кардиологов. Наличие ИБС подтверждалось документально: свидетельство перенесенного инфаркта миокарда в анамнезе и/или данными коронарографии, либо сочетанием типичной клинической картины с характерными изменениями ЭКГ при проведении суточного мониторирования ЭКГ или нагрузочных тестов в анамнезе или при проведении обследования в рамках данного исследования. Учитывая вышеприведенные критерии отбора, очевидно, что причинами развития ХСН пациентов основной группы явились ИБС и ГБ. У всех пациентов с ХСН, преимущественно ишемический генез ее возникновения подтверждался на основании анализа данных о длительности течения ССЗ больных и сведений о развитии ХСН на фоне уже имеющейся ИБС (таблица 2). Безусловно, нельзя исключить и участие ГБ в формировании ХСН у основной группы обследованных.

Забор пробы крови осуществлялся в асептических условиях утром натощак (последний прием пищи не менее чем за 12 часов до процедуры забора крови) из подкожной вены руки.

Концентрация NT-proBNP оценивалась у всех участников основной группы исследования. У части пациентов информация об уровне этого показателя была получена при изучении медицинской документации (историй болезни, выписок). В случаях же, когда ранее этот параметр у больного не оценивался, концентрация

NT-proBNP определялась в рамках скринингового визита с помощью аппарата Cardiac Reader. Использовалась гепаринизированная венозная кровь в количестве 0,5 мл.

Для оценки соответствия критериям включения и исключения проводилось исследование уровней глюкозы, мочевины, креатинина, общего билирубина, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, рассчитывалась скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ. Расчет концентраций перечисленных биохимических показателей осуществлялся иммуноферментным методом в лаборатории с использованием программы «Ascent Software ver.2.6» на анализаторе Multiscan Ascent (Thermo Labsystems, Финляндия).

С целью оценки соответствия пациентов критериям участия в исследовании (исключение электрокардиографических признаков острых форм ИБС и клинически значимых нарушений ритма) проводилась ЭКГ в 12-ти основных отведениях при скорости развертки 50 мм/с, калибровке сигнала 10 мм/мВ. Использовался 12-канальный электрокардиограф Schiller CARDIOVIT AT-101.

Для выявления атеросклеротических бляшек артерий головы и шеи, ассоциированных с гемодинамически значимыми стенозами (сужение более 50% просвета артерии), проводилась визуализация брахиоцефальных артерий посредством ультразвуковой системы Vivid 3 PRO (фирма «General electric», Россия), использовался высокочастотный линейный датчик с частотой 5–10 МГц с применением цветового доплеровского картирования. Данное обследование выполнялось с целью подтверждения соответствия пациентов критериям участия в исследовании.

Комплексное трансторакальное ультразвуковое исследование выполнено на ультразвуковой системе Vivid 3 PRO (фирма «General electric», Россия) в М-модальном и двухмерном режимах в покое в стандартных эхокардиографических позициях. Измерялись параметры правых и левых отделов сердца, такие как КДР ЛЖ, КСР ЛЖ, КСР ЛП, КДР ПЖ, КСР ПП. Кроме того, оценивался ИММ ЛЖ. В соответствии с действующими клиническими рекомендациями для расчета ФВ объемы ЛЖ определялись в четырехкамерной и двухкамерной позициях с

помощью ультразвукового метода дисков (метод Симпсона) [65,75,98,108,109].

Для решения поставленных задач, была выделена группа показателей, потенциально ассоциированных с тяжестью ХСН, в которую были включены инструментальные эхокардиографические характеристики (КДР и КСР ЛЖ, КСР ЛП и ПП, КДР ПЖ, ИММ ЛЖ, ФВ ЛЖ) и клинический параметр – ФК ХСН.

Для исключения пациентов с деменцией использовалась краткая шкала оценки психического статуса (MMSE) – широко применяющаяся в настоящее время как в клинической практике, так и в научных исследованиях. Это опросник, включающий в себя оценку ориентировки пациента в месте и времени, восприятия, концентрации внимания и счета, памяти, речевых и зрительно-пространственных функций. Выбор опросника обусловлен тем, что данная методика выявления когнитивных нарушений проста в использовании, не требует специального оборудования и обучения, а период тестирования занимает короткое время. Кроме того, данный тест обладает высокой чувствительностью в отношении определения деменции.

После оценки результатов тестирования MMSE в случае отсутствия у испытуемого признаков деменции для дальнейшего обследования использовались субтесты Векслера 5 и 7 (шифровка), направленные на исследование оперативной памяти и внимания. Кроме того, выполнялась корректурная проба Бурдона, позволяющая оценить показатели внимания (устойчивость, концентрацию, переключаемость, объем).

Результаты субтеста Векслера 5 ниже 12 и субтеста Векслера 7 ниже 55 баллов, а также показатели MMSE не менее 24 баллов определяли наличие у пациентов умеренных КР.

Каждому пациенту была проведена ЯМРТ ГМ (без контрастного усиления) в стандартных режимах на магнитно-резонансном томографе с напряженностью магнитного поля 1,5 Тесла (Philips Achieva, США). Измерялись морфометрические показатели, характеризующие состояние гиппокампа (объемы и длины правого и левого гиппокампов), оценивалась толщина серого вещества лобных, височных, теменных и затылочных долей ГМ. Кроме того, в режиме

диффузионно-взвешенного сканирования определялся ИКД – количественная характеристика движения молекул воды в веществе ГМ [172].

СМАД и суточный мониторинг ЭКГ проводились с помощью комплекса для многосуточного мониторирования ЭКГ и АД «Кардиотехника-07-АД-3/12R» (разработано ООО "ИНКАРТ", Санкт-Петербург, Россия). Суточное мониторирование ЭКГ выполнялось с целью оценки некоторых критериев включения и исключения в исследование. Мониторирование ЭКГ и АД начиналось в первой половине дня (9-10 часов утра). При установке прибора раздуваемая часть манжеты охватывала не менее 80% окружности «нерабочей» руки, между манжетой и поверхностью плеча помещалось два пальца, нижний край манжеты устанавливался на 2 см выше локтевой ямки. У пациентов с окружностью плеча более 35 см использовалась манжета большого размера (для избежания завышенных цифр АД). Интервалы между измерениями АД составляли 15 минут в дневные часы и 30 минут – ночью. В исследование не включались пациенты, у которых при проведении СМАД фиксировалось менее 50 успешных измерений АД за сутки, менее 14 – в дневные часы и менее 7 – в ночные. С пациентами проводилась подробная беседа о необходимости правильного заполнения индивидуального дневника во время проведения исследования. Указывалось на то, что необходимо четко отражать в дневнике уровни активности, время отхода ко сну, время пробуждения, качество сна, время приема лекарственных препаратов и пищи, появление каких-либо симптомов. По записям периодов бодрствования и сна в индивидуальных дневниках пациентов определялись дневные и ночные часы. Согласно цели и задачам исследования нами были использованы такие показатели СМАД, как вариабельность и ИВГ, как САД, так и ДАД за периоды бодрствования и сна. ВАД определялась как стандартное отклонение средних значений САД и ДАД в течение дневного и ночного периодов измерения. В качестве показателей, соответствующих норме, использовались следующие значения: вариабельность САД (ВСАД) – 15,5 мм рт.ст. и вариабельность ДАД (ВДАД) – 13,3 мм рт.ст. (в период бодрствования); ВСАД – 14,8 мм рт. ст. и ВДАД – 11,3 мм рт.ст. (во время сна) [6,58]. ИВГ рассчитывался

как процент измерений АД, выходящих за пределы пороговых значений. На сегодняшний день не разработаны общепринятые величины «критических» нижних значений АД и четкие показания к использованию ИВГ, поэтому, ориентируясь на данные некоторых исследований и мнение экспертов [10,74], нижними пороговыми значениями мы считали следующие уровни АД (которые могут быть ассоциированы с гипоперфузией органов и тканей, то есть клинически значимые): 101 и 61 мм.рт.ст. – днем; 86 и 48 мм.рт.ст. – ночью [2]. При расчете ИВГ не учитывались эпизоды артериальной гипотонии, зафиксированные после приема пищи и в течение 3 минут после перехода в ортостатическое положение тела (согласно данным индивидуального дневника пациента)

2.3 Статистическая обработка материалов исследования

Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи программы Statistica 10.0 (StatSoft, USA), а также Microsoft Excel 2013 (Microsoft, USA). Группы пациентов описывались в зависимости от типа распределения данных. Для описания количественных признаков с нормальным распределением использовали среднее \pm стандартное отклонение, для признаков с отличным от нормального распределения – медиану и межквартильный размах (25-й и 75-й процентиля). В соответствии с типом данных применяли либо дисперсионный анализ, либо непараметрические методы: парный тест Вилкоксона, тест Краскела – Уоллиса. Частоты сопоставлялись при помощи кросстабуляции.

Для оценки статистической взаимосвязи между различными характеристиками использовался непараметрический корреляционный анализ (коэффициенты Kendall при анализе ранговых показателей и Spearman – количественных).

Взаимосвязи между группами количественных признаков изучались посредством канонического корреляционного анализа. Показатели, потенциально ассоциированные с тяжестью ХСН, были представлены инструментальными эхокардиографическими характеристиками (КДР и КСР ЛЖ, КСР ЛП и ПП, КДР

ПЖ, ИММ ЛЖ, ФВ ЛЖ) и клиническим параметром – ФК ХСН. Для пациентов группы сравнения использовались те же инструментальные эхокардиографические характеристики, которые у больных основной группы ассоциировались с тяжестью ХСН. Группа параметров морфологического состояния гиппокампа, оцениваемого посредством ЯМРТ, включала в себя объемы и длины правого и левого гиппокампов, а также ИКД серого вещества гиппокампа. К группе характеристик состояния серого вещества долей ГМ были отнесены значения толщины серого вещества затылочных, лобных, теменных и височных долей ГМ. Группа показателей, ассоциированных с функциональным состоянием ГМ, включала в себя результаты когнитивных тестов.

Для описания зависимости между переменными и исключения опосредованных и ложных связей применялись метод множественного пошагового линейного регрессионного анализа [43], а также многофакторного дисперсионного анализа.

ГЛАВА 3. ВЗАИМОСВЯЗИ КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ТЯЖЕСТЬЮ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ, СОСТОЯНИЯ ГИППОКАМПА, ОЦЕНИВАЕМОГО ПОСРЕДСТВОМ ЯДЕРНОЙ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ, И КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ У БОЛЬНЫХ С СОЧЕТАНИЕМ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

ЯМРТ является неинвазивным, доступным и информативным методом изучения субстрата когнитивных расстройств – ГМ. Несмотря на широкое распространение этого метода диагностики, до настоящего времени роль морфологических изменений различных отделов ЦНС в формировании когнитивной дисфункции представляется недостаточно изученной [143]. Так, известно, что в процессах обучения и памяти непосредственное участие принимает гиппокамп [102,151,163], и, соответственно, его структурные изменения могут быть одним из ранних маркеров умеренных КР [160]. В литературе встречаются сведения о крайне небольшом количестве исследований, посвященных изучению связей параметров гиппокампа с когнитивными способностями, именно у больных ХСН [86,118,120,124,150,153,154]. Следует отметить, что в этих работах не проводилось изучение связей параметров когнитивных функций, морфологических показателей гиппокампа и признаков, характеризующих тяжесть ХСН, развившейся именно на фоне ИБС и ГБ, при максимальном исключении всех заболеваний и состояний, способных самостоятельно приводить к развитию патологии со стороны ЦНС.

В данной главе будут приведены результаты анализа взаимосвязей показателей когнитивных функций, основных количественных характеристик гиппокампа и параметров, характеризующих тяжесть ХСН, у пациентов с ИБС и ГБ. Следует отметить, что при проведении многофакторного анализа было установлено, что приведенные результаты значимо не зависели от возраста, пола, веса пациентов, наличия у них инфаркта миокарда в анамнезе и длительности

гипертонической болезни.

3.1 Взаимосвязь параметров тяжести хронической сердечной недостаточности с состоянием гиппокампа, оцениваемым посредством ядерной магнитно-резонансной томографии головного мозга, и когнитивными функциями у пациентов с сочетанием ишемической болезни сердца и гипертонической болезни

Средние показатели эхокардиографических параметров, характеристик гиппокампа, определяемых посредством ЯМРТ головного мозга, и показателей когнитивных функций обследованных пациентов представлены в таблице 3.

Таблица 3.

Средние показатели параметров тяжести ХСН, результатов когнитивных тестов и количественных характеристик гиппокампа в группах обследованных пациентов, $M \pm SD$

Показатель	Основная группа (n=90)	Группа сравнения (n=50)	Значимость отличий, p
ФВ ЛЖ (%)	47 ± 13,06	70 ± 5,79	0,01
КДР ЛЖ, см	5,20 ± 0,67	4,87 ± 0,41	0,04
КСР ЛП, см	4,21 ± 0,62	3,60 ± 0,29	0,01
КДР ПЖ, см	2,98 ± 0,35	2,72 ± 0,28	0,01
КСР ПП, см	4,00 ± 0,63	3,47 ± 0,33	0,01
КСР ЛЖ, см	3,40 ± 0,79	2,92 ± 0,41	0,04
ИММ ЛЖ, г/м ²	103 ± 27,5	88,5 ± 17	0,03
Объем правого гиппокампа, см ³	4,87 ± 1,43	6,17 ± 1,25	0,01
Объем левого гиппокампа, см ³	4,73 ± 1,23	5,72 ± 1,11	0,01
Длина правого гиппокампа, см	4,62 ± 0,51	4,92 ± 0,53	0,03
Длина левого гиппокампа, см	4,57 ± 0,46	4,93 ± 0,51	0,01

ИКД серого вещества правого гиппокампа, м ² /с	0,36 ± 0,04	0,37 ± 0,04	0,27
ИКД серого вещества левого гиппокампа, м ² /с	0,36 ± 0,05	0,37 ± 0,04	0,17
Субтест Векслера 5, баллы	10,17 ± 2,06	11,70 ± 2,08	0,01
Субтест Векслера 7, баллы	36,71 ± 11,95	44,78 ± 8,26	0,01
Корректирующая проба Бурдона (уровень концентрации внимания), условные единицы	0,80 ± 0,19	0,92 ± 0,04	0,01
Корректирующая проба Бурдона (скорость и темп выполнения), условные единицы	109,83 ± 26,80	132,5 ± 41,9	0,01
Корректирующая проба Бурдона (переключаемость внимания), условные единицы	39,89 ± 22	26,31 ± 20,10	0,02
Корректирующая проба Бурдона (индекс точности), условные единицы	3,59 ± 4,23	5,91 ± 4,04	0,04

Как видно из таблицы, у больных основной группы эхокардиографические параметры, позволяющие оценивать тяжесть ХСН, достоверно отличались от значений этих же показателей пациентов из группы сравнения, что согласуется и с литературными данными [31,57,62].

У больных с ХСН, развившейся на фоне ИБС и ГБ, длины и объемы правого и левого гиппокампов были значимо меньше, в отличие от пациентов группы сравнения (рис.1).

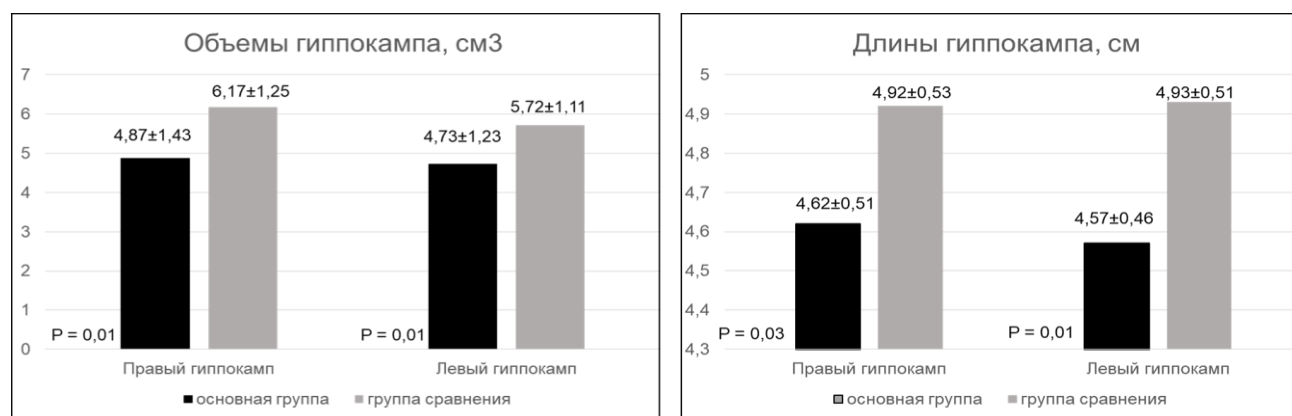


Рис. 1. Средние морфометрические показатели гиппокампа в группах обследованных пациентов: А – объемы правого и левого гиппокампов; Б – длины правого и левого гиппокампов

Показатели когнитивных тестов в группах обследованных участников также достоверно отличались: результаты тестирования пациентов основной группы были несколько хуже, в отличие от результатов участников группы сравнения (рис.2,3).

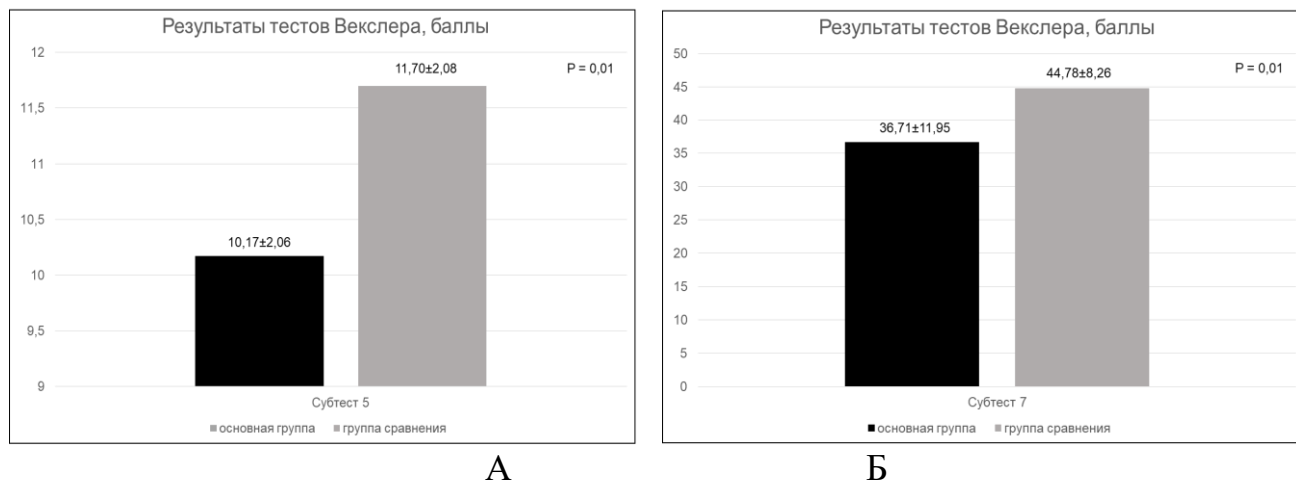


Рис. 2. Результаты тестов Векслера в группах обследованных пациентов: А – субтест 5; Б – субтест 7

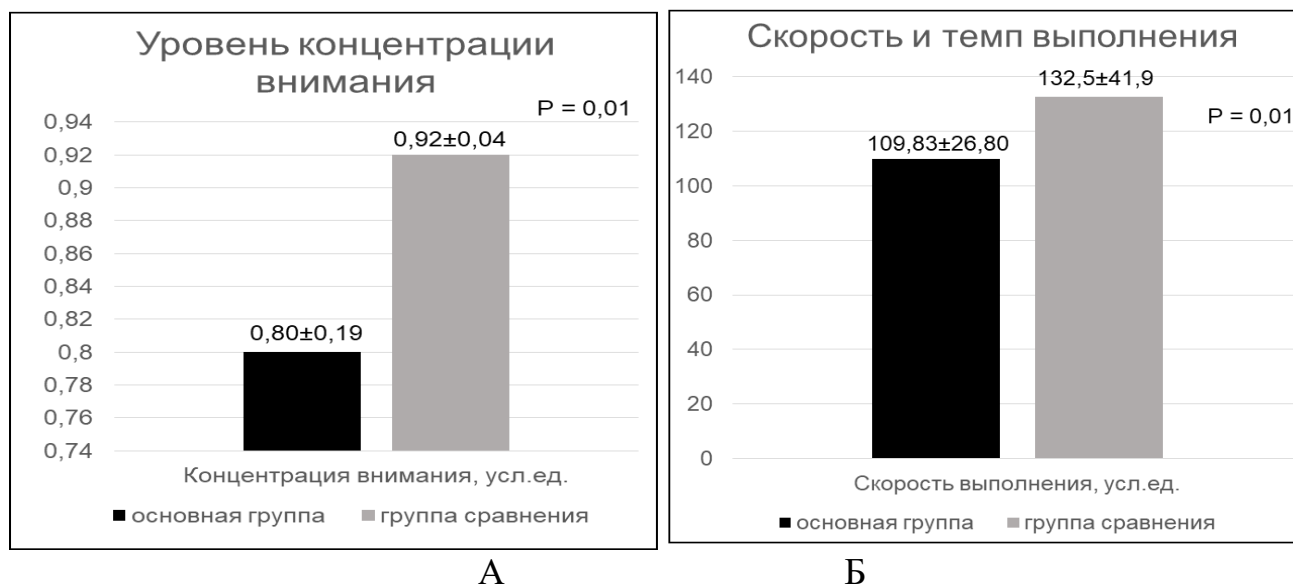


Рис. 3. Результаты пробы Бурдона в группах обследованных пациентов: А – концентрация внимания; Б – скорость и темп выполнения

Таким образом, выявленные различия показателей в исследуемых группах можно объяснить именно «влиянием» ХСН у больных с сочетанием ИБС и ГБ, на развитие и/или прогрессирование морфофункциональных изменений ЦНС. Следует отметить, что, как представлено в таблице 2, при сравнительном анализе групп участников исследования по полу, возрасту, росту и весу, достоверных

отличий установлено не было. Это служит косвенным подтверждением того, что меньшие объемы и длины гиппокампа у пациентов с ХСН, развившейся на фоне ИБС и ГБ, не обусловлены какими-либо антропометрическими и демографическими отличиями участников исследования, а связаны именно с патологическим действием ХСН на ЦНС.

У пациентов с ХСН в сочетании с ИБС и ГБ при каноническом анализе группы показателей, характеризующих тяжесть ХСН (эхокардиографических: КДР ЛЖ, КСР ЛЖ, КСР ЛП, КДР ПЖ, КСР ПП, ИММ ЛЖ, ФВ ЛЖ, а также клинического параметра – ФК ХСН), и морфологических характеристик гиппокампа была установлена достоверная связь ($R= 0,89$, $p<0,05$). Парный корреляционный анализ показал, что длина левого гиппокампа отрицательно коррелировала с КДР ЛЖ ($R= -0,41$). Снижение ФВ ЛЖ также ассоциировалось с более низкими ИКД молекул воды в правом гиппокампе ($R= 0,45$). Более высокий ФК ХСН был ассоциирован с более низким ИКД молекул воды в левом гиппокампе ($R= -0,41$).

При проведении канонического анализа у пациентов группы сравнения определялась достоверная связь между характеристиками гиппокампа и теми же эхокардиографическими параметрами, которые в основной группе использовались в качестве показателей тяжести ХСН ($R= 0,91$, $p<0,05$). При дальнейшем парном корреляционном анализе ФВ ЛЖ положительно коррелировала с длиной и объемом левого гиппокампа, а более высокий ИММ ЛЖ был ассоциирован с более низкими значениями ИКД молекул воды в левом гиппокампе ($R= 0,43$, $0,48$ и -0.50 соответственно)

У пациентов основной группы посредством канонического корреляционного анализа была установлена статистически значимая связь ($R= 0,86$, $p<0,05$) между группой показателей, характеризующих тяжесть ХСН, и результатами когнитивных тестов. При проведении парного корреляционного анализа выявлены следующие слабые, но статистически значимые связи: более высокий ФК ХСН ассоциирован с более низкими показателями субтеста Векслера 5 и низким уровнем концентрации внимания при выполнении корректурной пробы Бурдона

($R = -0,47$ и $-0,40$ соответственно), а чем больше КСР ЛП, тем ниже скорость выполнения пробы Бурдона ($R = -0,36$). Обращает на себя внимание тот факт, что значимых корреляций ФВ ЛЖ с показателями когнитивных тестов в данной группе пациентов не выявлено.

В группе сравнения также был проведен канонический анализ групп показателей когнитивных тестов и вышеописанных эхокардиографических параметров. Достоверных ассоциаций установлено не было. Однако, при дальнейшем парном корреляционном анализе было установлено, что ФВ ЛЖ положительно коррелировала с уровнем концентрации внимания при выполнении корректурной пробы Бурдона ($R = 0,42$).

Таким образом, и канонический, и парный корреляционный анализы подтверждают достоверную связь параметров тяжести ХСН как с характеристиками гиппокампа, так и с когнитивными функциями. Пациенты с ХСН имеют достоверно меньшие объемы и длины гиппокампов, чем в группе сравнения. Более худшие же показатели когнитивных способностей при наличии ХСН, по сравнению с пациентами с ГБ без ХСН, в основном согласуются с литературными данными [46,88,96]. Следует обратить внимание и на меньшие показатели ИКД в сером веществе гиппокампа при меньшей ФВ ЛЖ и большем ФК ХСН у больных основной группы. Вероятно, это может объясняться развитием микроморфологических изменений ГМ на фоне ХСН.

Полученные результаты подтверждают участие ХСН в развитии как микро-, так и макроморфологических изменений гиппокампа, и возникновении/прогрессировании ассоциированных с этими изменениями КР.

3.2. Состояние гиппокампа, оцениваемое посредством ядерной магнитно-резонансной томографии, и когнитивные функции пациентов с хронической сердечной недостаточностью, развившейся на фоне ишемической болезни сердца и гипертонической болезни.

У пациентов с сочетанием ГБ, ХСН и ИБС результаты канонического корреляционного анализа не показали наличие достоверной связи между группами показателей, характеризующими параметры гиппокампа, и результатами когнитивных тестов ($R= 0,62$, $p=0,16$). При проведении парного корреляционного анализа были установлены статистически значимые связи. А именно: лучшие результаты субтеста Векслера 5 были ассоциированы с большим объемом правого гиппокампа и более высокими показателями ИКД молекул воды как в правом, так и в левом гиппокампе ($R= 0,33$, $0,42$ и $0,50$ соответственно). Уровень концентрации внимания, определяемый при выполнении корректурной пробы Бурдона, был также положительно связан с большим объемом правого гиппокампа, а скорость выполнения этой пробы – с ИКД молекул воды в левом гиппокампе ($R= 0,33$ и $0,43$ соответственно).

Что касается группы сравнения, проведенный канонический анализ не показал достоверных связей между показателями когнитивных тестов и параметрами гиппокампа. Посредством парного корреляционного анализа были установлены положительные связи средней силы между ИКД молекул воды левого гиппокампа, результатами субтеста Векслера 7 и скоростью выполнения пробы Бурдона ($R= 0,41$ и $0,41$ соответственно). При анализе вышеописанных результатов стоит обратить внимание, что, как в группе сравнения, так и в основной, отмечается значимая связь между морфологическими характеристиками гиппокампа, определяемыми посредством ЯМРТ, и когнитивными функциями. Причем если в группе сравнения подобные связи определяются применительно к микроморфологическим характеристикам гиппокампа (ИКД), то при наличии ХСН выявляются уже достоверные зависимости и с макроморфологическими показателями, такими, как объем

гиппокампа. Эти результаты в очередной раз косвенно подтверждают непосредственное значение ХСН в формировании патологических изменений ГМ (в частности, гиппокампа), и ассоциированного с ними ухудшения когнитивного статуса. Несколько неожиданным явился положительный характер связи между ИКД в гиппокампе и когнитивными способностями. Как известно, повышение ИКД в сером веществе, в соответствии с данными литературы [87,146,132,103,105,106,117], чаще всего связано с уменьшением числа нейронов и с последующей атрофией ГМ. В данном случае также следовало бы ожидать более высокие значения ИКД при худших характеристиках когнитивных функций. Однако мы наблюдаем, что, как в основной, так и в группе сравнения, худшие результаты когнитивных тестов ассоциированы именно с меньшими ИКД. Более того, характер этих связей согласуется и с ранее полученными в ходе работы данными, что меньшие значения ИКД в гиппокампе ассоциированы с более худшими параметрами тяжести ХСН (меньшей ФВ ЛЖ и большим ФК ХСН). Вероятно, эта закономерность объясняется следующими причинами. Развивающиеся при ХСН увеличение объема межклеточной жидкости и неадекватная перфузия органов и тканей организма создают условия для развития в них хронической гипоксии, в том числе, и ГМ. В свою очередь, создаются предпосылки для формирования в сером веществе ГМ комплекса структурных изменений на микроскопическом уровне, включающих в себя деполяризацию мембран нейронов, нарушение мембранной проницаемости с последующими патологическими изменениями ионного обмена. В результате происходит избыточное поступление воды во внутриклеточное пространство нейронов, что влечет за собой компрессию экстрацеллюлярного пространства и, как следствие, ограничение диффузии как экстрацеллюлярной, так и интрацеллюлярной воды в связи с изменениями органелл, что в свою очередь приводит к снижению показателя ИКД. Кроме того, в условиях хронической гипоксемии и ишемии ГМ при ХСН на макроскопическом уровне происходит уменьшение количества нейронов, пролиферация глии с последующей дисфункцией глиальных клеток, что в дальнейшем приводит к развитию цитотоксического отека и, как следствие,

изменению диффузии молекул воды. В дальнейшем прогрессирование этого процесса приводит к развитию макроморфологических изменений ГМ, и, в частности, уменьшению объема и длины гиппокампа, и связанных с этим когнитивных нарушений, что мы и установили в ходе нашей работы. Нельзя также исключить важность определения нарушения диффузии молекул воды в гиппокампе у пациентов с ХСН, развившейся на фоне ИБС и ГБ, как маркера и предиктора когнитивной дисфункции среди пациентов данной категории.

3.3 Функциональный класс хронической сердечной недостаточности, фракция выброса левого желудочка, когнитивные функции и состояние гиппокампа, оцениваемое посредством ядерной магнитно-резонансной томографии головного мозга, у пациентов с сочетанием ишемической болезни сердца и гипертонической болезни

Наиболее часто используемыми в современных классификациях показателями тяжести ХСН являются ФВ ЛЖ и ФК. Как правило, снижение ФВ ЛЖ ассоциировано с нарастанием ФК ХСН, однако подобная закономерность выявляется далеко не в ста процентах случаев. Так, у пациентов с низкой фракцией изгнания (менее 40%) могут отсутствовать существенные симптомы ХСН, в то время как у некоторых больных ХСН III или даже IV ФК имеется сохранная систолическая функция (ФВ \geq 40%) [33].

Безусловно, это может зависеть и от адекватности получаемой больными ХСН базисной терапии имеющихся у них ССЗ. Целью данного раздела нашей работы явилось изучение сравнительных взаимосвязей когнитивных функций и морфологического состояния гиппокампа с наиболее часто используемыми для определения выраженности ХСН факторами: ФВ ЛЖ и ФК, и определение значимости этих факторов как маркеров когнитивной дисфункции при ХСН. Для решения поставленной задачи были рассчитаны средние результаты когнитивных тестов и показателей ЯМРТ гиппокампа отдельно для пациентов со II и III–IV ФК ХСН (таблица 4).

Результаты оценки когнитивных способностей и параметры гиппокампа у пациентов II и III–IV ФК ХСН (медиана и квартили)

Показатель	II ФК ХСН (n=36)	III–IV ФК ХСН (n=54)	Значимость отличий, p
Объем правого гиппокампа, см ³	5,36 (4,02;6,10)	4,39 (3,71;5,46)	0,01
Объем левого гиппокампа, см ³	4,68 (4,20;5,70)	4,50 (4,03;5,27)	0,01
Длина правого гиппокампа, см	4,40 (4,20;5,10)	4,70 (4,40;5,00)	0,09
Длина левого гиппокампа, см	4,50 (4,20;4,90)	4,70 (4,10;5,00)	0,02
ИКД СВ правого гиппокампа, м ² /с	0,37 (0,34;0,41)	0,34 (0,31;0,37)	0,35
ИКД СВ левого гиппокампа, м ² /с	0,37 (0,35;0,41)	0,33 (0,29;0,36)	0,09
Субтест Векслера 5, баллы	11 (10;13,5)	9 (8;10)	0,01
Субтест Векслера 7, баллы	42 (30;53)	35(28;40)	0,01
Корректирующая проба Бурдона (концентрация внимания), условные единицы	0,90 (0,84;0,96)	0,81 (0,71;0,88)	0,01
Корректирующая проба Бурдона (скорость выполнения), условные единицы	121 (90;136)	100 (86;125)	0,03
Корректирующая проба Бурдона (переключаемость внимания), условные единицы	30 (16;53)	36 (26;63)	0,03
Корректирующая проба Бурдона (индекс точности), условные единицы	2,89 (1,30;6,15)	1,60 (1,07;2,60)	0,05

Согласно данным, представленным в таблице 4, достоверно меньшие объемы как правого, так и левого гиппокампов отмечаются у пациентов с III–IV ФК ХСН (рис.4).

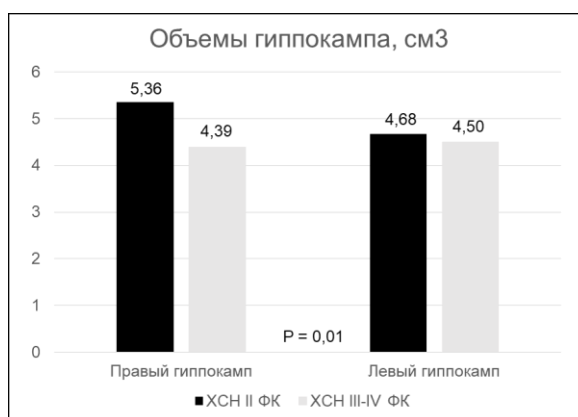


Рис.4. Медианы объемов гиппокампа у больных с ХСН, развившейся на фоне ИБС и ГБ

Это подтверждает значимость ФК в оценке степени выраженности церебральных расстройств, обусловленных ХСН. Представляется логичным объяснение, что более выраженная ХСН может приводить к более тяжелому ухудшению мозгового кровотока, которое, в свою очередь, способствует последующему формированию атрофии гиппокампа. Очевидно, что последнее вносит немаловажный вклад в снижение когнитивных способностей.

Достоверных отличий между подгруппами пациентов с ХСН со значительным снижением ФВ ЛЖ (ФВ ЛЖ < 40%) и с ФВ ≥ 40% установлено не было (таблица 5).

Таблица 5.

Характеристики гиппокампа и показатели когнитивных тестов у пациентов с ФВ ЛЖ более и менее 40% (медиана и квантили)

Показатель	Пациенты с ФВ ЛЖ ≥ 40% (n=52)	Пациенты с ФВ ЛЖ < 40% (n=38)	Значимость отличий, p
Объем правого гиппокампа, см³	4,59 (3,94;5,58)	5,14 (4,57;6,47)	0,28
Объем левого гиппокампа, см³	4,50 (4,03;5,29)	5,37 (4,85;5,88)	0,49
Длина правого гиппокампа, см	4,6 (4,33;4,96)	5,0 (4,5;5,05)	0,94
Длина левого гиппокампа, см	4,6 (4,23;4,9)	4,3 (4,2;4,6)	0,33
ИКД серого вещества правого гиппокампа, м²/с	0,35 (0,33;0,39)	0,38 (0,35;0,38)	0,56

ИКД серого вещества левого гиппокампа, м2/с	0,36 (0,33;0,38)	0,38 (0,37;0,40)	0,76
Субтест Векслера 5, баллы	10 (9;11)	11 (9,5;11,5)	0,87
Субтест Векслера 7, баллы	35 (28;43,5)	47 (43;50)	0,22
Корректирующая проба Бурдона (уровень концентрации внимания), условные единицы	0,83 (0,76;0,92)	0,92 (0,89;0,94)	0,82
Корректирующая проба Бурдона (скорость и темп выполнения), условные единицы	108 (86;127)	126 (110,5;134)	0,54
Корректирующая проба Бурдона (переключаемость внимания), условные единицы	35 (24;54)	23 (17,5;35)	0,47
Корректирующая проба Бурдона (индекс точности), условные единицы	1,89 (1,18;4,1)	2,4 (1,95;3,7)	0,60

Представленные результаты показывают, что, при всем немаловажном значении ФВ ЛЖ, в качестве прогностического маркера изменений гиппокампа и ассоциированных с ними когнитивные нарушения, у больных ХСН лучше использовать ФК, а не ФВ ЛЖ.

Резюме

Среди больных ХСН в сочетании с ГБ и ИБС, средние параметры гиппокампа, а также показатели когнитивных тестов были достоверно меньше, по сравнению с пациентами группы сравнения. Очевидно, что в развитие и/или прогрессирование морфофункциональных изменений ЦНС ХСН вносит свой значимый вклад.

Установлена достоверная связь параметров тяжести ХСН с характеристиками гиппокампа и с когнитивными функциями: более низкие показатели ИКД молекул воды в сером веществе гиппокампа с меньшей ФВ ЛЖ и большим ФК ХСН у больных основной группы, а также с худшими результатами когнитивных тестов среди участников обеих групп исследования. Вероятно, одной

из возможных причин этого может являться атрофия гиппокампа, проявляющаяся на ранних стадиях микроморфологическими изменениями ГМ на фоне ХСН. Дальнейшее прогрессирование этого патологического процесса может приводить уже к развитию макроморфологических изменений. В качестве прогностического маркера подобных морфофункциональных изменений ЦНС, у больных ХСН лучше использовать ФК, а не ФВ ЛЖ.

ГЛАВА 4. ВЗАИМОСВЯЗЬ КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ПАРАМЕТРОВ ТЯЖЕСТИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ПОКАЗАТЕЛЕЙ СУТОЧНОГО ПРОФИЛЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

В отличие от клинических рекомендаций по диагностике и лечению ГБ, современные руководства по ведению пациентов с ХСН не включают выполнение СМАД [1,65,72]. Результаты некоторых проведенных ранее исследований, тем не менее, свидетельствуют о несомненной клинико-прогностической значимости отдельных параметров СМАД у пациентов с ХСН [130]. В частности, в литературе имеются данные о том, что низкая ВАД и эпизоды гипотонии могут быть связаны с ухудшением прогноза у больных ХСН [14]. Стоит отметить, что практически отсутствуют сведения касательно проведения исследований, посвященных связи параметров СМАД с показателями тяжести ХСН именно у больных с ИБС и ГБ.

В данной главе будут представлены результаты анализа взаимосвязей клинических (ФК ХСН) и эхокардиографических (размеры полостей сердца, ФВ ЛЖ) параметров с показателями СМАД у пациентов с ХСН, развившейся на фоне ИБС и ГБ.

4.1 Показатели суточной вариабельности артериального давления, частота эпизодов гипотонии и характер принимаемой терапии обследованных пациентов

Известно, что точные референсные значения ВАД в современных клинических рекомендациях не представлены. Проанализировав работы ведущих европейских и российских исследователей, изучавших значение ВАД в клинической практике, в качестве нормальных показателей ВАД мы использовали рекомендуемые ими следующие значения для САД: день – 15,5 мм рт.ст., ночь – 14,8 мм рт. ст., для ДАД: день - 13,3 мм рт.ст., ночь – 11,3 мм рт.ст [6,58]. В

соответствии с установленными референсными значениями были получены данные, свидетельствующие о том, что, как среди пациентов основной группы, так и в группе сравнения, отклонения ВАД от нормального диапазона регистрировались довольно часто (табл.6). Подобные результаты были получены и в отношении частоты регистрации эпизодов гипотонии (табл.6).

Таблица 6.

Суточная ВАД и частота эпизодов гипотонии в группах обследованных пациентов

Показатель	Количество пациентов, n (%)	
	основная группа	группа сравнения
ВСАД днем выше нормы	64 (71,4)	29 (57,1)
ВСАД днем ниже нормы	26 (28,6)	21 (42,9)
ВСАД ночью выше нормы	43 (47,6)	11 (21,4)
ВСАД ночью ниже нормы	47 (52,4)	39 (78,6)
ВДАД днем выше нормы	22 (23,9)	21 (42,9)
ВДАД днем ниже нормы	68 (76,1)	29 (57,1)
ВДАД ночью выше нормы	26 (28,6)	25 (50)
ВДАД ночью ниже нормы	64 (71,4)	25 (50)
Частота выявления эпизодов снижения САД, днем	34 (38)	11 (21,4)
Частота выявления эпизодов снижения САД, ночью	34 (38)	4 (7,1)
Частота выявления эпизодов снижения ДАД, днем	69 (76,2)	29 (57,1)
Частота выявления эпизодов снижения ДАД, ночью	34 (38)	7 (14,3)

Как представлено в таблице 6, для больных ХСН, по сравнению с пациентами группы сравнения, чаще были характерны «пониженные» показатели ВДАД и более частые эпизоды гипотонии (рис. 5,6).

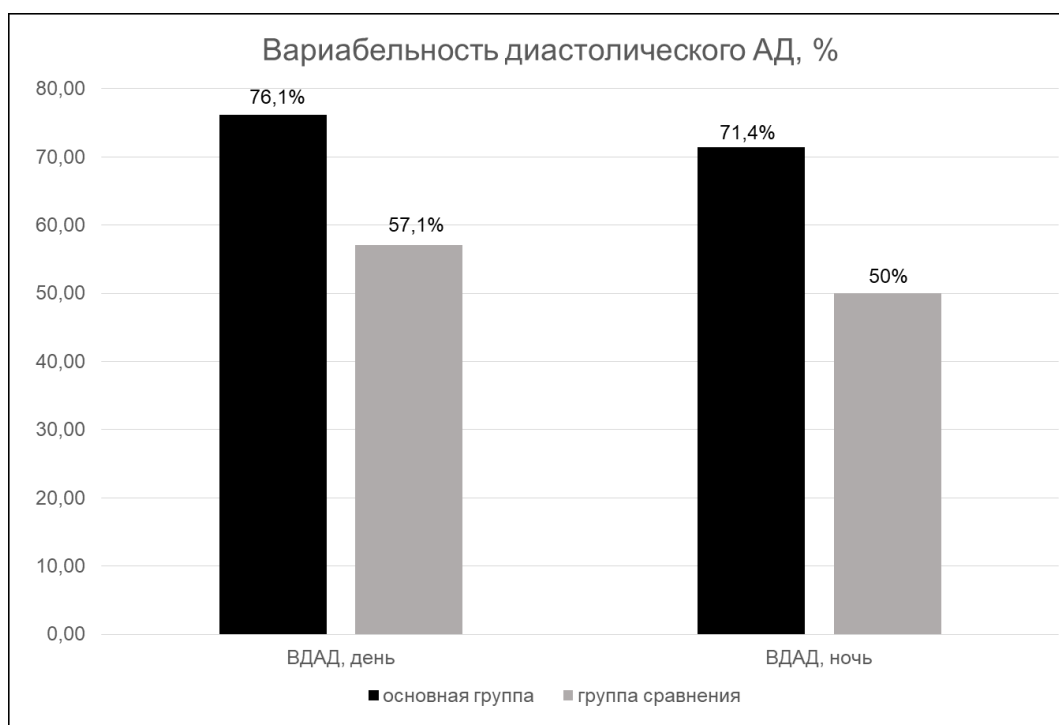


Рис.5. Вариабельность ДАД в течение суток в группах обследованных пациентов

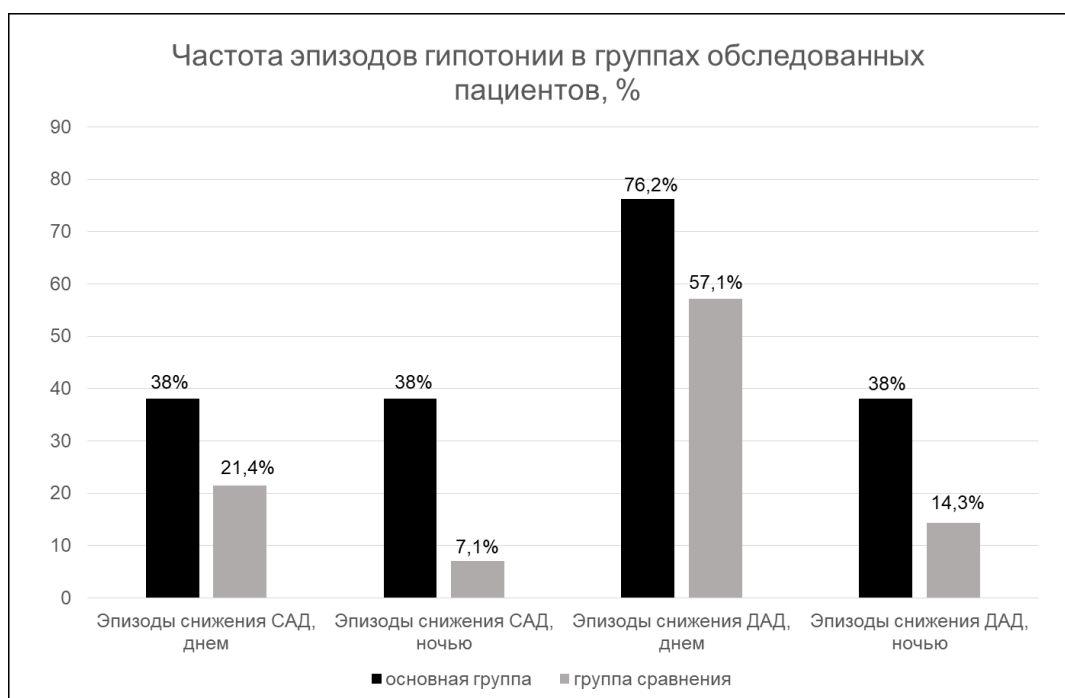


Рис.6. Частота эпизодов гипотонии в течение суток в группах обследованных пациентов

Имеются литературные сведения, подтверждающие, что у больных ХСН низкая ВАД может быть отражением «ригидного» уровня АД, что, в свою очередь, обусловлено дисбалансом влияний вегетативной нервной системы и

ассоциируется с плохим прогнозом, а именно, повышением риска смерти больных с ХСН [22].

Немаловажным представляется изучение сопоставимости групп с точки зрения возможного влияния сопутствующей терапии на изучаемые параметры СМАД. Сведения о препаратах, принимаемых пациентами обеих групп исследования, представлены в таблице 7.

Таблица 7.

Классы антигипертензивных препаратов, используемых обследованными участниками

Группа антигипертензивных препаратов	Количество пациентов, n (%)	
	основная группа	группа сравнения
Ингибиторы АПФ/ АРА II	90 (100)	36 (71)
Диуретики	59 (65)	25 (50)
Блокаторы кальциевых каналов	47 (52)	22 (43)
Бета-блокаторы	75 (83)	18 (36)
Другие антигипертензивные препараты (альфа-адреноблокаторы, препараты центрального действия)	4 (4)	4 (7)

С целью изучения данного вопроса был проведен двухфакторный дисперсионный анализ. В качестве зависимых переменных использовались ВАД и ИВГ САД и ДАД в дневное и ночное время суток. Наличие/отсутствие ХСН, а также группы принимаемых пациентами препаратов рассматривались как независимые переменные – факторы. В ходе проведения анализа получены следующие результаты. Выявлена достоверная связь ВСАД в дневное время суток с приемом бета-адреноблокаторов у больных с ХСН, развившейся на фоне ИБС и ГБ ($p=0,04$, $R= 0,85$): в данной когорте пациентов этот показатель был достоверно выше. При анализе взаимосвязи тех же параметров среди пациентов группы сравнения достоверных ассоциаций выявлено не было. Применение препаратов других групп – антагонистов кальция и диуретиков также не оказывало влияния

на ВСАД в период бодрствования среди всех участников исследования. ВСАД в ночное время суток не зависела от приема бета-адреноблокаторов, антагонистов кальция и диуретиков во всех группах обследованных участников. ВДАД днем не зависела от применения бета-адреноблокаторов и диуретиков, однако среди пациентов группы сравнения, получающих антагонисты кальция, она была достоверно ниже ($p=0,04$, $R= -0,41$). Достоверного значения какой-либо группы препаратов в отношении вариабельности ДАД в периоде сна не установлено.

При оценке влияния применения бета-адреноблокаторов, антагонистов кальция и диуретиков на ИВГ САД и ДАД в периоде бодрствования достоверных ассоциаций в группах обследованных пациентов не установлено.

Выявлена достоверная связь ИВГ ДАД ночью с приемом препаратов из группы антагонистов кальция ($p=0,05$, $R= -0,67$): при использовании антагонистов кальция у пациентов с ХСН и ИБС регистрировались меньшие ИВГ ДАД в ночное время суток. Лечение бета-адреноблокаторами и диуретиками не оказывало достоверного влияния на эпизоды снижения ДАД ночью. ИВГ САД в период сна не зависел от приема препаратов.

4.2 Особенности суточной вариабельности артериального давления и эпизодов гипотонии у больных с хронической сердечной недостаточностью, развившейся на фоне ишемической болезни сердца и гипертонической болезни

Показатели ВАД и ИВГ в группах обследованных пациентов представлены в таблице 8. При сравнительном анализе медиан ВАД достоверных отличий не выявлено. У пациентов с ХСН эпизоды гипотонии ДАД ночью фиксировались достоверно чаще, чем у пациентов основной группы.

Показатели суточной ВАД обследованных пациентов в течение суток (медиана и квартили)

Показатель	Основная группа (n=90)	Группа сравнения (n=50)	Значимость отличий, p
ВСАД, день (мм.рт.ст.)	17 (14;19)	16 (14;18,75)	0,38
ВСАД, ночь (мм.рт.ст.)	15 (10,75;20)	11 (8,25;12,75)	0,19
ВДАД, день (мм.рт.ст.)	12 (11;13)	12 (10,25;14)	0,66
ВДАД, ночь (мм.рт.ст.)	9 (8;13,25)	11,5 (9;12)	0,46
ИВГ САД, день (%)	1 (0;7)	0 (0;0)	0,11
ИВГ САД, ночь (%)	0 (0;0)	0 (0;0)	0,34
ИВГ ДАД, день (%)	8 (2;17)	2 (0;16)	0,39
ИВГ ДАД, ночь (%)	16 (8;28)	0 (0;0)	0,04

При проведении парного корреляционного анализа эхокардиографических параметров с показателями СМАД у пациентов с ХСН были получены слабые, но статистически значимые связи.

Большой ФК ХСН ассоциирован с большими значениями ИВГ САД днем и ДАД ночью ($R= 0,37$ и $0,26$ соответственно). Аналогичный характер связи был установлен также в отношении КСР ЛП и ИВГ как САД, так и ДАД в ночное время ($R= 0,22$ и $0,27$ соответственно). Вероятно, при ХСН эпизоды гипотонии, в особенности если они отмечаются во время ночного сна, могут негативно сказываться на перфузии органов и тканей, утяжеляя уже имеющийся дефицит кровообращения. В отношении же ФВ ЛЖ все не так однозначно. У пациентов с ХСН выявлены статистически достоверные положительные корреляции ВСАД и ВДАД днем с ФВ ЛЖ ($R= 0,33$ и $0,34$ соответственно). Кроме того, была определена значимая положительная связь ($R=0,38$ и $0,32$ соответственно) между ФВ ЛЖ и ИВГ САД и ДАД ночью в группе пациентов с ХСН. Подобная же связь была установлена и в группе сравнения, а именно, большая ФВ ЛЖ ассоциировалась с большими значениями ИВГ САД и ДАД днем ($R= 0,51$ и $0,50$ соответственно), что, на первый взгляд, достаточно противоречиво. С целью дополнительного подтверждения достоверности установленных связей, а также для исключения известных недостатков однофакторных методов, нами был

применен метод множественного пошагового линейного регрессионного анализа, широко используемый, в том числе, и для описания зависимости между переменными, определения между ними причинной связи, и построения прогнозных значений зависимой переменной. В качестве переменных-предикторов в основной группе были выбраны клиничко-инструментальные параметры, ассоциированные с тяжестью ХСН (размеры полостей сердца, ФВ ЛЖ, оцениваемые с помощью ДЭХОКГ, и ФК), а в качестве зависимых переменных — показатели ВАД и ИВГ. Для сравнения в группе пациентов без признаков ХСН использовались те же эхокардиографические параметры (переменные-предикторы) и зависимые переменные, что и в основной группе.

Выделены следующие статистически значимые регрессионные модели. Выявлена статистически значимая связь ФК ХСН, КСР ПП и КДР ПЖ с вариабельностью ДАД ночью ($R=0,84$). Полученные результаты отражены в таблице 9. Установлено, что наибольшее влияние на вариабельность ДАД в ночное время суток оказывает ФК ХСН ($p<0,05$).

Таблица 9.

Результаты регрессионного анализа взаимосвязи ВДАД в ночное время суток с эхокардиографическими параметрами и ФК ХСН

	Beta	Str.Err.	B	Str.Err.	t	p-level
Intercept			36,17093	6,365803	5,68207	0,000057
ФК ХСН	-0,745443	0,151638	-8,18534	1,665057	-4,91595	0,000227
КСР ПП	-0,459399	0,185459	-3,38723	1,367422	-2,47709	0,026618
КДР ПЖ	0,296437	0,189023	3,80125	2,423857	1,56826	0,139139

Коэффициент множественной корреляции $R=0,84$; критерий $F=11,110$, $p<0,05$.

ВДАД днем достоверно коррелировала с ФК ХСН, КСР ПП, ИММ ЛЖ и ФВ ($R=0,68$), при этом, в большей степени на ВДАД в дневное время суток «влияет» КСР ПП ($p<0,05$). Кроме того, выявлена статистически значимая связь ВСАД в ночное время суток с ФК ХСН, КСР ПП, КДР ПЖ с ($R=0,60$). Наибольшее влияние на ВСАД ночью оказывает ФК ХСН ($p<0,05$). В группе сравнения также была получена достоверная связь ($R=0,72$) ВДАД днем с КДР ЛЖ, КДР ПЖ и ИММ ЛЖ. Следует отметить, что в большей степени ВДАД в дневное время суток зависела от КДР ПЖ ($p<0,05$).

Установлена значимая корреляция ИВГ ДАД днем с ФВ ЛЖ, КСР ПП и ИММ ЛЖ ($R= 0,84$) у пациентов без ХСН (табл. 10). Наибольшее влияние на ИВГ ДАД в дневное время суток оказывает ФВ ЛЖ ($p<0,05$).

Таблица 10.

Результаты регрессионного анализа взаимосвязи ИВГ ДАД в дневное время суток с эхокардиографическими показателями у пациентов с ГБ без ХСН и ИБС

	Beta	Str.Err.	B	Str.Err.	t	p-level
Intercept			-213,532	49,33815	-4,32792	0,001911
КСР ПП	0,409000	0,189456	19,059	8,82848	2,15881	0,059182
ИММ ЛЖ	0,315478	0,187720	0,349	0,20770	1,68057	0,127146
ФВ ЛЖ	0,673136	0,183051	1,816	0,49372	3,67731	0,005097

Обнаружена достоверно значимая связь ИВГ САД днем с ФК ХСН, КСР ПП и ИММ ЛЖ ($R= 0,63$). Наибольшее влияние на ИВГ САД в дневное время суток оказывают ФК ХСН и ИММ ЛЖ ($p<0,05$). У пациентов без ХСН ИВГ САД днем достоверно значимо ассоциирован с ФВ ЛЖ и ИММ ЛЖ ($R= 0,67$), при этом ИВГ САД в дневное время суток в наибольшей степени зависит от ФВ ЛЖ ($p<0,05$).

Как представлено в таблице 11, у пациентов с более тяжелым течением ХСН (III-IV ФК) ВДАД в период сна была достоверно ниже, чем у пациентов с II ФК ХСН.

Таблица 11.

Суточная ВАД и эпизоды гипотонии у пациентов с II и III-IV ФК ХСН

(медиана и квартили)

Показатель	II ФК ХСН (n=36)	III-IV ФК ХСН (n=54)	Значимость отличий, p
ВСАД, день (мм.рт.ст.)	16 (14;16)	17 (15;19,5)	0,37
ВСАД, ночь (мм.рт.ст.)	20 (20;21)	12 (9;18)	0,11
ВДАД, день (мм.рт.ст.)	11 (11;14)	12 (10;13)	0,42
ВДАД, ночь (мм.рт.ст.)	15 (14;17)	8 (8;11)	0,01

ИВГ САД, день (%)	0 (0;1)	3 (0;11)	0,20
ИВГ САД, ночь (%)	0 (0;0)	0 (0;0)	0,45
ИВГ ДАД, день (%)	7 (5;17)	8 (0;22)	0,51
ИВГ ДАД, ночь (%)	0 (0;11)	0 (0;15)	0,67

Сравнительный анализ изменений показателей суточных колебаний АД у пациентов с ХСН с сохранной систолической функцией ($ФВ \geq 40\%$) и у больных ХСН_нФВ ($ФВ < 40\%$), достоверных отличий не выявил.

Резюме

Таким образом, при проведении исследования, на первый взгляд, были получены противоречивые сведения: с одной стороны, ФК – ключевой клинический показатель тяжести ХСН был значимо выше при большем количестве гипотензивных эпизодов. Однако, с другой стороны, один из важнейших инструментальных показателей тяжести ХСН, ФВ ЛЖ, имеет более высокие значения при увеличении ИВГ, по результатам СМАД, вне зависимости от наличия или отсутствия ХСН. Вероятно, этому имеется логическое объяснение. Пациенты, включенные в основную группу, имели как сохранную, так и сниженную ФВ ЛЖ. Вероятно, для уточнения полученных результатов, было бы актуальным проведение исследования с тем же дизайном, но основным критерием включения, в которое явилась бы именно сниженная ФВ ЛЖ. Не следует также забывать и о том, что ФВ ЛЖ, при всей ее немаловажной прогностической значимости, является в первую очередь инструментальной характеристикой насосной функции сердца, тогда как ФК наряду с клинической оценкой тяжести ХСН позволяет в некоторой степени представить и состояние периферического звена системы кровообращения, и, в том числе, степень компенсации нарушения насосной функции, которую первично отражает ФВ ЛЖ. При проведении регрессионного анализа установлено, что у пациентов с ХСН ФВ ЛЖ достоверно не «влияла» на показатели СМАД. ФК ХСН же, напротив, достоверно и значимо

был ассоциирован с такими зависимыми переменными, как ВСАД и ВДАД ночью (положительная связь) и ИВГ САД днем (отрицательная связь). Что касается группы сравнения, установлено, что ИВГ САД днем в максимальной степени зависит от ФВ ЛЖ. Безусловно, полученные результаты требуют дальнейшего подтверждения и обосновывают проведение более масштабных исследований, в том числе, включающих группу пациентов с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ.

ГЛАВА 5. ВЗАИМОСВЯЗИ СУТОЧНОЙ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ, КОЛИЧЕСТВЕННЫХ ХАРАКТЕРИСТИК СЕРОГО ВЕЩЕСТВА ГОЛОВНОГО МОЗГА И КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, РАЗВИВШЕЙСЯ НА ФОНЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

Болезни органов кровообращения, такие как ХСН, ИБС и ГБ, часто способствуют развитию хронической гипоперфузии ГМ. В дальнейшем, в условиях длительно существующей недостаточности церебрального кровоснабжения вследствие диффузного и/или мелкоочагового повреждения мозговой ткани, формируется медленно прогрессирующая дисфункция ГМ, проявляющаяся развитием и/или прогрессированием КР, что, в свою очередь, ассоциировано с ухудшением течения и прогноза ССЗ, в том числе и в связи со снижением приверженности пациентов к лечению [46].

Когнитивная дисфункция рассматривается как индикатор состояния ЦНС [15] и ее связь с повышенными абсолютными значениями АД хорошо изучена [11,91,113,169]. Так, исходя из данных ранее проведенных клинических исследований известно, что отклонение цифр АД даже на 10 мм рт. ст. выше нормальных значений увеличивает риск формирования КР на 40% [4,32,101]. Однако следует отметить, что в настоящее время в качестве нового фактора риска развития когнитивных нарушений все чаще предлагается рассматривать ВАД [159]. В частности, по результатам нескольких проспективных когортных и поперечных исследований установлено, что повышенная ВАД способствует формированию и/или дальнейшему прогрессированию когнитивных нарушений и деменции [79,83,100,134,138,170]. В то же время, вопрос исследования этой взаимосвязи при всей своей актуальности, не представляется изученным в достаточной степени.

Гемодинамические изменения мозгового кровотока, возникающие на фоне колебаний АД, могут способствовать возникновению хронической регионарной

гипоперфузии мозговой ткани [96], что в дальнейшем может привести к развитию и/или прогрессированию КР [97].

В связи с широким применением в клинической практике метода СМАД на сегодняшний день хорошо изучена прогностическая значимость суточной ВАД в развитии и прогрессировании поражения органов-мишеней при ГБ, однако ее связь с состоянием ЦНС у пациентов именно с ХСН, развившейся на фоне ИБС и ГБ, до настоящего времени практически не исследована.

В данной главе будут приведены результаты анализа взаимосвязей суточной ВАД, показателей когнитивных функций и количественных характеристик серого вещества ГМ, определяемых посредством ЯМРТ у пациентов с ХСН и ИБС.

5.1 Параметры суточной вариабельности артериального давления и количественные характеристики серого вещества головного мозга у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, развившейся на фоне ишемической болезни сердца и гипертонической болезни

У пациентов с ГБ, ХСН и ИБС посредством канонического корреляционного анализа была установлена статистически значимая связь ($R=0,87$, $p<0,05$) между группой параметров СМАД и группой показателей, характеризующих параметры гиппокампа.

При последующем проведении парного корреляционного анализа в этой когорте больных выявлены следующие статистически значимые связи средней силы: меньший ИВГ ДАД днем ассоциирован с меньшей длиной левого гиппокампа, а меньший ИВГ ДАД ночью – с меньшим объемом левого гиппокампа ($R=0,52$ и $0,44$ соответственно). Меньшая ВСАД днем связана с меньшей длиной правого гиппокампа ($R=0,58$). У пациентов с ГБ без ХСН при каноническом анализе была также установлена статистически значимая связь ($R=0,90$, $p<0,05$) между группой показателей СМАД и группой показателей, характеризующих параметры гиппокампа. Однако при дальнейшем проведении парного корреляционного анализа выявлены противоположные по

направленности статистически значимые связи средней силы: варибельность как САД, так и ДАД в ночное время суток значимо отрицательно коррелировала с размерами гиппокампа. В частности, более высокая ВДАД ночью была ассоциирована с меньшей длиной как левого, так и правого гиппокампа, а также – с меньшим объемом левого гиппокампа ($R = -0,49, -0,63, -0,42$ соответственно). Более высокая ВСАД ночью была связана с меньшей длиной правого гиппокампа ($R = -0,46$). В целом, выявленные взаимосвязи между ВАД и размерами гиппокампа согласуются с литературными данными, подтверждающими, что у больных ГБ повышенная ВАД оказывает негативное влияние на мозговой кровоток, способствуя формированию микроциркуляторной дисфункции ГМ. В этой связи обращает на себя внимание принципиально обратный характер этих связей у пациентов с сердечной недостаточностью.

Следует отметить, что в ранее проведенных исследованиях установлены статистически значимые взаимосвязи между клинико-инструментальными маркерами тяжести ХСН, показателями когнитивных тестов, а также толщиной серого вещества ГМ, позволяющие предполагать, что формирующиеся в условиях хронической недостаточности кровообращения структурные изменения серого вещества ГМ могут вносить весомый вклад в развитие когнитивного дефицита [8,21,24]. При дальнейшем уточнении полученных взаимосвязей была выявлена достоверная связь между выраженностью ХСН, уменьшением толщины серого вещества в затылочных и теменных долях ГМ и степенью КР [16,33,44].

Таким образом, учитывая вышеописанное, в данном исследовании представилось немаловажным изучение взаимосвязей толщины серого вещества долей ГМ с показателями, отражающими колебания АД в течение суток, у пациентов с сочетанием ХСН, ИБС и ГБ. В таблице 12 представлены показатели толщины долей ГМ в группах обследованных пациентов.

Толщина серого вещества различных отделов ГМ у обследованных (медиана и квартили)

Показатель	Основная группа (n=90)	Группа сравнения (n=50)	Значимость отличий, p
Толщина серого вещества лобных долей, мм	3,5 (3,0;4,0)	4 (3,5;4,6)	0,01
Толщина серого вещества теменных долей, мм	3,5 (3,0;4,0)	3,5 (3,0;4,0)	0,07
Толщина серого вещества затылочных долей, мм	3,0 (3,0;3,5)	3,5 (3,0;4,0)	0,37
Толщина серого вещества височных долей, мм	4,0 (3,5;4,0)	4,3 (4;5,6)	0,01

Как представлено в таблице 12, в группах обследованных пациентов отмечались достоверные отличия медиан толщины серого вещества лобных и височных долей ГМ: при наличии ХСН у больных данные показатели были ниже, чем у пациентов без признаков недостаточности кровообращения.

У пациентов с сочетанием ХСН, ИБС и ГБ посредством канонического анализа обнаружены статистически значимые связи между группой параметров толщины серого вещества долей ГМ и группой показателей СМАД ($R= 0,82$, $p<0,05$).

При дальнейшем парном корреляционном анализе выявлены достоверно значимые положительные корреляции средней силы между ВДАД в дневное время суток и толщиной серого вещества височных долей ГМ ($R= 0,38$). Более частые эпизоды гипотонии САД и ДАД в период ночного сна были ассоциированы с меньшей толщиной серого вещества затылочных долей ГМ ($R= -0,39$ и $-0,50$ соответственно). У пациентов с ГБ без ХСН и ИБС при проведении канонического анализа достоверно значимых связей между группой параметров толщины серого вещества долей ГМ и группой показателей СМАД не установлено ($R= 0,92$, $p=0,41$). При дальнейшем проведении парного корреляционного анализа статистически значимых корреляций между ВАД и толщиной серого вещества долей ГМ не выявлено. Однако в группе сравнения

более частые эпизоды снижения ДАД в ночное время суток были ассоциированы с меньшей толщиной серого вещества теменных долей ГМ ($R = -0.47$).

5.2 Показатели когнитивных тестов и параметры суточной вариабельности артериального давления у больных с хронической сердечной недостаточностью, развившейся на фоне ишемической болезни сердца и гипертонической болезни

Что касается взаимосвязей параметров СМАД с показателями когнитивных тестов, при проведении парного корреляционного анализа результатов пациентов основной группы выявлены следующие статистически значимые связи: более низкая ВДАД днем ассоциирована с худшими показателями субтеста Векслера 7, а также скорости выполнения корректурной пробы Бурдона ($R = 0,84$ и $0,56$ соответственно). Кроме того, более низкие показатели субтеста Векслера 7 были ассоциированы с низкими значениями ВСАД днем ($R = 0,66$). В отношении взаимосвязей ИВГ с показателями когнитивных тестов получены следующие данные: у пациентов с более высоким ИВГ САД как в период бодрствования, так и в ночное время суток, отмечалась более низкая концентрация внимания при выполнении корректурной пробы Бурдона ($R = -0,66$ и $-0,50$ соответственно). Кроме того, более низкий индекс точности при выполнении корректурной пробы Бурдона также был связан с более частым выявлением эпизодов гипотонии САД днем ($R = -0,53$).

В группе сравнения при анализе взаимосвязей параметров СМАД и показателей когнитивных функций были получены схожие по сути результаты: больший ИВГ ДАД днем ассоциировался с более низкой переключаемостью внимания ($R = 0,43$ и $-0,55$ соответственно).

Резюме

При анализе полученных результатов обращает на себя внимание то, что в группе сравнения повышение ВАД связано с уменьшением объема и длины гиппокампа, что объяснимо и согласуется с данными литературы об отрицательном воздействии чрезмерных суточных колебаний АД как на сердечно-сосудистую систему, так и на ЦНС. Однако, в отношении пациентов с ХСН, развившейся на фоне ИБС и ГБ, напротив, отмечается прямая связь между размерами гиппокампа и ВАД. Следует предположить, что полученные данные, касающиеся положительной связи ИВГ с параметрами гиппокампа, среди пациентов основной группы, могут являться, в свою очередь, вторичными за счет большего диапазона вариабельности у таких пациентов. Кроме того, у пациентов, страдающих ХСН, развившейся на фоне ИБС и ГБ более низкие индексы ВАД ассоциировались со снижением некоторых показателей когнитивных функций (обучаемости, зрительной памяти, а также концентрации и устойчивости внимания). Меньшее количество эпизодов снижения АД у пациентов данной группы обеспечивало более высокую концентрацию внимания и точность выполнения когнитивных тестов. Среди пациентов группы сравнения более высокая переключаемость внимания также ассоциировалась с меньшим количеством эпизодов снижения уровня АД во время проведения СМАД. Нельзя исключить значения для полученных результатов и того факта, что группу пациентов с ХСН в данной работе составляли как больные с сохранной, так и со сниженной ФВ ЛЖ (таблица 2).

Таким образом, отсутствие значительного снижения сократительной способности сердца, как уже упоминалось ранее, может сопровождаться большими колебаниями АД, так как при значительном снижении ФВ ЛЖ, возможности сократительной функции сердца не «препятствуют» суточным колебаниям АД. Значимым подтверждением этого предположения является и установленные статистически достоверные отличия значений медиан ВДАД в период сна в основной группе и группе сравнения. Очевидно, склонность больных

ХСН с сохранной и умеренно сниженной ФВ ЛЖ к меньшей ВАД может отражать недостаточную степень адаптации организма к данному патологическому синдрому.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время распространенность ХСН сохраняет тенденцию к неуклонному прогрессированию. Согласно современным эпидемиологическим данным, по сравнению с результатами исследования «ЭПОХА-ХСН», количество пациентов, страдающих ХСН, увеличилось с 1998 г. более чем в 2 раза [61].

ХСН – клинический синдром, характеризующийся наличием типичных симптомов, вызванных нарушением структуры и/или функции сердца, приводящим к снижению сердечного выброса и/или повышению давления наполнения сердца в покое или при нагрузке [65] – сопровождается не только сердечно-сосудистыми расстройствами, но и затрагивает другие системы органов, в том числе, ЦНС. Патологические изменения функционального состояния ЦНС, такие как снижение памяти, внимания, интеллекта, замедление психических процессов – когнитивная дисфункция – зачастую выявляется на этапе грубого нарушения ментальных функций – деменции, в то время как диагностика более ранних стадий формирования КР своевременно не выполняется [30,67]. Известно, что когнитивные нарушения у пациентов с ХСН встречаются в 30-80% случаев, их наличие достоверно влияет на показатели смертности пациентов с недостаточностью кровообращения старше 65 лет и на сегодняшний день рассматривается как независимый фактор риска летального исхода у данной категории больных [18,34]. Основной причиной их возникновения у таких больных, как правило, считается хроническая церебральная гипоперфузия.

Существенное значение при изучении состояния субстрата КР принадлежит ЯМРТ ГМ. Следует отметить, что до настоящего времени роль морфологических изменений различных отделов ЦНС в формировании когнитивной дисфункции представляется недостаточно изученной. Так, несмотря на сведения о том, что в процессах обучения и памяти непосредственное участие принимает гиппокамп [102], и, соответственно, его структурные изменения могут быть одним из маркеров КР [160], в литературе встречаются сведения лишь о единичных исследованиях, посвященных изучению связей параметров гиппокампа с

когнитивными функциями именно у больных ХСН [118,86,120,124,150,153,154]. Обращает на себя внимание, что в этих работах не проводилось изучение связей параметров когнитивных функций, морфологических показателей гиппокампа и признаков, характеризующих тяжесть ХСН, именно у больных с сочетанием ИБС и ГБ, при максимальном исключении всех заболеваний и состояний, способных самостоятельно приводить к развитию патологии со стороны ЦНС.

Риск формирования когнитивных расстройств, кроме того, непосредственно связан и со значениями АД. В литературе имеются сведения о том, что повышение цифр САД на 10 мм рт. ст. выше нормальных значений увеличивает риск развития когнитивной дисфункции на 40% [4,32,101]. За последние годы внимание большого количества исследователей было обращено также и на проблему изучения прогностической значимости суточной ВАД и эпизодов гипотонии в развитии и прогрессировании поражения органов-мишеней при ГБ. В ряде работ было показано, что изменения мозгового кровотока, возникающие на фоне суточных колебаний АД, могут утяжелять хроническую регионарную гипоперфузию мозговой ткани [77,137,158]. В частности, в ранее проведенных исследованиях установлено, что ВАД может являться более чувствительным маркером ухудшения когнитивных функций у больных кардиологического профиля, чем собственно абсолютный уровень АД, в особенности, учитывая способность ГМ к ауторегуляции кровяного давления в церебральных сосудах. Что касается пациентов с ХСН, развившейся на фоне ИБС и ГБ, до настоящего времени связь указанных факторов с состоянием ЦНС остается практически не исследованной. В свете представленного, важность изучения клинико-функциональных взаимосвязей состояния сердечно-сосудистой и центральной нервной систем у пациентов с ХСН в сочетании с ИБС и ГБ, не вызывает сомнений.

Полученные при проведении данного научного исследования результаты позволяют выделить наиболее существенные факторы, имеющие значение в формировании патологических изменений ЦНС при ХСН. Представляется, что при обследовании пациентов с этой патологией, выявление подобных факторов

позволит выделить среди них больных, имеющих высокий риск развития/прогрессирования когнитивной дисфункции и своевременно начать проведение мероприятий, способствующий ее предотвращению или коррекции.

Целью данной работы стало исследование клинико-функциональных взаимосвязей состояния сердечно-сосудистой системы, нейровизуализационных и функциональных характеристик ГМ у больных с ХСН, развившейся на фоне ИБС и ГБ; и, на основании полученных результатов, оптимизация комплексной оценки состояния подобных пациентов. В соответствии с задачами были изучены взаимосвязи клинико-инструментальных показателей тяжести ХСН с морфологическими параметрами гиппокампа, определяемыми посредством ЯМРТ ГМ, и параметрами суточной ВАД у больных ИБС и ГБ. Проведена оценка связи морфологических параметров гиппокампа с когнитивными функциями пациентов с ХСН в сочетании с ИБС и ГБ. Определялись связи клинико-инструментальных показателей, характеризующих тяжесть ХСН, у больных ИБС и ГБ, с параметрами суточной ВАД. Были проанализированы взаимосвязи параметров суточной ВАД с морфологическими характеристиками гиппокампа, определяемыми посредством ЯМРТ ГМ, и показателями когнитивных тестов у пациентов с ХСН, развившейся на фоне ИБС и ГБ. На основании полученных результатов дополнены рекомендации по комплексной оценке состояния больных с ХСН, развившейся на фоне ИБС и ГБ.

В обзоре литературы отражены современные представления о ХСН. Большое внимание уделено результатам исследований, посвященных изучению взаимосвязей когнитивных функций и состояния серого вещества ГМ у больных ХСН. Показана недостаточная изученность клинического значения ВАД и эпизодов гипотонии, определяемых с помощью СМАД, у больных ХСН.

Для достижения цели и решения поставленных задач проведено кросс-секционное исследование взаимосвязей между параметрами, характеризующими состояние сердечно-сосудистой и ЦНС у больных ХСН, развившейся на фоне ИБС и ГБ. Основную группу составили 90 больных с сочетанием ХСН, ИБС и ГБ в возрасте от 45 до 65 лет, получавших в течение 30 дней до включения в

исследование неизменную адекватную базисную терапию в соответствии с актуальными стандартами и клиническими рекомендациями по лечению ХСН, ИБС и ГБ. Группа сравнения была сформирована из 50 пациентов с ГБ без признаков ХСН и ИБС, сопоставимых по полу и возрасту. В исследование не включались пациенты моложе 45 и старше 65 лет, имеющие в анамнезе заболевания или состояния, способные являться самостоятельной причиной формирования морфофункциональных изменений ЦНС.

Для решения задач работы из числа пациентов основной группы, включенных в исследование, формировали отдельные выборки больных, имеющих отличия по ФВ ЛЖ и ФК.

Всем пациентам проводилось общеклиническое обследование, осуществлялся забор крови для проведения биохимического анализа.

С целью подтверждения соответствия пациентов критериям участия в исследовании выполнялись ЭКГ, ультразвуковое дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, суточное мониторирование ЭКГ.

Диагноз ХСН верифицировался в соответствии с клиническими рекомендациями Российского Кардиологического Общества, при этом для его подтверждения использовался комплекс клинико-anamнестических (жалобы пациента, данные анамнеза и физикального осмотра) и лабораторно-инструментальных данных, а также результатов дополнительных методов исследования (тест шестиминутной ходьбы, шкала оценки клинического состояния).

Для оценки структурно-функционального состояния сердца выполнялась трансторакальная ДЭХОКГ посредством ультразвуковой системы Vivid 3 PRO (фирма «General electric», Россия) в М-модальном и двухмерном режимах в покое в стандартных эхокардиографических позициях. Измерялись КДР ЛЖ, КСР ЛЖ, КСР ЛП, КДР ПЖ, КСР ПП, ИММ ЛЖ, оценивалась ФВ ЛЖ (методом Симпсона).

Каждому пациенту была проведена ЯМРТ ГМ (без контрастного усиления) в стандартных режимах на магнитно-резонансном томографе с напряженностью магнитного поля 1,5 Тесла (Philips Achieva, США). Измерялись

морфометрические показатели, характеризующие состояние гиппокампа (объемы и длины правого и левого гиппокампов), и толщину серого вещества долей ГМ. Кроме того, в режиме диффузионно-взвешенного сканирования определялся ИКД – количественная характеристика движения молекул воды в веществе ГМ.

Проводилась первичная оценка когнитивных функций с целью исключения наличия деменции посредством краткой шкалы оценки психического статуса MMSE. Для исследования оперативной памяти и внимания использовались вербальный и невербальный субтесты Векслера (5-й и 7-й варианты), корректурная проба Бурдона.

Суточное мониторирование АД и ЭКГ проводилось с помощью комплекса для многосуточного мониторирования ЭКГ и АД «Кардиотехника-07-АД-3/12R» (разработано ООО "ИНКАРТ", Санкт-Петербург, Россия). Были использованы такие показатели СМАД, как вариабельность и ИВГ САД и ДАД за периоды бодрствования и сна. Суточное мониторирование ЭКГ выполнялось исключительно с целью установления соответствия пациентов критериям включения и исключения.

Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи программы Statistica 10.0 (StatSoft, USA), а также Microsoft Excel 2013 (Microsoft, USA).

Группы пациентов описывались в соответствии с типом распределения данных. Для описания количественных признаков с нормальным распределением применяли среднее \pm стандартное отклонение, для признаков с отличным от нормального распределения – медиану и межквартильный размах (25-й и 75-й процентиля). В зависимости от типа данных использовали либо дисперсионный анализ, либо непараметрические методы: парный тест Вилкоксона, тест Краскела – Уоллиса. Частоты сопоставлялись посредством кросстабуляции.

Статистические взаимосвязи между различными характеристиками оценивались с помощью непараметрического корреляционного анализа (коэффициенты Kendall при анализе ранговых показателей и Spearman – количественных). Взаимосвязи между группами количественных признаков

изучались посредством канонического корреляционного анализа.

С целью описания взаимосвязей между переменными и исключения опосредованных и ложных связей применялся метод множественного пошагового линейного регрессионного анализа. В основной группе клинко-инструментальные показатели, отражающие степень тяжести ХСН (размеры полостей сердца, ФВ ЛЖ, оцениваемые с помощью ДЭХОКГ, и ФК), рассматривались в качестве переменных-предикторов, а в качестве зависимых переменных были выбраны параметры, характеризующие суточные колебания АД (ВАД и ИВГ). В группе сравнения анализировались возможные взаимосвязи между аналогичными эхокардиографическими показателями (переменными-предикторами) и зависимыми переменными.

Для оценки возможного влияния базисной антигипертензивной терапии на показатели, характеризующие суточные колебания АД в обеих группах участников исследования был проведен двухфакторный дисперсионный анализ, включавший наличие/отсутствие ХСН и группы антигипертензивных препаратов в качестве ковариат.

Для описания зависимости между переменными и исключения опосредованных и ложных связей применялись метод множественного пошагового линейного регрессионного анализа [43], а также многофакторного дисперсионного анализа.

Был выполнен анализ взаимосвязей клинко-инструментальных параметров тяжести ХСН, морфологического состояния гиппокампа и когнитивных функций у пациентов основной группы. Количественные характеристики гиппокампа и показатели когнитивных тестов достоверно отличались в группах обследованных участников. Установлено, что более низкая ФВ ЛЖ и более высокий ФК ХСН связаны с более низкими ИКД молекул воды в гиппокампе. Также, ограничение диффузии молекул воды в гиппокампе достоверно ассоциировалось с более худшими показателями когнитивных функций независимо от наличия или отсутствия ХСН. В связи с этим, очевидно, что формированию и/или последующему прогрессированию морфофункциональных изменений

способствует наличие именно ХСН, развившейся на фоне ИБС. В свою очередь, усугубление ХСН также ассоциировано с более выраженными микроморфологическими изменениями ГМ, что в дальнейшем может способствовать формированию макроморфологических изменений. Таким образом, следует отметить, что ФВ ЛЖ как один из инструментальных показателей степени снижения сократительной способности миокарда может иметь немаловажное значение для прогнозирования развития морфофункциональных изменений ЦНС на фоне ХСН. Однако, учитывая полученные в данном исследовании результаты, очевидно, все же целесообразнее использовать для этого такой клинический параметр тяжести ХСН, как ФК.

Проведен анализ взаимосвязей эхокардиографических и клинических параметров тяжести ХСН с показателями СМАД у пациентов с ХСН, развившейся на фоне ИБС и ГБ. Методом однофакторного анализа установлено, что в основной группе КСР ЛП ассоциировался с большими значениями ИВГ САД и ДАД в ночное время суток, а более частые эпизоды снижения САД в период бодрствования и ДАД во время сна регистрировались при более высоком ФК ХСН. Очевидно, эпизоды снижения АД, особенно во время сна, при наличии ХСН, оказывают негативное влияние на кровоснабжение органов и тканей, что в свою очередь усугубляет уже имеющуюся недостаточность кровообращения.

В отношении же ФВ ЛЖ получены достаточно противоречивые, на первый взгляд, взаимосвязи. Так, в основной группе определены статистически достоверные положительные корреляции ФВ ЛЖ с ИВГ САД и ДАД в ночное время суток, а также ВСАД и ВДАД в период бодрствования. В группе сравнения большая ФВ ЛЖ ассоциировалась с более частыми эпизодами снижения САД и ДАД днем.

С учетом известных недостатков однофакторного метода нами был использован метод множественного пошагового линейного регрессионного анализа. Установлено, что ФК ХСН, КСР ПП и КДР ПЖ тесно связаны с ВСАД и ВДАД во время сна, при этом наибольшее влияние на эти параметры оказывает ФК ХСН. В период бодрствования ВДАД достоверно зависима от ФК ХСН, КСР

ПП, ИММ и ФВ ЛЖ, и наибольшее «влияние» на данный показатель при этом оказывает КСР ПП. При отсутствии ХСН ВДАД днем достоверно связана с КДР ЛЖ, КДР ПЖ и ИММ ЛЖ и большей степени зависима от КДР ПЖ. Также, у пациентов с отсутствием признаков недостаточности кровообращения, частота эпизодов снижения ДАД в ночное время суток тесно связана с ФВ ЛЖ, КСР ПП и ИММ ЛЖ и в большей степени зависит от ФВ ЛЖ. В той же группе обследованных больных ИВГ САД в период бодрствования был достоверно связан с ФВ ЛЖ и ИММ ЛЖ, а наибольшее влияние на этот показатель оказывала ФВ ЛЖ. У пациентов с ХСН эпизоды снижения САД днем ассоциированы с ФК ХСН, КСР ПП и ИММ ЛЖ, при этом в большей степени данный параметр зависит от ФК ХСН и ИММ ЛЖ.

Таким образом, полученные нами результаты указывают на то, что более частые эпизоды снижения АД были зафиксированы у пациентов с более высоким ФК ХСН, являющимся ключевым клиническим параметром степени тяжести недостаточности кровообращения. Однако более высокие значения ИВГ отмечались при более высоких значениях ФВ ЛЖ в обеих группах обследованных пациентов, что несколько противоречиво. Следует учитывать, что ФВ ЛЖ является в первую очередь инструментальным показателем, отражающим состояние насосной функции сердца, в то время как ФК ХСН в некоторой степени позволяет оценить степень компенсации нарушения насосной функции сердца. По результатам регрессионного анализа нами установлено, что ФК ХСН достоверно положительно связан с ВСАД и ВДАД в ночное время суток и отрицательно – с ИВГ САД днем. ФВ ЛЖ же у пациентов с ХСН достоверно не «влияла» на параметры СМАД. В группе сравнения, напротив, ФВ ЛЖ была значимо ассоциирована с ИВГ САД в период бодрствования. Очевидно, полученные данные требуют дальнейшего уточнения и обосновывают проведение более масштабных исследований.

Следует учитывать и тот факт, что суточные колебания АД – это многокомпонентный феномен, обусловленный влиянием физической активности, психоэмоционального статуса, состояния нервной и гуморальной систем

организма, и многих других факторов, в том числе характера и приверженности к антигипертензивной терапии [60]. В связи с этим, при проведении данного исследования методом двухфакторного анализа нами было изучено возможное влияние антигипертензивных препаратов (бета-адреноблокаторов, антагонистов кальциевых каналов и диуретиков) на показатели ВАД и ИВГ в группах обследованных пациентов. В результате нами было установлено, что прием бета-адреноблокаторов у пациентов основной группы достоверно ассоциирован с большей ВСАД в период бодрствования, в то время как в группе пациентов без признаков ХСН и ИБС колебания САД днем не зависели от приема препаратов вышеуказанной группы. Кроме того, среди всех участников исследования не получено достоверных связей, подтверждающих влияние приема препаратов из групп блокаторов кальциевых каналов или диуретиков на ВСАД днем. Ночные колебания САД также не зависели от использования пациентами как основной группы, так и группы сравнения препаратов из групп бета-адреноблокаторов, антагонистов кальция и диуретиков. При анализе возможного значения приема вышеперечисленных групп препаратов на ВДАД днем среди больных ХСН достоверных ассоциаций не выявлено, однако, в группе сравнения у пациентов, принимающих антагонисты кальция, она была достоверно ниже. Использование пациентами обеих групп исследования препаратов из групп бета-адреноблокаторов, антагонистов кальция и диуретиков не оказывало влияния на ВДАД и ИВГ САД в ночное время суток, а также на частоту эпизодов снижения САД и ДАД в период бодрствования. Установлено, что меньшие ИВГ ДАД в ночное время суток выявлялись у пациентов основной группы, получавших блокаторы кальциевых каналов. Применение бета-блокаторов и диуретиков среди пациентов обеих групп исследования достоверного влияния на частоту эпизодов снижения ДАД ночью не оказывало.

Таким образом, учитывая вышеописанное, нами выявлены некоторые особенности влияния антигипертензивных препаратов на суточные колебания АД как у больных с ХСН в сочетании с ИБС и ГБ, так и у пациентов с ГБ, не имеющих признаков ХСН и ИБС. В частности, установлено, что использование

бета-адреноблокаторов в лечении ГБ, сочетающейся с ХСН и ИБС повышает ВСАД в период бодрствования. Учитывая этот факт, очевидно, пациентам данной категории при наличии «пониженной» ВСАД в ночное время суток с целью улучшения прогноза и снижения смертности целесообразно назначение бета-адреноблокаторов. Также, нами установлено, что применение блокаторов кальциевых каналов в лечении ГБ без ассоциированных клинических состояний (т.е. без ИБС и ХСН) способствует снижению ВДАД днем, что в свою очередь ассоциируется с улучшением прогноза жизни и предупреждением поражения органов-мишеней у больных ГБ. В целом, полученные данные согласуются с литературными сведениями [5,50,78,110-112]. В данной работе также установлено, что лечение ГБ, сочетающейся с ХСН и ИБС, антагонистами кальция снижает частоту эпизодов снижения ДАД в период сна, что, в свою очередь, может способствовать компенсации недостаточности сердечного выброса улучшению перфузии жизненно важных органов, в том числе, ГМ.

Проведен анализ взаимосвязей суточной ВАД, количественных характеристик серого вещества ГМ и когнитивных функций у пациентов с ХСН, развившейся на фоне ИБС и ГБ.

Методом канонической корреляции установлена статистически значимая ассоциация между группой параметров СМАД и группой показателей, характеризующих параметры гиппокампа у пациентов с ХСН, развившейся на фоне ИБС и ГБ. Парный корреляционный анализ позволил установить следующие статистически значимые связи: меньшая ВСАД в дневное время суток связана с меньшей длиной правого гиппокампа; меньший ИВГ ДАД ночью ассоциирован с меньшим объемом левого гиппокампа, а меньший ИВГ ДАД днем – с меньшей длиной левого гиппокампа.

В группе сравнения канонический анализ также позволил установить статистически значимую связь между группой показателей, характеризующих колебания АД в течение суток и группой параметров гиппокампа. Посредством парного корреляционного анализа, в отличие от результатов анализа, полученных в основной группе были установлены совершенно противоположные по

направленности статистически значимые связи: более высокая ВДАД ночью была связана с меньшей длиной как левого, так и правого гиппокампа, а также – с меньшим объемом левого гиппокампа. Кроме того, более высокая ВСАД в период сна ассоциирована с меньшей длиной правого гиппокампа. Таким образом, изменчивость как ВСАД, так ВДАД в ночное время суток значимо отрицательно коррелировала с размерами гиппокампа. В целом, полученные данные соответствуют литературным сведениям, свидетельствующим о том, что при ГБ повышенная ВАД оказывает негативное влияние на мозговой кровоток, способствуя формированию микроциркуляторной дисфункции ГМ. Следует отметить принципиально обратный характер этих взаимосвязей у пациентов с ХСН.

Для оценки возможного влияния суточных колебаний АД на состояние ЦНС как у больных ХСН в сочетании с ИБС и ГБ, так и у пациентов с ГБ без признаков ХСН и ИБС была исследована взаимосвязь параметров толщины серого вещества долей ГМ с показателями СМАД. Методом канонической корреляции у пациентов основной группы выявлены статистически значимые связи между группой показателей СМАД и группой параметров толщины серого вещества долей ГМ. Посредством дальнейшего парного корреляционного анализа установлено, что более низкая ВДАД в период бодрствования ассоциирована с меньшей толщиной серого вещества височных долей ГМ. Меньшая толщина серого вещества затылочных долей ГМ была связана с более частыми эпизодами снижения САД и ДАД в ночное время суток.

При проведении канонического анализа в группе сравнения не выявлено достоверных ассоциаций между группой параметров, характеризующих колебания АД в течение суток и группой параметров толщины серого вещества долей ГМ. Дальнейший парный корреляционный анализ показал, что статистически значимых корреляций между ВАД и толщиной серого вещества долей ГМ не выявлено. Однако более частые эпизоды гипотонии ДАД в период сна были ассоциированы с меньшей толщиной серого вещества теменных долей ГМ.

При исследовании взаимосвязей параметров СМАД с показателями когнитивных тестов проводился парный корреляционный анализ. У пациентов с ХСН, развившейся на фоне ИБС и ГБ, более низкие значения ВСАД и ВДАД в период бодрствования была связана с худшими результатами субтеста Векслера 7. Кроме того, более низкая ВДАД днем также ассоциировалась с более низкой скоростью выполнения корректурной пробы Бурдона. Более низкая концентрация внимания при выполнении корректурной пробы Бурдона отмечалась при большем количестве эпизодов гипотонии САД как днем, так и ночью. Также, более высокий ИВГ САД в дневное время суток ассоциировался с более низким индексом точности при выполнении пробы Бурдона. В группе сравнения при анализе взаимосвязей колебаний АД в течение суток с результатами когнитивных тестов получены в большей степени похожие данные: более низкая переключаемость внимания при выполнении пробы Бурдона отмечалась при большем количестве эпизодов снижения ДАД в период бодрствования.

Таким образом, полученные в группе сравнения результаты указывают на отрицательное влияние чрезмерных колебаний АД в течение суток как на сердечно-сосудистую систему, так и на ЦНС, что вполне объяснимо и соответствует литературным сведениям [6,13]. Однако, при наличии у пациентов ХСН, развившейся на фоне ИБС и ГБ, напротив, отмечаются положительные связи между характеристиками серого вещества ГМ, суточными колебаниями АД, а также отрицательные – между параметрами СМАД и результатами когнитивных тестов. Вероятно, это объясняется отсутствием значительного снижения сократительной способности сердца, что, в свою очередь, может сопровождаться большими колебаниями АД, так как при значительном снижении ФВ ЛЖ, возможности сократительной функции сердца не «препятствуют» суточным колебаниям АД. Очевидно, склонность больных ХСН с сохранной и сниженной ФВ ЛЖ к меньшей ВАД может отражать недостаточную степень адаптации организма к данному патологическому синдрому.

В заключение следует отметить, что при проведении данной работы в соответствии с целью исследования были изучены клиничко-функциональные

взаимосвязи состояния сердечно-сосудистой и центральной нервной систем у больных с ХСН, развившейся на фоне ИБС и ГБ. Проведен сравнительный анализ связей параметров, характеризующих морфофункциональный статус ЦНС и показателей, отражающих состояние сердечно-сосудистой системы в зависимости от наличия/отсутствия ХСН. Показано, что при оценке риска развития когнитивных расстройств у пациентов с сердечной недостаточностью, развившейся на фоне ИБС, следует учитывать степень клинической тяжести ХСН, показатели ИКД молекул воды в гиппокампе, низкие длины и объемы гиппокампа, толщину серого вещества височных и затылочных долей ГМ, а также выраженность колебаний АД в течение суток.

С учетом высокой распространенности когнитивных нарушений среди больных с кардиоваскулярной патологией, а также принимая во внимание установленные в ходе работы достоверные ассоциации между показателями, характеризующими тяжесть ХСН, морфофункциональными изменениями ЦНС и параметрами СМАД, представляется целесообразным дальнейшее проведение более масштабных исследований, направленных на уточнение значения ХСН в развитии экстракардиальных нарушений. Кроме того, целесообразно проведение исследования с подобным настоящей работе дизайном среди пациентов с ХСНнФВ. В пользу данного заключения свидетельствует некоторое количество противоречивых, на первый взгляд, полученных результатов, касательно связи ключевых параметров, ассоциированных с тяжестью ХСН (ФК и ФВ ЛЖ) с показателями суточного профиля АД.

ВЫВОДЫ

1. ХСН, развившаяся на фоне ИБС и ГБ, является фактором, способствующим развитию атрофических изменений гиппокампа, как микро-, так и макроморфологических. Степень их выраженности возрастает с увеличением клинической тяжести и ухудшением инструментальных характеристик ХСН. Усугубление клинической тяжести ХСН в большей мере, чем ухудшение инструментальных параметров, ассоциировано с прогрессированием атрофических изменений гиппокампа.

2. Связь нарушений когнитивного статуса с макроморфологическими изменениями гиппокампа, а именно с меньшими значениями ИКД молекул воды, отмечается как среди пациентов с ХСН, развившейся на фоне ИБС и ГБ, так и среди больных с ГБ без ХСН. Макроморфологические изменения гиппокампа, по данным ЯМРТ, достоверно ассоциированы с когнитивными нарушениями только в группе пациентов с ХСН в сочетании с ИБС и ГБ, и не определяются у пациентов с ГБ без ХСН и ИБС.

3. У пациентов с ХСН, развившейся на фоне ИБС и ГБ, клинико-инструментальные показатели, характеризующие тяжесть ХСН, значимо связаны с суточной ВАД. Установлено, что большая тяжесть ХСН ассоциирована с более низкой суточной ВАД.

4. Нарастание клинической тяжести ХСН, увеличение ИММ ЛЖ и КСР предсердий сочетаются с увеличением частоты эпизодов снижения АД ниже нормальных значений в течение суток.

5. Суточная ВАД разнонаправленно связана с морфологическими изменениями гиппокампа в группах обследованных пациентов: в основной группе атрофические изменения гиппокампа связаны с меньшими значениями суточной ВАД, а в группе сравнения, напротив, с большими. На фоне ХСН более частые эпизоды гипотонии ДАД в период ночного сна были ассоциированы с меньшей толщиной серого вещества затылочных долей ГМ, а в группе сравнения – с меньшей толщиной серого вещества теменных долей ГМ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При обследовании пациентов с ХСН, развившейся на фоне ИБС и ГБ, не страдающих деменцией, для выявления вероятного когнитивного дефицита и уточнения его причин может быть полезным проведение следующего комплекса обследований: когнитивные тесты (субтесты Векслера 5 и 7 и корректурная проба Бурдона), СМАД с оценкой ВАД и частоты эпизодов гипотонии в течение суток и ЯМРТ ГМ с измерением параметров гиппокампа.

2. При обследовании пациентов с ХСН следует принимать во внимание, что ФК ХСН, по сравнению с ФВ ЛЖ, обладает более значимой предсказательной ценностью в отношении наличия атрофических изменений гиппокампа и когнитивной дисфункции.

3. При анализе результатов СМАД у пациентов с ХСН, развившейся на фоне ИБС и ГБ, необходимо учитывать, что низкая ВАД имеет неблагоприятное значение, и связана с большей степенью тяжести кардиальной патологии и изменениями ГМ.

4. При проведении СМАД у больных с ГБ следует дифференцированно подходить к оценке суточной ВАД, как маркера атрофических изменений гиппокампа и связанных с ними КР. При наличии у пациентов ГБ в сочетании с ХСН и ИБС более низкие индексы ВАД ассоциированы с худшими показателями когнитивных тестов.

5. При оценке суточной ВАД, по данным СМАД, у больных с ХСН в сочетании с ИБС и ГБ необходимо учитывать, что эпизоды гипотонии у таких пациентов ассоциированы с большей клинико-инструментальной тяжестью ХСН, а также количественными характеристиками гиппокампа.

6. При обследовании больных с ХСН, развившейся на фоне ИБС и ГБ, необходимо учитывать, что наиболее высокий риск формирования и прогрессирования когнитивной дисфункции имеют пациенты с наличием одного или нескольких факторов: III-IV ФК ХСН, низкие ИКД молекул воды в гиппокампе, низкие длины и объемы гиппокампа, меньшая толщина серого

вещества затылочных и височных долей ГМ, показатели суточной ВАД ниже референсных значений и более частые эпизоды гипотонии.

ДАЛЬНЕЙШИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Учитывая высокую встречаемость когнитивной дисфункции у пациентов с ССЗ, а также установленные в ходе работы достоверные связи между параметрами, характеризующими тяжесть ХСН, морфофункциональными изменениями ЦНС и показателями СМАД, целесообразно дальнейшее проведение более масштабных работ, посвященных изучению значения ХСН в развитии экстракардиальных нарушений.

Кроме того, представляется перспективным проведение исследования с подобным настоящей работе дизайном, но среди пациентов со сниженной ФВ ЛЖ. В пользу данного заключения свидетельствует некоторое количество противоречивых, на первый взгляд, полученных результатов, касательно связи ключевых параметров, характеризующих тяжесть ХСН, (ФК и ФВ ЛЖ) с показателями суточных колебаний АД.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

CKD-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

MMSE – Mini-Mental State Examination (краткая шкала оценки психического статуса)

NT-proBNP – N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида

АД – артериальное давление

ВАД – вариабельность АД

ВДАД – вариабельность диастолического АД

ВСАД – вариабельность систолического АД

ГБ – гипертоническая болезнь

ГМ – головной мозг

ДЭХОКГ – доплерэхокардиография

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИВГ – индекс времени гипотонии

ИКД – измеряемый коэффициент диффузии

ИММ – индекс массы миокарда

КДР – конечно-диастолический размер

КР – когнитивные расстройства

КСР – конечно-систолический размер

ЛЖ – левый желудочек

ЛП – левое предсердие

ПЖ – правый желудочек

ПП – правое предсердие

САД – систолическое АД

СМАД – суточное мониторирование АД

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ФВ – фракция выброса

ФК – функциональный класс

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ХСНнФВ – ХСН со сниженной ФВ ЛЖ

ХСНпФВ – ХСН с промежуточной ФВ ЛЖ

ХСНсФВ – ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ

ЦНС – центральная нервная система

ЭКГ – электрокардиография

ЯМРТ – ядерная магнитно-резонансная томография

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 / Ж.Д. Кобалава, А.О. Конради, С.В. Недогода [и др.]. // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25. – №3. – С. 149–218.
2. Ахунова, С.Ю. Практические аспекты метода суточного мониторирования артериального давления / С.Ю. Ахунова, И.П. Кирилюк, С.Н. Прокопьева // Практическая медицина. – 2011. – № 52. – С. 141–145.
3. Бабиянц, А.Я. Мозговое кровообращение: физиологические аспекты и современные методы исследования / А.Я. Бабиянц, Я.А. Хананашвили // Журнал фундаментальной медицины и биологии. – 2018. – № 3. – С. 46–54.
4. Варакин, Ю.Я. Профилактика нарушений мозгового кровообращения. Очерки ангионеврологии / Ю.Я. Варакин; под ред. члена–корр. РАМН З.А. Суслиной. – М.: Атмосфера, 2005. – 568 с.
5. Вариабельность артериального давления в течение суток: прогностическое значение, методы оценки и влияние антигипертензивной терапии / О.Д. Остроумова, Е.В. Борисова, Т.М. Остроумова, А.И. Кочетков // Кардиология. – 2017. – Т. 57. – № 12. – С. 62–72.
6. Вариабельность артериального давления и сосудистый кровоток в молодом возрасте при артериальной гипертензии / С.В. Лямина, Н.П. Лямина, В.Н. Сенчихин, К.А. Додина // Фундаментальные исследования. – 2009. – № 10. – С. 16–20.
7. Васкес, А.Х.Э. Артериальная гипертензия: заболевание или фактор риска? / А.Х.Э. Васкес, А.А.Э. Васкес, В.С.Б. Арельяно // Медицина неотложных состояний. – 2015. – № 7. – С. 7–12.
8. Взаимосвязь тяжести хронической сердечной недостаточности с состоянием центральной нервной системы при ишемической болезни сердца / Н.С. Акимова, В.В. Зуев, Т.В. Мартынович [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 11–3. – С. 467–471.
9. Дайбанырова, Л.В. Хроническая сердечная недостаточность у

пациентов молодого возраста / Л.В. Дайбанырова // Вестник Северо–Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова. Серия: Медицинские науки. – 2017. – № 4. – С. 9.

10. Динамика артериального давления и его суточного профиля у пациентов на стандартном программном гемодиализе: данные двухсуточного мониторинга / В.А. Добронравов, Е.А. Боровская, Ю.Ф. Владимирова, А.В. Смирнов // Нефрология. – 2009. – Т. 13. – № 2. – С. 42–49.

11. Доценко, Н.Я. Артериальная гипертензия и болезнь малых сосудов: современные аспекты / Н.Я. Доценко, Л.В. Герасименко, С.С. Боев [и др.] // Therapia. – 2017. – № 9. – С. 14–19.

12. Ермасова, С.А. Вариабельность артериального давления и эпизоды гипотензии у пациентов с артериальной гипертензией / С.А. Ермасова, Ю.Г. Шварц // Кардиология: новости, мнения, обучение. – 2018. – № 3 (18). – С. 65–73.

13. Ермасова, С.А. Симптомные эпизоды гипотонии у больных с артериальной гипертензией. Взаимосвязь с показателями самостоятельного контроля артериального давления / С.А. Ермасова, И.М. Соколов, Ю.Г. Шварц // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26. – № S2. – С. 42–47.

14. Ермасова, С.А. Эпизоды симптомной гипотонии у пациентов с сердечно–сосудистыми заболеваниями и у здоровых лиц в зависимости от клинических характеристик и факторов риска / С.А. Ермасова, Ю.Г. Шварц // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2019. – № 2 (50). – С. 15–27.

15. Захаров, В.В. Когнитивные нарушения при артериальной гипертензии / В.В. Захаров, Н.В. Вахнина // Нервные болезни. – 2013. – № 3. – С. 16–21.

16. Исследование эффективности применения горького шоколада в коррекции умеренных когнитивных расстройств, тревоги и депрессии у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза / Н.С. Акимова, Н.Д. Михель, А.Ю. Хромых, Ю.Г. Шварц // Сердечная недостаточность. – 2014. – Т. 15. – № 3. – С. 185–188.

17. Истинная распространенность ХСН в Европейской части Российской

Федерации (Исследование ЭПОХА, госпитальный этап) / Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев, Ф.Т. Агеев [и др.] // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2011. – Т. 12. – № 2. – С. 6–68.

18. К проблеме когнитивных расстройств у больных артериальной гипертонией пожилого и старческого возраста / С.Е. Ушакова, М.В. Александров, Н.В. Будникова, В.В. Линьков // Лечебное дело. – 2016. – № 1. – С. 8–18.

19. Каграманова, С.Р. Современное представление о распространенности хронической сердечной недостаточности / С.Р. Каграманова, Е.Н. Чичерина // Дальневосточный медицинский журнал. – 2019. – № 3. – С. 96–100.

20. Камчатнов, П.Р. Когнитивные расстройства сосудистого генеза и возможности их коррекции / П.Р. Камчатнов, К.А. Зайцев, Б.А. Абусуева // Клиницист. – 2010. – Т. 4. – № 1. – С. 69–73.

21. Канонический анализ в изучении взаимосвязи когнитивных нарушений и состояния серого вещества головного мозга при хронической сердечной недостаточности / Н.С. Акимова, Д.Г. Персашвили, Р.Н. Каримов [и др.] // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2011. – Т. 10. – № 2. – С. 396–401.

22. Капанадзе, Л.Г. Особенности и прогностическая значимость показателей суточного профиля артериального давления у больных легкой и умеренной хронической сердечной недостаточностью с сохранной и сниженной систолической функцией левого желудочка: автореф. дисс. ... канд. мед. наук : 14.01.05 / Капанадзе Лала Гогиевна. – М., 2014. – 25 с.

23. Кисляк, О.А. Результаты оценки вариабельности артериального давления и степени его снижения в ночные часы в программе ОРИГИНАЛ / О.А. Кисляк, С.Л. Постникова, А.А. Копелев // Consilium Medicum. – 2011. – Т. 13. – № 10. – С. 29–32.

24. Когнитивные расстройства и состояние серого вещества головного мозга при ХСН на фоне ИБС / Н.С. Акимова, Д.Г. Персашвили, Ю.Г. Шварц [и др.] // Сердечная недостаточность. – 2011. – Т. 67. – № 5. – С. 282–285.

25. Когнитивные расстройства при сердечной недостаточности: роль

нарушения микроциркуляции / А.Ш. Чимагомедова, З.Р. Джиева, З.М. Ахильгова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2020. – Т. 120. – № 10 (2). – С. 54–60.

26. Когнитивные расстройства у пациентов пожилого и старческого возраста. Клинические рекомендации / А.Н. Боголепова, Е.Е. Васенина, Н.А. Гомзякова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2021. – № 121 (103). – С. 6–137.

27. Котовская, Ю.В. Проблемы ведения сердечной недостаточности у пациентов старших возрастных групп / Ю.В. Котовская, А.В. Розанов, Д.Х. Курашев // Российский медицинский журнал. Медицинское обозрение. – 2018. – № 8. – С. 24–26.

28. Круглов, О. Диффузионно–взвешенные изображения [Электронный ресурс] / О. Круглов, Д. Артемов // Радиография: [сайт]. – URL: <https://radiographia.info/article/diffuzionno-vzveshennye-izobrazheniya> (дата обращения: 01.09.2022).

29. Литюшкина, М.И. Анализ результатов суточного мониторинга артериального давления у пациентов с гипертонической болезнью / М.И. Литюшкина, Н.В. Малкина // Медицинский алфавит. Серия «Неотложная медицина и кардиология». – 2019. – Т. 1. – № 16 (391). – С. 9–12.

30. Локшина, А.Б. Когнитивные нарушения в общеклинической практике / А.Б. Локшина, В.В. Захаров // Врач. – 2009. – № 4. – С. 21–25.

31. Маслова, А.П. Особенности течения хронической сердечной недостаточности у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий / А.П. Маслова, Р.А. Либис // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 2. – С. 45.

32. Морозова, Т.Е. Сердечно–сосудистые заболевания и когнитивные нарушения / Т.Е. Морозова, С.М. Рыкова // Consilium Medicum. – 2010. – Т. 12. – № 9. – С. 85–89.

33. Морфофункциональное состояние головного мозга при хронической сердечной недостаточности / Н.С. Акимова, И.М. Соколов, Т.В. Мартынович [и др.] // Cardio Соматика. – 2017. – Т. 8. – № 2. – С. 59–62.

34. Нарушения когнитивных функций у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / В.С. Краснов, Ю.С. Крылова, А.А. Тимофеева [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2011. – № 6. – С. 73–76.

35. Основные патогенетические механизмы развития хронической сердечной недостаточности на фоне ишемической болезни сердца / О.А. Осипова, Г.Д. Петрова, Л.В. Шеховцова [и др.] // Актуальные проблемы медицины. – 2015. – № 4. – С. 201.

36. Особенности диагностики и лечения хронической сердечной недостаточности у пациентов пожилого и старческого возраста. Мнение экспертов Общества специалистов по сердечной недостаточности, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Евразийской ассоциации терапевтов / Я. А. Орлова, О.Н. Ткачёва, Г.П. Арутюнов [и др.]. // Кардиология. – 2018. – № 58 (12S). – С. 42–72.

37. Остроумова, О.Д. Вариабельность артериального давления при артериальной гипертензии в сочетании с ишемической болезнью сердца: прогностическая значимость и возможности коррекции в реальной клинической практике / О.Д. Остроумова, А.И. Кочетков, Т.Ф. Гусева // Артериальная гипертензия. – 2018. – № 2. – С. 246–248.

38. Остроумова, О.Д. Вариабельность артериального давления. Коротко о важном / О.Д. Остроумова, А.И. Кочетков // Атмосфера. Новости кардиологии. – 2019. – № 1. – С. 45–48.

39. Остроумова, О.Д. Вариабельность артериального давления. Межвизитная вариабельность артериального давления / О.Д. Остроумова, Е.В. Борисова, Е.Е. Павлеева // Кардиология. – 2017. – Т. 57. – № 11. – С. 68–75.

40. Остроумова, Т.М. Когнитивные нарушения у пациентов среднего возраста, страдающих артериальной гипертензией / Т.М. Остроумова,

В.В. Захаров // Эффективная фармакотерапия. – 2020. – Т. 16. – № 23. – С. 6–12.

41. Патогенез хронической сердечной недостаточности: изменение доминирующей парадигмы / В.В. Калюжин, А.Т. Тепляков, Ю.Ю. Вечерский [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2007. – № 4. – С. 71–79.

42. Полиморбидность и ее связь с неблагоприятным течением хронической сердечной недостаточности у амбулаторных больных в возрасте 60 лет и старше / В.Н. Ларина, Б.Я. Барт, Д.Г. Карпенко [и др.] // Кардиология. – 2019. – № 59(12S). – С. 25–36.

43. Применение множественного линейного регрессионного анализа в здравоохранении с использованием пакета статистических программ SPSS / Е.Е. Шарашова, К.К. Холматова, М.А. Горбатова [и др.] // Наука и Здравоохранение. – 2017. – № 3. – С. 5–31.

44. Проблема сочетанной патологии хронической сердечной недостаточности и морфофункционального состояния центральной нервной системы / Н.С. Акимова, И.М. Соколов, А.Ю. Хромых, Т.В. Мартынович // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 3. – С. 158.

45. Прогностическое значение выявления эпизодов артериальной гипотонии у больных с хронической сердечной недостаточностью / В.А. Серов, А.М. Шутов, Д.В. Серова [и др.] // Терапевтический архив. – 2014. – Т. 86. – № 4. – С.8–12.

46. Прогрессирование когнитивных нарушений у пациентов с систолической хронической сердечной недостаточностью / А.А. Зарудский, А.С. Воробьева, Е.А. Яценко [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 4. – С. 134.

47. Проспективное изучение вклада артериальной гипертензии в риск развития сердечно-сосудистых событий / С.К. Малютина, Г.И. Симонова, В.В. Гафаров, Е.Г. Веревкин // Сибирский научный медицинский журнал. – 2003. – № 4. – С. 6–10.

48. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ–РФ //

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – Т. 13. – № 6. – С. 4–11.

49. Резник, Е.В. Алгоритм лечения больных с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка / Е.В. Резник, И.Г. Никитин // Архивъ внутренней медицины. – 2018. – Т. 8. – № 2 (40). – С. 85–99.

50. Родионов, А.В. Высокая вариабельность артериального давления – дополнительный фактор риска сердечно–сосудистых осложнений / А.В. Родионов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2020. – Т. 16. – № 1. – С. 94–98.

51. Роль вариабельности артериального давления при артериальной гипертензии в развитии когнитивных нарушений / С.С. Боев, Н.Я. Доценко, И.А. Шехунова, Л.В. Герасименко // Артериальная гипертензия. – 2019. – Т. 2. – № 64. – С. 20–26.

52. Селезнев, С.В. Предикторы неблагоприятного прогноза при хронической сердечной недостаточности ишемического генеза / С.В. Селезнев // Российский медико–биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2010. – № 2. – С. 85–92.

53. Сердечная недостаточность на фоне ишемической болезни сердца: некоторые вопросы эпидемиологии, патогенеза и лечения / Ф.Т. Агеев, А.А. Скворцов, В.Ю. Мареев, Ю.Н. Беленков // Русский медицинский журнал. – 2000. – Т. 8. – № 15–16. – С. 622–626.

54. Серова, Д.В. Клиническое и прогностическое значение транзиторной артериальной гипотонии у больных с хронической сердечной недостаточностью: автореф. дисс. ... канд. мед. наук : 14.01.04 / Серова Диана Валерьевна. – Ульяновск, 2018. – 24 с.

55. Сидоров, К.Р. Количественная оценка продуктивности внимания в методике «Корректирующая проба» Б. Бурдона // Вестник Удмуртского университета. Серия «Философия. Психология. Педагогика». – 2012. – № 4. – С. 50–57.

56. Соловьева, А.П. Критерии оценки когнитивных нарушений в клинических исследованиях / А.П. Соловьева, Д.В. Горячев, В.В. Архипов // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. –

2018. – Т. 8. – № 4. – С. 218–230.

57. Структура и функция правых отделов сердца при хронической сердечной недостаточности / Е.А. Полунина, Л.П. Воронина, И.В. Севостьянова [и др.] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – № 2 (1). – С. 128–129.

58. Суточное мониторирование артериального давления: варианты врачебных заключений и комментарии. / А.Н. Рогоза, М.В. Агальцов, М.В. Сергеева. – Н. Новгород: ДЕКОМ, 2005. – 64 с.

59. Токмачев, Р.Е. Роль воспаления в патогенезе хронической сердечной недостаточности / Р.Е. Токмачев, А.В. Будневский, А.Я. Кравченко // Терапевтический архив. – 2016. – № 88 (9). – С. 106–110.

60. Троицкая, Е. Эволюция представлений о значении вариабельности артериального давления / Е. Троицкая, Ю.В. Котовская, Ж.Д. Кобалава // Артериальная гипертензия. – 2013. – Т. 19. – № 1. – С. 6–17.

61. Фомин, И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать / И.В. Фомин // Российский кардиологический журнал. – 2016. – № 8. – С. 7–13.

62. Фролова, Э.Б. Современное представление о хронической сердечной недостаточности / Э.Б. Фролова, М.Ф. Якушев // Вестник современной клинической медицины. – 2013. – Т. 6. – № 2. – С. 87–93.

63. Характеристика хронической сердечной недостаточности на фоне перманентной формы фибрилляции предсердий / Н.А. Козиолова, Ю.Н. Никонова, Я.Э. Шилова [и др.]. // Журнал сердечная недостаточность. – 2013. – Т.14. – № 1. – С. 14–21.

64. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА–ХСН / Д.С. Поляков, И.В. Фомин, Ю.Н. Беленков [и др.] // Кардиология. – 2021. – Т. 61. – № 4. – С. 4–14.

65. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020 / С.Н. Терещенко, А.С. Галявич, Т.М. Ускач [и др.] // Российский

кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25. – № 11. – С. 311–374.

66. Что мы понимаем под «идеальным» контролем артериального давления? / О.Д. Остроумова, А.И. Кочетков, Н.А. Араблинский // Кардиология. – 2021. – Т. 61. – № 7. – С. 68–78.

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

68. Эпидемиологическая программа ЭПОХА–ХСН: декомпенсация хронической сердечной недостаточности в реальной клинической практике (ЭПОХА–Д–ХСН) / Д.С. Поляков, И.В. Фомин, Ф.Ю. Валикулова [и др.] // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2016. – Т.17. – №6. – С. 299–305.

69. Ярлова, Е.С. Влияние сосудистого ремоделирования на прогрессирование хронической сердечной недостаточности ишемического генеза / Е.С. Ярлова, А.А. Кастанаян, И.В. Иванов // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 7 (2). – С. 431–436.

70. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz [et al.] // Journal of hypertension. – 2013. – № 31. – P. 1281–1357.

71. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension (published correction appears in Eur) / B. Williams, G. Mancia, W. Spiering [et al.] // Heart journal. – 2019. – Vol. 40 (5). – P. 475.

72. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). / T.A. McDonagh, M. Metra, M. Adamo [et al.] // European heart journal. – 2021. – Vol. 42. – № 36. – P. 3599–3726.

73. 64th WMA General Assembly, Fortaleza, Brazil, October 2013, World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical

principles for medical research involving human subjects // JAMA. – 2013. – Vol. 310. – № 20. – P. 2191–2194.

74. A consensus view on the technique of ambulatory blood pressure monitoring. The Fourth International Consensus Conference on 24–Hour Ambulatory Blood Pressure Monitoring / J.A. Staessen, R. Fagard, L. Thijs [et al.] // Hypertension. – 1995. – Vol. 26. – № 6. – P. 912–918.

75. Alherbish A., Becher H., Alemayehu W. [et al.]. Impact of contrast echocardiography on accurate discrimination of specific degree of left ventricular systolic dysfunction and comparison with cardiac magnetic resonance imaging. – Echocardiography. – 2018. – Vol. 35 (11). – P. 1746–1754.

76. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics – 2018 update: a report from the American Heart Association / E.J. Benjamin, S.S. Virani, C.W. Callaway [et al.] // Circulation. – 2018. – Vol. 137. – P. e467–e492.

77. Arterial pressure and cerebral blood flow variability: friend or foe? A review / C.A. Rickards, Y.C. Tzeng // Frontiers in physiology. – 2014. – Vol. 5. – P. 120.

78. ASCOT–BPLA and MRC Trial Investigators. Effects of beta blockers and calcium–channel blockers on within–individual variability in blood pressure and risk of stroke / P.M. Rothwell, S.C. Howard, E. Dolan [et al.] // Lancet neurology. – 2010. – Vol. 9 (5). – P. 469–480.

79. Association between long term systolic blood pressure variability index and cognitive function in middle–aged and elderly people / J. Liu, Y.L. Huang, L. Song [et al.] // Zhonghua xin xue guan bing za zhi. – 2016. – Vol. 44 (6). – P. 548–554.

80. Association of blood pressure at hospital discharge with mortality in patients diagnosed with heart failure / D.S. Lee, N. Ghosh, J.S. Floras [et al.] // Circulation heart failure. – 2009. – № 2. – P. 616–623.

81. Banach, M. Controversies in hypertension treatment / M. Banach, S.E. Kjeldsen, K. Narkiewicz // Current vascular pharmacology. – 2010. – Vol. 8. – № 6. – P. 731–732.

82. Bettio, L.E.B. The effects of aging in the hippocampus and cognitive

decline / L.E.B. Bettio, L. Rajendran, J. Gil–Mohapel // Neuroscience and biobehavioral reviews. – 2017. – Vol. 79. – P. 66–86.

83. Blood pressure variability and cognitive decline in older people: a 5–year longitudinal study / C. McDonald, M.S. Pearce, S.R. Kerr [et al.] // Journal of Hypertension. – 2017. – № 35. – P.140–147.

84. Blood pressure variability: clinical relevance and application / G. Parati, G.S. Stergiou, E. Dolan, G. Bilo // Journal of clinical hypertension (Greenwich). – 2018. – Vol. 20. – №7. – P. 1133–1137.

85. Bou Khalil, R. When affective disorders were considered to emanate from the heart: the Ebers papyrus / R. Bou Khalil, S. Richa // The American journal of psychiatry. – 2014. – Vol. 171. – № 3. – P. 275.

86. Brain damage with heart failure: cardiac biomarker alterations and gray matter decline / K. Mueller, F. Thiel, F. Beutner [et al.] // Circulation research. – 2020. – Vol. 126. – № 6. – P. 750–764.

87. Brain microstructure reveals early abnormalities more than two years prior to clinical progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease / G. Douaud, R.A. Menke, A. Gass [et al.]. // Journal of neuroscience. – 2013. – Vol. 33. – P. 2147–2155.

88. Cannon, J.A. Hearts and minds: association, causation and implication of cognitive impairment in heart failure / J.A. Cannon, J.J. McMurray, T.J. Quinn // Alzheimer's research & therapy. – 2015. – Vol. 7. – № 1. – P. 22.

89. Cardiogenic dementia // Lancet. – 1977. – № 1. – P. 27–28.

90. Cardiogenic dementia: the role of chronic cerebral hypoperfusion in cardiogenic dementia and cognitive impairment in patients with cardiovascular diseases / N.A. Kerna, K.D. Pruitt, K. Kadivi [et al.] // EC Cardiology. – 2021. – Vol. 8. – №1. – P. 47–53.

91. Cerebrovascular disease and mechanisms of cognitive impairment: evidence from clinicopathological studies in humans / R.N. Kalaria // Stroke. – 2012. – Vol. 43. – P. 2526–2534.

92. Changing incidence and survival for heart failure in a well–defined older

population, 1970–1974 and 1990–1994 / W.H. Barker, J.P. Mullooly, W. Getchell. // *Circulation*. – 2006. – Vol. 113. – № 6. – P. 799–805.

93. CLARIFY Investigators. Cardiovascular event rates and mortality according to achieved systolic and diastolic blood pressure in patients with stable coronary artery disease: an international cohort study / E. Vidal–Petiot, I. Ford, N. Greenlaw [et al.] // *Lancet*. – 2016. – № 388 (10056). – P. 2142–2152.

94. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people. The Cardiovascular Health Study / W.T. Longstreth, T.A. Manolio, A. Arnold [et al.] // *Stroke*. – 1996. – Vol. 27. – P.1274–1282.

95. Cognitive impairment and heart failure: systematic review and meta-analysis / J.A. Cannon, P. Moffitt, A.C. Perez–Moreno [et al.] // *Journal of cardiac failure*. – 2017. – № 23. – P. 464–475.

96. Cognitive impairment in heart failure: a systematic review of the literature / R.L. Vogels, P. Scheltens, J.M. Schroeder–Tanka. // *European journal of heart failure*. – 2007. – Vol. 9. – № 5. – P. 440–449.

97. Cohen, M.B. A review of the association between congestive heart failure and cognitive impairment / M.B. Cohen // *American journal of geriatric cardiology*. – 2007. – Vol. 16. – № 3. – P. 171–174.

98. Comprehensive analysis of left ventricular geometry and function by three-dimensional echocardiography in healthy adults / D. Muraru, L.P. Badano, D. Peluso [et al.] // *Journal of the American society of echocardiography*. – 2013. – № 26. – P. 618–28.

99. COVID–19 cognitive deficits after respiratory assistance in the subacute Phase: a COVID–Rehabilitation Unit Experience / F. Alemanno, E. Houdayer, A. Parma [et al.]. // *PLoS One*. – 2021. – Vol. 16. – № 2. – P. e0246590.

100. Day–to–day variability in home blood pressures associated with cognitive decline The Ohasama Study / A. Matsumoto, M. Satoh, M. Kikuya [et al.] // *Hypertension*. – 2014. – № 63. – P. 1333–1338.

101. De Leeuw, F.E. Vascular dementia / F.E. De Leeuw, J. van Gijn // *Practical neurology*. – 2003. – № 3. – P. 86–91.

102. Deshpande, G. Functional parcellation of the hippocampus based on its

layer-specific connectivity with default mode and dorsal attention networks / G. Deshpande, X. Zhao, J. Robinson // *NeuroImage*. – 2022. – № 254. – P. 119078.

103. Diagnostic utility of hippocampal size and mean diffusivity in amnesic MCI / M.J. Muller, D. Greverus, C. Weibrich [et al.] // *Neurobiology of aging*. – 2007. – № 28. – P. 398–403.

104. Different mossy fiber sprouting patterns in ILAE hippocampal sclerosis types / B. Schmeiser, J. Li, A. Brandt [et al.] // *Epilepsy research*. – 2017. – Vol. 136. – P.115–122.

105. Diffusion imaging changes in grey matter in Alzheimer's disease: a potential marker of early neurodegeneration / P.S. Weston, I.J. Simpson, N.S. Ryan [et al.] // *Alzheimer's research & therapy*. – 2015. – Vol. 7. – № 1. – P. 47.

106. Distribution characteristics, reproducibility, and precision of region of interest-based hippocampal diffusion tensor imaging measures / M.J. Muller, M. Mazanek, C. Weibrich [et al.] // *American journal of neuroradiology*. – 2006. – Vol. 27. – P. 440–446.

107. Doehner, W. Dementia and the heart failure patient / W. Doehner // *European heart journal supplements: journal of the European Society of Cardiology*. – 2019. – P. L28–L31.

108. Echocardiographic reference ranges for normal cardiac chamber size: results from the NORRE study / S. Kou, L. Caballero, R. Dulgheru [et al.] // *European heart journal: cardiovascular imaging*. – 2014. – Vol. 15. – P. 680–690.

109. EchoNoRMAL (Echocardiographic Normal Ranges Meta-Analysis of the Left Heart) Collaboration. Ethnic-Specific normative reference values for echocardiographic LA and LV Size, LV mass, and systolic function: the EchoNoRMAL Study // *JACC Cardiovasc Imaging*. – 2015. – Vol. 8. – P. 656–665.

110. Effect of antihypertensive agents on blood pressure variability: the natrilix SR versus candesartan and amlodipine in the reduction of systolic blood pressure in hypertensive patients (X-CELLENT) study / H. Zhang, B. Agnoletti, M. Safar [et al.] // *Hypertension*. – 2011. – Vol. 58. – № 2. – P.155–160.

111. Effects of amlodipine and valsartan on vascular damage and ambulatory blood pressure in untreated hypertensive patients / A. Ichihara, Y. Kaneshiro, T. Takemitsu, M. Sakoda // *Journal of human hypertension*. – 2006. – № 20. – P.787–794.
112. Effects of antihypertensive–drug class on interindividual variation in BP and risk of stroke: a systematic review and meta–analysis / A.J.S. Webb, U. Fischer, Z. Mehta [et al.] // *Lancet*. – 2010. – Vol. 375 (9718). – P. 906–915.
113. Effects of systolic blood pressure on white–matter integrity in young adults in the Framingham Heart Study: a cross–sectional study / P. Maillard, S. Seshadri, A. Beiser [et al.] // *Lancet neurology*. – 2012. – № 11. – P. 1039–1047.
114. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review / E.E. van Riet, A.W. Hoes, K.P. Wagenaar [et al.] // *European journal of heart failure*. – 2016. – Vol. 18. – P. 242–252.
115. Folstein, M.F. Mini–mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician / M.F. Folstein, S.E. Folstein, P.R. McHugh // *Journal of psychiatric research*. – 1975. – № 12 (3). – P. 189–198.
116. Frequency and profile of objective cognitive deficits in hospitalized patients recovering from COVID–19 / A. Jaywant, W.M. Vanderlind, G.S. Alexopoulos [et al.]. // *Neuropsychopharmacology*. – 2021. – Vol. 1. – № 6. – P. 2235–2240.
117. Functional implications of hippocampal volume and diffusivity in mild cognitive impairment / M.J. Muller, D. Greverus, P.R. Dellani [et al.] // *Neuroimage*. – 2005. – № 28. – P. 1033–1042.
118. Heart failure and cognitive impairment in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study / L.S. Witt, J. Rotter, S.C. Stearns [et al.] // *Journal of general internal medicine*. – 2018. – Vol. 33, №10. – P. 1721–1728.
119. Helms J., Kremer S., Merdji H. [et al.]. Neurologic features in severe SARS–CoV–2 Infection // *New england journal of medicine*. – 2020. – Vol. 382. – № 23. – P. 2268–2270.
120. Hippocampal blood flow abnormality associated with depressive

symptoms and cognitive impairment in patients with chronic heart failure / H. Suzuki, Y. Matsumoto, H. Ota [et al.] // *Circulation journal: official journal of the Japanese Circulation Society*. – 2016. – Vol. 80. – № 8. – P. 1773–1780.

121. Hypertension and cerebral white matter lesions in a prospective cohort study / F.E. de Leeuw, J.C. de Groot, M. Oudkerk [et al.] // *Brain*. – 2002. – Vol. 125. – P.765–772.

122. Hypertension in older adults: assessment, management, and challenges / E. Oliveros, H. Patel, S. Kyung [et al.] // *Clinical cardiology*. – 2020. – Vol. 43. – № 2. – P. 99–107.

123. Impact of baseline systolic blood pressure on long-term outcomes in patients with advanced chronic systolic heart failure (insights from the BEST trial) / R.V. Desai, M. Banach, M.I. Ahmed [et al.] // *American journal of cardiology*. – 2010. – № 106 (2). – P. 221–227.

124. Impacts of hippocampal blood flow on changes in left ventricular wall thickness in patients with chronic heart failure / H. Suzuki, Y. Matsumoto, K. Sugimura [et al.] // *International journal of cardiology*. – 2020. – Vol. 310. – P. 103–107.

125. Intensive vs standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged ≥ 75 years: a randomized clinical trial / J.D. Williamson, M.A. Supiano, W.B. Applegate [et al.]. // SPRINT Research Group. *JAMA*. – 2016. – Vol. 315. – № 24. – P. 2673–2682.

126. Interactions between the heart and the brain in heart failure patients assessed by magnetic resonance imaging – interim results from Brain assessment and investigation in Heart Failure Trial (B-HeFT) / H. Suzuki, Y. Matsumoto, H. Ota [et al.] // *European heart journal*. – 2013. – Vol. 34. – P. 27–32.

127. Jung, H.W. Blood pressure variability and cognitive function in the elderly / H.W. Jung, K.I. Kim // *Pulse (Basel)*. – 2013. – Vol. 1. – № 1. – P. 29–34.

128. Kent, P. The evolution of the wechsler memory scale: a selective review / P. Kent // *Applied neuropsychology*. – 2013. – Vol. 20. – № 4. – P. 277–291.

129. Kim, M.S. Heart and brain interconnection – clinical implications of changes in brain function during heart failure / M.S. Kim, J.J. Kim // *Circulation journal*:

official journal of the Japanese circulation society. – 2015. – Vol. 79. – P. 942–947.

130. Larrabee, G.J. Age-associated memory impairment: sorting out the controversies / G.J. Larrabee, W.J. McEntee // *Neurology*. – 1995. – Vol. 45 (4). – P. 611–614.

131. Larrabee, G.J. Estimated prevalence of age associated memory impairment derived from standardized tests of memory function / G.J. Larrabee, T.M. Crook // *International psychogeriatrics*. – 1994. – Vol. 6. – № 1. – P. 95–104.

132. Le Bihan, D. Looking into the functional architecture of the brain with diffusion MRI / D. Le Bihan // *Nature reviews neuroscience*. – 2003. – № 4. – P. 469–480.

133. Lee, C.S. Heart failure: a primer / C.S. Lee, J. Auld // *Critical care nursing clinics of North America*. – 2015. – Vol. 27 (4). – P. 413–425.

134. Long-term blood pressure variability throughout young adulthood and cognitive function in midlife: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study / Y. Yano, H. Ning, N. Allen [et al.] // *Hypertension*. – 2014. – № 64. – P. 983–988.

135. Midterm blood pressure variability is associated with post-stroke cognitive impairment: a prospective cohort study / S. Geng, N. Liu, P. Meng [et al.] // *Frontiers in neurology*. – 2017. – Vol. 8. – P. 365.

136. Mild cognitive impairment predicts death and readmission within 30 days of discharge for heart failure / Q.L. Huynh, K. Negishi, L. Blizzard [et al.] // *International journal of cardiology*. – 2016. – № 221. – P. 212–217.

137. Mitchell, G.F. Effects of central arterial aging on the structure and function of the peripheral vasculature: implications for end-organ damage / G.F. Mitchell // *Journal of applied physiology* (1985). – 2008. – Vol. 105. – P. 1652–1660.

138. Nagai, M. Visit-to-visit blood pressure variations: new independent determinants for cognitive function in the elderly at high risk of cardiovascular disease / M. Nagai, S. Hoshida, J. Ishikawa [et al.] // *Journal of Hypertension*. – 2012. – № 30. – P. 1556–1563.

139. National and regional trends in heart failure hospitalization and mortality

rates for medicare beneficiaries, 1998–2008 / J. Chen, S.–L.T. Normand, Y. Wang, H.M. Krumholz // JAMA. – 2011. – Vol. 306. – № 15. – P. 1669–1678.

140. Neuroanatomy, hippocampus // StatPearls : [website]. – URL: <https://www.statpearls.com/ArticleLibrary/viewarticle/22900> (access date: 07.11.2022).

141. Optimize–HF investigators and coordinators. Systolic blood pressure at admission, clinical characteristics, and outcomes in patients hospitalized with acute heart failure / M. Gheorghide, W.T. Abraham, N.M. Albert [et al.] // JAMA. – 2006. – № 296 (18). – P. 2217–2226.

142. Ovsenik, A. Cerebral blood flow impairment and cognitive decline in heart failure / A. Ovsenik, M. Podbregar, A. Fabjan // Brain, behavior, and immunity. – 2021. – Vol. 11. – № 6. – P. e02176.

143. Park, H.J. Structural and functional brain networks: from connections to cognition / H.J. Park, K. Friston // Science. – 2013. – Vol. 342 (6158). – P. 1238411.

144. Pathophysiology and treatment of heart failure with preserved ejection fraction: state of the art and prospects for the future / S.L. Fernandes, R.R. Carvalho, L.G. Santos [et al.]. // Arquivos brasileiros de cardiologia. – 2020. – Vol. 114. – № 1. – P. 120–129.

145. Pharmacological blood pressure lowering for primary and secondary prevention of cardiovascular disease across different levels of blood pressure: an individual participant–level data meta–analysis / Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration // Lancet. – 2021. – Vol. 397. – №10285. – P. 1625–1636.

146. Predicting conversion to dementia in mild cognitive impairment by volumetric and diffusivity measurements of the hippocampus / A. Fellgiebel, P.R. Dellani, D. Greverus [et al.] // Psychiatry research. – 2006. – Vol. 146. – P. 283–287.

147. Pressler, S.J. Chronic heart failure with memory and attention dysfunction: old problem, thinking anew / S.J. Pressler, M. Jung // JACC Heart Fail. – 2018. – Vol. 6. – № 7. – P. 593–595.

148. Prevention of heart failure by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension / J.B. Kostis, B.R. Davis, J. Cutler [et al.] //

SHEP Cooperative Research Group. JAMA. – 1997. – Vol. 278. – № 3. – P. 212–216.

149. Prognostic impact over time of ischaemic heart disease vs. non–ischaemic heart disease in heart failure / J. Silverdal, H. Sjoland, E. Bollano [et al.] // ESC Heart Fail. – 2020. – Vol. 7. – № 1. – P. 264–273.

150. Prognostic importance of hippocampal atrophy in patients with chronic heart failure / T. Niizeki, T. Iwayama, E. Ikeno, M. Watanabe // The American journal of cardiology. – 2019. – Vol. 123. – № 7. – P. 1109–1113.

151. Ramos, J.M.J. Ventral hippocampus lesions and allocentric spatial memory in the radial maze: Anterograde and retrograde deficits / J.M.J. Ramos, I. Moron // Behavioural brain research. – 2022. – Vol. 417. – P. 113620.

152. Reduced gray matter volume is associated with poorer instrumental activities of daily living performance in heart failure / M.L. Alosco, A.M. Brickman, M.B. Spitznagel [et al.]. // Journal of cardiovascular nursing. – 2016. – Vol. 31. – № 1. – P. 31–41.

153. Reduced regional cerebral blood flow in patients with heart failure / B. Roy, M.A. Woo, D.J.J. Wang [et al.] // European journal of heart failure. – 2017. – Vol. 19. – № 10. – P. 1294–1302.

154. Regional hippocampal damage in heart failure / M.A. Woo, J.A. Ogren, C.M. Abouzeid [et al.] // European journal of heart failure. – 2015. – Vol. 17. – №5. – P. 494–500.

155. Relation of baseline systolic blood pressure and long–term outcomes in ambulatory patients with chronic mild to moderate heart failure / M. Banach, V. Bhatia, M.A. Feller [et al.]. // American Journal of Cardiology. – 2011. – Vol. 107. – № 8. – P. 1208–1214.

156. Relationship between cognitive impairment and apparent diffusion coefficient values from magnetic resonance–diffusion weighted imaging in elderly hypertensive patients / Y. Zhao, G. Wu, H. Shi [et al.] // Clinical Interventions in Aging. – 2014. – № 9. – P. 1223–1231.

157. Residual clinical damage after COVID–19: a retrospective and prospective observational cohort study / R. De Lorenzo, C. Conte, C. Lanzani [et al.] // PLoS One. –

2020. – Vol. 15. – № 10. – P. e0239570.

158. Rothwell, P.M. Limitations of the usual blood–pressure hypothesis and importance of variability, instability, and episodic hypertension / P.M. Rothwell // *Lancet*. – 2010. – Vol. 375. – P. 938–948.

159. Sible, I.J. Alzheimer’s disease neuroimaging initiative. Blood pressure variability and medial temporal atrophy in apolipoprotein–44 carriers / I.J. Sible, D.A. Nation // *Brain imaging and behavior*. – 2022. – Vol.16 (2). – P. 792–801.

160. Structural changes in the hippocampus as a biomarker for cognitive improvements in neuropsychiatric disorders: A systematic review / C.V. Ott, C.B. Johnson, J. Macoveanu, K. Miskowiak // *European neuropsychopharmacology*. – 2019. – Vol. 29. – № 3. – P. 319–329.

161. Sutton, G.C. Epidemiologic aspects of heart failure / G.C. Sutton // *American heart journal*. – 2010. – Vol. 120. – P. 1538–1540.

162. Systolic blood pressure and outcomes in patients with heart failure with preserved ejection fraction / A. Tsimploulis, P.H. Lam, C. Arundel [et al.] // *JAMA Cardiology*. – 2018. – № 3 (4). – P. 288–297.

163. The hippocampus and orbitofrontal cortex jointly represent task structure during memory–guided decision making / E. Mizrak, N.R. Bouffard, L.A. Libby [et al.] // *Cell reports*. – 2021. – Vol. 9. – P. 110065.

164. The prevalence of cognitive impairment among adults with incident heart failure: the reasons for geographic and racial differences in stroke (REGARDS) study / M.R. Sterling, D. Jannat–Khah, J. Bryan [et al.] // *Journal of cardiac failure*. – 2018. – № 25. – P. 130–136.

165. The progression from hypertension to congestive heart failure / D. Levy, M.G. Larson, R.S. Vasan [et al.] // *JAMA*. – 1996. – Vol. 275. – № 20. – P. 1557–1562.

166. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report / A.V. Chobanian, G.L. Bakris, H.R. Black [et al.] // *JAMA*. – 2003. – Vol. 289. – № 18. – P. 2560–2572.

167. Tsujimoto, T. Low diastolic blood pressure for HFpEF / T. Tsujimoto // *International journal of cardiology*. – 2018. – № 270. – P. 190.

168. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association / B. Bozkurt, A.J.S. Coats, H. Tsutsui [et al.] // *European journal of heart failure*. – 2021. – № 23 (3). – P. 352–380.

169. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association / P.B. Gorelick, A. Scuteri, S.E. Black [et al.] // *Stroke*. – 2011. – № 42. – P. 2672–2713.

170. Visit-to-visit variability in blood pressure is related to late-life cognitive decline / B. Qin, A.J. Viera, P. Muntner [et al.] // *Hypertension*. – 2016. – № 68 (1). – P. 106–113.

171. Visual assessment of brain magnetic resonance imaging detects injury to cognitive regulatory sites in patients with heart failure / A. Pan, R. Kumar, P.M. Macey, [et al.] // *Journal of cardiac failure*. – 2013. – Vol. 19. – № 2. – P. 94–100.

172. Yablonskiy, D.A. Theoretical models of the diffusion weighted MR signal / D.A. Yablonskiy, A.L. Sukstanskii // *NMR Biomed*. – 2010. – Vol. 23. – № 7. – P. 661–681.

173. Yancy, C.W. ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America / C.W. Yancy, M. Jessup, B. Bozkurt // *2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the*. – 2013. – *Circulation*. – Vol. 136. – № 6. – P. 137–161.