

ОСТРОУМОВА ТАТЬЯНА МАКСИМОВНА

**КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА НАЧАЛЬНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ
ПОРАЖЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ
ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ**

14.01.11 – Нервные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва - 2019

Диссертационная работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Парфенов Владимир Анатольевич

Официальные оппоненты:

Широков Евгений Алексеевич - доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова (Московский филиал)» Министерства обороны Российской Федерации, кафедра терапии неотложных состояний, преподаватель кафедры

Гераскина Людмила Александровна – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр неврологии», ведущий научный сотрудник лаборатории кардионеврологии 2-го неврологического отделения

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России)

Защита состоится «_____» _____ 2019 г. в _____ часов на заседании Диссертационного совета Д 208.040.07 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в Центральной научной медицинской библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бул., д. 37/1 и на сайте организации <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «_____» _____ 2019 г.

Ученый секретарь

Диссертационного Совета Д 208.040.07

доктор медицинских наук, профессор

Дамулин Игорь Владимирович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Гипертоническая болезнь (ГБ) (син.: эссенциальная артериальная гипертензия (АГ)) - самое частое заболевание сердечно-сосудистой системы: ее распространенность в России - 43,4% (И.Е. Чазова и соавт., 2015). АГ является фактором риска развития инсульта и деменции, инфаркта миокарда, сердечной и почечной недостаточности (В. Williams и соавт., 2018).

Одним из органов-мишеней АГ является головной мозг (И.Е. Чазова и соавт., 2015, В. Williams и соавт., 2018). Частота когнитивных нарушений у больных АГ достигает 73,7% (Парфенов В.А. и соавт., 2011). АГ играет важную роль в развитии и прогрессировании когнитивных расстройств, вплоть до степени деменции (Л.А. Гераськина, 2014). Однако, в абсолютном большинстве исследований состояние когнитивных функций оценивалось у пожилых больных АГ и/или у пациентов с осложненной АГ (в частности, с инсультом в анамнезе) (S. Kuhler и соавт., 2014). В согласительном документе Американского кардиологического общества подчеркивается недостаточная изученность состояния когнитивных функций у лиц среднего возраста с АГ (С. Iadecola и соавт., 2016). Имеются малочисленные данные об улучшении когнитивных функций на фоне терапии отдельными антигипертензивными препаратами (АГП) (N.L. Marpillat и соавт., 2013). В европейских рекомендациях по АГ 2018 года (В. Williams и соавт., 2018) специально подчеркивается, что в ближайшее время крайне необходимо проведение специально спланированных исследований по изучению влияния антигипертензивной терапии на состояние когнитивных функций и риск деменции. В настоящее время в лечении АГ все приоритеты отданы фиксированным комбинациям (ФК) АГП (В. Williams и соавт., 2018), их назначение показано подавляющему большинству больных АГ уже на старте лечения, однако их влияние на когнитивные функции практически не изучено.

Признаками поражения головного мозга при АГ, определяемыми с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ), являются скрытые лакунарные инфаркты и лейкоареоз, частота их выявления варьирует от 10 до 30% (Н.Н. Яхно и соавт., 2001, Q. Lin и соавт., 2017). Также при АГ выявляют микрокровоизлияния (в 5% случаев) (G. Mancía и соавт., 2013). Практически все исследования, в которых оценивалось поражение головного мозга с помощью нейровизуализационных методов, выполнялись у пожилых больных АГ с наличием множественных сопутствующих заболеваний (В. Sabayan и соавт., 2015). В последние годы в клиническую практику начали входить новые режимы МРТ, позволяющие выявить более ранние структурные изменения головного мозга. В частности, выполнение МРТ головного

мозга в диффузионно-тензорном режиме (ДТ-МРТ) является одним из наиболее чувствительных методов выявления начальных поражений белого вещества головного мозга у пожилых больных АГ (Р. Benjamin и соавт., 2016), тогда как подобные исследования у пациентов среднего возраста с ранними стадиями АГ в доступной литературе практически отсутствуют. Метод спиновой маркировки артериальной крови (Arterial Spin Labeling, ASL) также является одним из перспективных и развивающихся неинвазивных методов оценки перфузии головного мозга (Д.С. Демин и соавт., 2016). У пожилых больных АГ выявлено статистически значимое снижение показателей церебрального кровотока по сравнению с лицами с нормальным АД (M.L. Alosco и соавт., 2014). Состояние перфузии головного мозга у нелеченных пациентов среднего возраста с неосложненной АГ, в том числе без лакунарных инсультов, нуждается в уточнении.

Жалобы на головную боль и головокружение предъявляют многие больные АГ (Р. Y. Courand и соавт., 2016, В.А. Толмачева и соавт., 2007, В.А. Парфенов и соавт., 2003). Частыми неврологическими коморбидными заболеваниями у больных АГ являются мигрень или головные боли напряжения (Г.Р. Табеева и соавт., 2015, З.Д. Мамедова и соавт., 2013). В большинстве случаев АГ не является причиной головокружения (А. De Stefano и соавт., 2014). Инсомния также является частой находкой у пожилых больных АГ (М.Г. Полуэктов и соавт., 2015), у таких пациентов повышен уровень АД в период сна (D.A. Calhoun и соавт., 2010). В ASCOT ABPM substudy было подтверждено прогностическое значение повышенного уровня систолического АД (САД) в период сна как прогностически неблагоприятного фактора риска инсульта и сердечно-сосудистых осложнений (Е. Dolan и соавт., 2009). Абсолютное большинство подобных исследований выполнены у пациентов старших возрастных групп. Структура жалоб у пациентов среднего возраста с ранними стадиями АГ нуждается в изучении, также как и их взаимосвязь с уровнем АД в течение суток, состоянием когнитивных функций.

Таким образом, у пациентов среднего возраста с ранними стадиями АГ (до развития осложнений) состояние головного мозга как органа-мишени изучено недостаточно. Требуется разработка системного подхода для оценки жалоб неврологического характера и их объективизации, прежде всего с помощью современных нейровизуализационных методов.

Степень разработанности темы исследования

В литературе имеется ряд исследований о взаимосвязи АГ с головными болями, головокружением, нарушением сна, однако абсолютное их большинство выполнены у пациентов пожилого и старческого возраста (М.Г. Полуэктов и соавт., 2015, В.А. Толмачева и соавт., 2007, В.А. Парфенов и соавт., 2003). Структура жалоб у пациентов среднего возраста с

ранними стадиями АГ изучена мало и остается непонятной их взаимосвязь с особенностями суточного профиля АД. Состояние когнитивных функций также в абсолютном большинстве исследований оценивалось у пожилых больных АГ и/или у пациентов с осложненной АГ (в частности, с инсультом в анамнезе) (S. Kuhler и соавт., 2014). Имеются малочисленные данные (N.L. Marpillat и соавт., 2013) об улучшении когнитивных функций на фоне лечения некоторыми АГП у больных старших возрастных групп, тогда как влияние ФК АГП на когнитивные функции у больных среднего возраста с АГ практически не изучено. В доступной литературе имеются лишь единичные публикации о структурно-функциональных изменениях головного мозга у пациентов среднего возраста на ранних стадиях АГ, полученных с помощью МРТ головного мозга (C. Sierra и соавт., 2002, R. Ni и соавт., 2018).

Цель исследования

Изучение субъективных и объективных проявлений поражения головного мозга и влияния на них 12-ти недельной терапии фиксированными комбинациями антигипертензивных препаратов у больных среднего возраста с АГ II стадии 1-2 степени, ранее не получавших медикаментозной антигипертензивной терапии.

Задачи исследования

1. Изучить наличие и степень выраженности жалоб неврологического характера (головная боль, головокружение, снижение памяти, концентрации внимания, нарушение сна, повышенная тревожность) и их взаимосвязь с объективными данными о состоянии когнитивных функций, эмоционального состояния и качества ночного сна у пациентов среднего возраста с эссенциальной АГ II стадии 1-2 степени.
2. Оценить состояние когнитивных функций и их взаимосвязь с эмоциональным состоянием пациентов среднего возраста с эссенциальной АГ II стадии 1-2 степени.
3. Исследовать взаимосвязь состояния когнитивных функций с длительностью АГ, степенью повышения АД, рядом параметров суточного мониторирования АД (уровни систолического, диастолического и пульсового АД в течение суток, в периоды бодрствования и сна, степень ночного снижения АД, вариабельность АД в периоды бодрствования и сна, динамика утреннего подъема АД), возрастом больных, индексом массы тела, окружностью талии.
4. Изучить структурно-функциональные особенности головного мозга по данным МРТ головного мозга и их взаимосвязь с состоянием когнитивных функций.

5. Оценить влияние двенадцатинедельной антигипертензивной терапии (после достижения целевого АД $\leq 140/90$ мм рт. ст.) фиксированной комбинацией Периндоприл аргининовая соль/Индапамид (Нолипрел А) в сравнении с фиксированной комбинацией Телмисартан/Амлодипин (Твинста) у больных с АГ II стадии, 1-2 степени, в возрасте 40-59 лет, не получавших ранее регулярной медикаментозной антигипертензивной терапии на наличие и выраженность субъективных неврологических проявлений, параметры суточного мониторирования АД, состояние когнитивных функций.

Научная новизна

Согласно результатам настоящего исследования выявлено, что пациенты среднего возраста с ранее нелеченной неосложненной эссенциальной АГ 1-2 степени с небольшой длительностью заболевания при активном расспросе наиболее часто предъявляют жалобы на нарушение памяти и/или снижение концентрации внимания. В этой группе пациентов имеется снижение интегрального показателя когнитивных функций (по Монреальской шкале оценки когнитивных функций) и управляющих функций (тест построения маршрута), что отличает их от здоровых лиц той же возрастной группы. Снижение когнитивных функций взаимосвязано с «сосудистым возрастом» пациентов с АГ.

На ранних стадиях АГ у пациентов среднего возраста по результатам МРТ головного мозга впервые выявлен комплекс структурно-функциональных нарушений, который отличает их от здоровых лиц среднего возраста: гиперинтенсивные изменения белого вещества головного мозга (53,7%, у здоровых лиц 9,8%), снижение фракционной анизотропии в белом веществе нижней лобной извилины слева по данным ДТ-МРТ и снижение церебрального кровотока в кортикальной пластинке обеих лобных долей головного мозга по данным ASL режима МРТ. На появление гиперинтенсивных изменений белого вещества головного мозга у данной категории больных АГ оказывает влияние повышенная суточная вариабельность систолического АД. Впервые установлено, что наиболее ранними изменениями на МРТ головного мозга у пациентов среднего возраста с неосложнённой АГ, которые еще не имеют гиперинтенсивных изменений белого вещества на стандартных режимах МРТ, снижена фракционная анизотропия в белом веществе нижней лобной извилины слева и снижен церебральный кровоток в кортикальной пластинке обеих лобных долей головного мозга.

Показано, что когнитивные функции пациентов среднего возраста с неосложненной АГ улучшаются на фоне антигипертензивной терапии, приводящей к стойкой нормализации АД. Выявлено улучшение различных когнитивных доменов: управляющие функции, слухо-речевая и семантическая память, интегральный показатель когнитивных функций, гибкость мышления,

скорость обработки информации и беглость речи. Продемонстрирована взаимосвязь между улучшением когнитивных функций на фоне использованных в работе режимов антигипертензивной терапии со снижением пульсового АД, вариабельности АД, величины утреннего подъема систолического АД.

Теоретическая и практическая значимость

В результате проведенного исследования показана целесообразность исследования когнитивных функций у пациентов среднего возраста с ранними стадиями АГ даже в отсутствие жалоб на нарушение памяти и/или снижение концентрации внимания. Исследование когнитивных функций у данной категории больных позволит выявить когнитивные нарушения и выделить группы риска их развития и прогрессирования. С этой целью в качестве скрининговых методик могут быть использованы различные тесты, особенно МоСА текст и тест ТМТ части А и В.

Исследование показало, что у пациентов среднего возраста с эссенциальной АГ на ранних стадиях заболевания проведение МРТ головного мозга выявляет гиперинтенсивные изменения белого вещества головного мозга, наличие которых повышает риск развития цереброваскулярных осложнений АГ и, следовательно, влияет на тактику ведения этих пациентов. При отсутствии гиперинтенсивных изменений белого вещества на стандартных режимах МРТ, проведение ДТ-режима МРТ способно выявить снижение фракционной анизотропии, ASL режима МРТ - снижение перфузии. Изменения при ДТ и ASL режимах МРТ - наиболее ранние маркеры поражения головного мозга как органа-мишени АГ.

Установлено, что пациентам среднего возраста с неосложненной эссенциальной АГ, ранее не получавшим медикаментозной антигипертензивной терапии, в качестве стартовой терапии первой линии целесообразно назначение фиксированных комбинаций блокатора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ингибитора ангиотензинпревращающего фермента или блокатора рецепторов к ангиотензину II) с тиазидоподобным диуретиком или дигидропиридиновым антагонистом кальция, что обеспечивает улучшение когнитивных функций на фоне стойкой нормализации АД и улучшения параметров суточного профиля АД.

Методология и методы диссертационного исследования

Диссертационная работа выполнена на первом этапе в дизайне поперечного, контролируемого исследования случай-контроль, на втором этапе – открытое, проспективное, в параллельных группах, рандомизированное.

На первом этапе выполнено обследование больных АГ и здоровых лиц без АГ (контрольная группа), включающее сбор жалоб, данных анамнеза (паспортные данные, анамнез

заболевания, сведения о наличии хронических соматических заболеваний, травм, приеме лекарственных препаратов, вредных привычках, уровне образования, гинекологический анамнез у женщин). Производилась оценка соматического и неврологического статуса, когнитивных функций, сосудистого возраста, уровня тревоги и депрессии. Выполнялось суточное мониторирование АД (СМАД). При наличии жалоб на головную боль пациенты заполняли индекс НГТ-6 и комплексный болевой опросник, при наличии жалоб на нарушение сна – Питтсбургский индекс качества сна. Первым 41 больному АГ и 41 здоровому добровольцу выполнена МРТ головного мозга.

На втором этапе больные АГ были рандомизированы на две подгруппы. Пациенты первой подгруппы получали ФК ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) периндоприла аргинина и диуретика индапамида; пациенты второй подгруппы – ФК блокатора рецепторов 1 типа к ангиотензину II (БРА) телмисартана и антагониста кальция (АК) амлодипина. Второй этап состоял из двух периодов: период подбора дозы (2-4 недели) и период двенадцатинедельной терапии (после достижения целевого АД <140/90 мм рт. ст.)

На третьем этапе проводилась статистическая обработка результатов исследования с помощью программной системы STATISTICA 10 и SPSS v.17.0.

Положения, выносимые на защиту

1. У нелеченных пациентов среднего возраста с неосложненной эссенциальной АГ II стадии 1-2 степени с небольшой длительностью заболевания имеются нарушения управляющих функций, гиперинтенсивные изменения белого вещества головного мозга (более, чем в половине случаев), снижение фракционной анизотропии в белом веществе нижней лобной извилины слева (по данным диффузионно-тензорной МРТ головного мозга), уменьшение мозгового кровотока в кортикальной пластинке лобных долей головного мозга (по данным ASL режима МРТ).

2. Антигипертензивная терапия, приводящая к стойкой нормализации артериального давления, улучшает когнитивные функции пациентов среднего возраста с неосложненной АГ: управляющие функции, слухо-речевую и семантическую память, скорость обработки информации, интеллектуальную гибкость и беглость речи.

Степень достоверности и апробация результатов работы

Достоверность полученных результатов определяется строгими критериями включения и невключения пациентов в исследование, широким анализом научной литературы, использованием в работе современных методов обследования, применением адекватного задачам исследования методов статистического анализа. Диссертационная работа апробирована

и рекомендована к защите на научной конференции кафедры нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). (протокол №8 от 15.01.2019 года). Основные положения диссертации были обсуждены и доложены на Международном конгрессе, посвященному Всемирному дню Инсульта, г. Москва, 26 октября 2017 г., на II Всероссийской (с международным участием) конференции молодых ученых «Будущее неврологии», г. Казань, 12 февраля 2018 г., на 26th Congress of the European Psychiatric Association (EPA 2018), г. Ницца, 4 марта 2018 г., на 27th European Stroke Conference, г. Афины, 13 апреля 2018 г., на XIV Всероссийском конгрессе «Артериальная гипертензия 2018: на перекрестке мнений», г. Москва, 14 марта 2018 г., на VII Международном форуме кардиологов и терапевтов, 23 марта 2018 г., на 28th European meeting on hypertension and cardiovascular protection, г. Барселона, 9 июня 2018 г., на 4th Congress of the European Academy of Neurology, г. Лиссабон, 18 июня 2018 г., на 19th World Congress of Psychophysiology, г. Лукка, 5 сентября 2018 г., на 27th Scientific meeting of the international society of hypertension, г. Пекин, 23 сентября 2018 г., на 9th International Conference of The International Society of Vascular Behavioural and Cognitive Disorders (VASCOC 2018), г. Гонконг, 15 ноября 2018 г.

Личный вклад автора

Автору принадлежит ведущая роль в планировании исследования, анализе зарубежных и отечественных научных публикаций по теме работы, в проведении исследования, статистической обработке и обобщении полученных результатов. Автор самостоятельно осуществляла оценку когнитивных функций, СМАД, сбор антропометрических и лабораторных данных, проводила статистическую обработку. В научных публикациях и докладах, выполненных в соавторстве с научным руководителем, автор провела анализ результатов исследования, формулирование выводов. Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования.

Внедрение результатов работы

Основные положения диссертации внедрены в работу Клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), а также в педагогический процесс кафедры нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Представленная диссертация соответствует шифру научной специальности 14.01.11 – «нервные болезни», а также области исследования, согласно пунктам 3 (Сосудистые заболевания нервной системы), 10 (Соматоневрология) и 19 (Нейровизуализационные и инструментальные методы исследования в неврологии) паспорта научной специальности «нервные болезни».

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 170 страницах машинописного текста, состоит из введения, 5 глав, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа иллюстрирована 46 таблицами и 26 рисунками. Список литературы содержит 376 источников: 54 отечественных и 322 иностранных.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 23 научных работы, среди них 8 статей в журналах, рекомендованных ВАК при министерстве образования и науки Российской Федерации.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования.

В исследование было последовательно включено 153 человека в возрасте 40-59 лет. Из них 50 практически здоровых человека с нормальным уровнем АД (по данным рутинного измерения и СМАД) - контрольная группа; и 103 человека, сопоставимых по полу и возрасту с АГ II стадии 1-2 степени, не получавшие ранее регулярную медикаментозную антигипертензивную терапию.

Критерии включения в группу пациентов с эссенциальной АГ: пациенты обоего пола с эссенциальной АГ II стадии; систолическое АД 140-179 и/или диастолическое АД 90-109 мм рт.ст.; возраст пациентов на момент включения 40-59 лет; подписание информированного согласия. **Критерии включения в контрольную группу:** практически здоровые мужчины и женщины в возрасте 40-59 лет; отсутствие АГ; подписание информированного согласия.

Критерии не включения: наличие деменции; уровень образования ниже среднего; количество баллов по шкале тревоги Гамильтона - 25 и более; количество баллов по шкале депрессии

Гамильтона - 19 и более; наличие клинически значимого заболевания сердца (в т.ч. стенокардия, инфаркт миокарда любых сроков давности); органов дыхания; печени; почек и мочевыводящих путей; желудочно-кишечного тракта; клинически значимое иммунологическое заболевание; эндокринное заболевание (включая сахарный диабет, ожирение III ст.); психические заболевания и расстройства; неврологические заболевания (в том числе инсульт или транзиторная ишемическая атака любых сроков давности); гемодинамически значимые стеноз брахиоцефальных артерий; хирургическая операция в течение предыдущих 3 месяцев (за исключением стоматологических или косметических операций); онкологические заболевания любых сроков давности; клинически значимые заболевания репродуктивной системы; любые формы нарушения периферического кровообращения; злоупотребление лекарственными средствами и/или алкоголем; регулярный прием каких-либо АГП (исключение составляет прием короткодействующих АГП не чаще 1 раза в неделю); одновременный прием препаратов, которые могут повлиять на изучаемые параметры в течение 12 недель до включения в исследование; беременность; лактация; использование неадекватных методов контрацепции (для женщин, способных к деторождению); ангионевротический отек в анамнезе (в том числе на фоне приема ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента) или наследственный/идиопатический ангионевротический отек; гипокалиемия; гиперкалиемия; метаболический ацидоз; двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки; одновременный прием препаратов, удлиняющих интервал QT; одновременный прием антиаритмических средств, которые могут вызывать желудочковую аритмию типа "пируэт"; повышенная чувствительность к компонентам изучаемых препаратов, непереносимость фруктозы и синдром нарушения всасывания глюкозы/галактозы или дефицит сахаразы/изомальтазы; индивидуальная непереносимость компонентов изучаемых препаратов.

До включения в исследование все участники предоставляли результаты биохимического анализа крови (включая показатели липидного профиля, глюкозы и креатинина), эхокардиографического исследования и триплексного сканирования брахиоцефальных артерий.

На первом этапе исследования всем обследуемым лицам (пациентам с эссенциальной АГ и здоровым людям) выполняли оценку жалоб с использованием ВАШ, клинический осмотр с измерением офисного АД, ЧСС, роста, веса, окружности талии (ОТ), расчётом ИМТ; оценку неврологического статуса, СМАД в течение 24 ч согласно рекомендациям по проведению СМАД Европейского общества по АГ (G.Parati и соавт., 2014), оценку когнитивных функций (Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) (Z.S. Nasreddine, 2005), тест запоминания 10 слов (J.C. Morris, 1989), Тест Струпа (С.М. MacLeod, 1991), тест вербальных ассоциаций (литеральных и категориальных) (E. Strauss,

2006), Trail Making Test (part A и part B) (R. Reitan, 1958)), оценку уровня тревоги и депрессии по шкалам тревоги (М. Hamilton, 1959) и депрессии (М. Hamilton, 1960) Гамильтона, расчёт сосудистого возраста с использованием данных Фрамингемского исследования (R.B. D'Agostino и соавт., 2008) и с использованием модифицированной шкалы SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) (J. I. Cuende и соавт., 2010). 23 пациента с жалобами на нарушение сна заполнили Питтсбургский опросник на определение индекса качества сна (D.J. Buysse и соавт., 1989), 9 пациентов с жалобами на головную боль заполнили индекс НИТ-6 (М. Kosinski и соавт., 2006) и комплексный болевой опросник (R.D. Kerns и соавт., 1985). МРТ головного мозга была проведена 41 пациенту с АГ и 41 здоровому добровольцу, которые подписали дополнительное информированное добровольное согласие для проведения исследования. Протокол МРТ головного мозга представлен в таблице 1.

Таблица 1. Протокол МРТ головного мозга у обследуемых лиц

Импульсная последовательность	Интерпретация результатов исследования
3D MP RAGE, T2 TSE, T2 FLAIR	Оценка гиперинтенсивных изменений белого вещества головного мозга по шкале Fazekas
SWI	Оценка наличия/отсутствия церебральных микрокровоизлияний
DTI	Оценка фракционной анизотропии (ФА) в колоне и валике мозолистого тела, чечевицеобразном ядре, таламусе, зрительной лучистости, белом веществе нижней лобной извилины, поясной извилине, лучистом венце, островке, верхнем продольном пучке, нижнем продольном пучке, гиппокампе, энторинальной коре, парагиппокампальной извилине, семиовальном центре билатерально
ASL	Оценка показателя CBF (cerebral blood flow) в кортикальной пластинке лобных долей
TOF 3D	Оценка состояния церебральных артерий и вен

Примечания. 3D MP RAGE - Magnetization-Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo, T2 TSE - Turbo Spin-Echo, T2 FLAIR - Fluid-Attenuated Inversion Recovery, SWI - Susceptibility weighted imaging, DTI – diffusion tensor imaging, ASL – arterial spin labeling, 3D TOF - Time of flight.

На втором этапе исследования исходная группа пациентов с эссенциальной АГ (n=103) была рандомизирована на 2 подгруппы. Пациенты 1-ой подгруппы (n=52) в качестве стартовой терапии получали ФК иАПФ периндоприла аргинина (Па) в дозе 5 мг и диуретика индапамида (И) в дозе 1,25 мг (препарат Нолипрел А форте, Сервье, Франция) 1 таблетка утром; пациенты 2-ой подгруппы (n=51) – ФК БРА телмисартана (Т) в дозе 40 мг и антагониста кальция

амлодипина (А) в дозе 5 мг (препарат Твинста, Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ и Ко.КГ, Германия) 1 таблетка утром. Второй этап исследования состоял из двух периодов:

1. Период подбора дозы ФК АГП с целью достижения целевого АД по рутинному измерению $<140/90$ мм рт. ст. Если через две недели после начала терапии ФК АГП в стартовой дозе АД составляло $\geq 140/90$ мм рт. ст., доза исследуемых препаратов увеличивалась: Нолипрел А Бифорте (10 мг Па и 2,5 мг И) по 1 таблетке 1 раз в сутки утром, Твинста 5/80 (5 мг А и 80 мг Т) по 1 таблетке 1 раз в сутки. Если еще через 2 недели АД не достигало целевых значений пациент исключался из исследования.

2. Период двенадцатинедельной фармакотерапии после достижения целевого АД (стабильные дозы изучаемых ФК АГП).

Общая длительность периода наблюдения варьировала от 14 до 16 недель в зависимости от длительности периода подбора дозы изучаемых ФК АГП. Полностью все процедуры, предусмотренные протоколом исследования, выполнили 66 больных (35 и 31 в подгруппах ФК Па/И и ФК Т/А, соответственно). Из исследования выбыли 37 больных: 28 пациентов - нарушение пациентом процедур протокола исследования, 7 больных - отзыв информированного согласия, 2 пациента - побочные эффекты терапии (один пациент в группе ФК Па/И (Па 10/И 2,5 мг) – кашель, один пациент в группе ФК Т/А в (Т40/А5) – выраженные отеки лодыжек). Исходная характеристика обследованных лиц представлена в таблицах 2 и 3.

Таблица 2. Исходная характеристика обследованных лиц

Показатели	Группы	Здоровые лица (контрольная группа) n=50	Пациенты с АГ n=103
Пол: муж/жен, n (%)		17/33 (34,0/66,0)	46/57 (44,7/55,3)
Средний возраст, лет		51,5 $\pm$ 1,0	53,6 $\pm$ 0,8
Курильщики, n (%)		6 (12)	13 (12,6)
Кол-во пациентов с законченным средним образованием, n (%)		1 (2)	3 (2,9)
Кол-во пациентов со средним специальным образованием, n (%)		3 (6)	19 (18,5)
Кол-во пациентов с неоконченным высшим образованием, n (%)		-	5 (4,8)
Кол-во пациентов с окончанным высшим образованием, n (%)		46 (92)	76 (73,8)
ИМТ, кг/м ²		24,2 $\pm$ 3,4	28,9 $\pm$ 4,2 ^b
Средняя длительность АГ, лет		–	2,9 $\pm$ 5,7
Впервые выявленная АГ, n (%)		--	52 (50,5)
Степень АГ: 1/2, n (%)		--	87 (84,5)/16 (15,5)
Офисное САД, мм рт.ст.		119,1 $\pm$ 7,3	145,6 $\pm$ 7,1 ^b
Офисное ДАД, мм рт.ст.		76,1 $\pm$ 5,3	92,2 $\pm$ 5,1 ^b
ЧСС, уд/мин.		70,4 $\pm$ 7,2	73,6 $\pm$ 8,4 ^a

Примечания. Количественные показатели представлены в виде $M \pm SD$. Различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой: ^a – $p < 0,05$, ^b – $p < 0,001$.

Таблица 3. - Характеристика пациентов с АГ в группах ФК Па/И и ФК Т/А

Показатели	Группы	Группа ФК Па/И n=35	Группа ФК Т/А n=31
Пол: муж/жен, n (%)		12/22 (37,2/62,8)	15/16 (48,4/51,6)
Средний возраст, лет		52,2±4,6	49,1±6,0
Количество женщин в менопаузе, n (%)		15 (68,2)	11 (68,75)
Курильщики, n (%)		3 (8,6)	6 (19,4)
Количество пациентов с законченным средним образованием, n (%)		3 (8,6)	-
Количество пациентов со средним специальным образованием, n (%)		6 (17,1)	8 (25,8)
Количество пациентов с неоконченным высшим образованием, n (%)		3 (8,6)	-
Количество пациентов с окончанным высшим образованием, n (%)		23 (65,7)	23 (74,2)
Средний ИМТ, кг/м ²		28,4±4,1	29,8±4,5
Средняя длительность АГ, лет		1,8±4,4	3,1±4,8
Впервые выявленная АГ, n (%)		19 (54,3)	15 (48,4)
Степень 1 АГ, n (%)		30 (85,7)	25 (80,6)
Степень 2 АГ, n (%)		5 (14,3)	6 (19,4)
Офисное САД, мм рт.ст.		146,0±7,3	145,7±6,9
Офисное ДАД, мм рт.ст.		91,9±4,2	93,4±5,1
Офисное пульсовое давление, мм рт.ст.		54,1±8,3	52,3±6,1
ЧСС, уд.в мин		74,9±9,1	72,1±6,4

Примечания. Количественные показатели представлены в виде $M \pm SD$.

Статистический анализ данных

Статистический анализ проводили с использованием пакетов статистических программ STATISTICA 10,0 и SPSS v.17.0. Нулевая гипотеза о соответствии распределения нормальному закону проверялась с использованием теста Шапиро-Уилка. Для непрерывных переменных, имеющих нормальное распределение, рассчитывалось среднее арифметическое значение (M) и стандартное отклонение среднего значения (SD). При отклонении распределения параметров от нормального данные представлялись в виде медианы (Med) с указанием 25-го и 75-го процентилей. Сравнение количественных переменных между двумя независимыми группами проводили при помощи теста Манна-Уитни. Для проверки гипотез о качественных данных применялся критерий хи-квадрат Пирсона. Линейный регрессионный анализ использовался для выявления линейной зависимости между непрерывными показателями. Различия считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$. Оценка риска наличия гиперинтенсивных изменений белого вещества в зависимости от исследуемых показателей (как непрерывных, так и бинарных) проводилось методом логистической регрессии. Для непрерывных зависимых переменных приведены модели (а также их статистическая значимость), по которым можно рассчитать вероятность наличия поражения для каждого значения непрерывной переменной. Для бинарной независимой переменной определялось отношения шансов (ОШ) и 95%

доверительный интервал. Значимыми считали различия при значении $p < 0,05$, при условии, что значения 95% ДИ для ОШ не пересекали 1.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Здоровые лица контрольной группы не предъявляли жалоб при активном расспросе. Чаще всего больные с АГ жаловались на нарушение памяти (69,9%) и снижение концентрации внимания (67,9%), реже на нарушения сна (22,3%) и головокружение (11,6%), наименьшее число пациентов – на головную боль (8,7%) и тревожность (4,8%). У пациентов с АГ и жалобами на нарушение сна в 91,3% случаев выявлено плохое качество сна - больше 5 баллов по данным опросника PSQI. Среди пациентов, предъявивших жалобу на нарушение сна, средний балл по шкале тревоги ($4,6 \pm 3,8$ баллов) и по шкале депрессии ($3,1 \pm 2,7$ баллов) Гамильтона были статистически значимо ($p=0,00007$ и $p=0,000002$, соответственно) больше, чем у больных АГ без жалоб на нарушение сна ($1,3 \pm 3,3$ и $0,5 \pm 2,0$ баллов, соответственно). Не обнаружено статистически значимых различий в уровнях тревоги и депрессии между больными АГ с наличием/отсутствием жалоб на нарушения памяти, снижение концентрации внимания.

По сравнению со здоровыми лицами больным АГ требовалось статистически значимо больше времени для выполнения части В ТМТ ($p < 0,05$), выявлены статистически значимо более высокая разница между временем выполнения части В и А ТМТ теста ($p < 0,01$), статистически значимо ($p < 0,05$) более низкий средний балл по МоСА (рисунок 1). Статистически значимых различий когнитивных тестов в подгруппах больных АГ с наличием/отсутствием жалоб на нарушение памяти, снижение концентрации внимания, нарушение сна не отмечено.

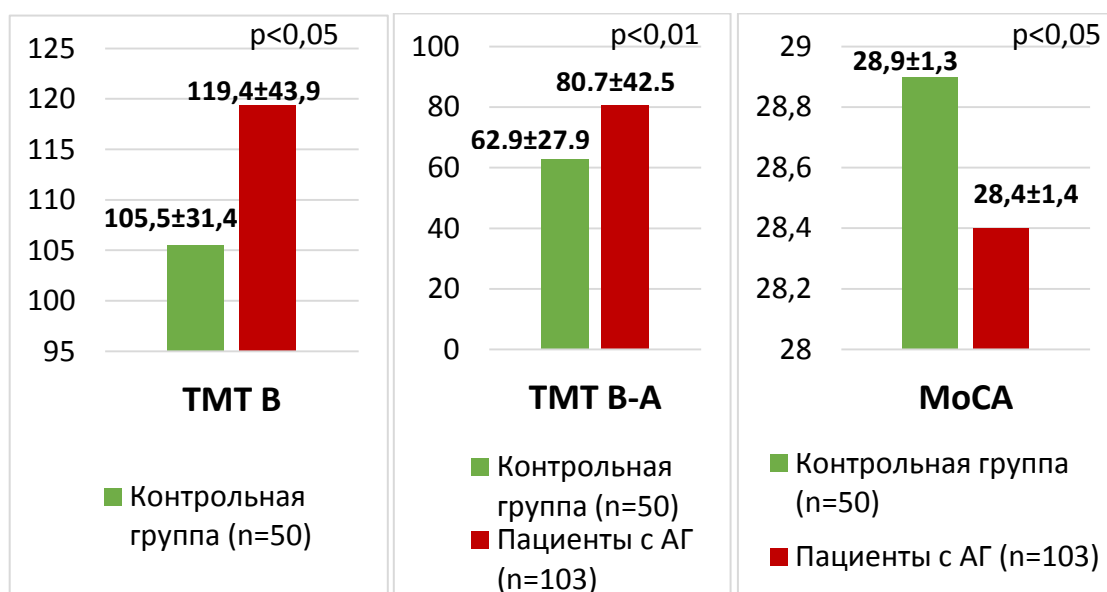


Рисунок 1. Результаты нейропсихологического обследования

Сосудистый возраст был больше паспортного в группе пациентов с АГ в среднем на 5,8 лет при расчете по шкале SCORE и на 10,6 лет - по Фрамингемской шкале. С помощью линейного регрессионного анализа установлена статистически значимая ($r=0,19$, $p=0,04$) линейная зависимость между показателем сосудистого возраста, рассчитанного по данным Фрамингемского исследования, и временем выполнения ТМТ В (рисунок 2), а также количеством баллов МоСА (рисунок 3).

В результате проведения линейного регрессионного анализа у пациентов с АГ не было выявлено статистически значимых линейных взаимосвязей между результатами когнитивного тестирования и длительностью заболевания, офисными уровнями АД (САД, ДАД, ПД), уровнем САД, ДАД, ПД в течение суток, в периоды бодрствования и сна, параметрами утренней динамики АД, вариабельностью АД, средними баллами по шкалам тревоги и депрессии Гамильтона, ИМТ, окружностью талии, паспортным возрастом, сосудистым возрастом, рассчитанным на основании шкалы SCORE.

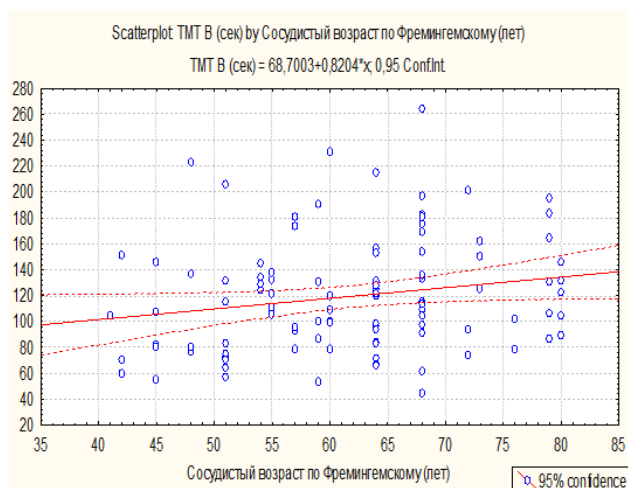


Рисунок 2. Модель линейной зависимости времени выполнения части В теста ТМТ от сосудистого возраста, рассчитанного по шкале Фрамингемского исследования у пациентов с АГ ($r=0,19$, $p=0,04$).

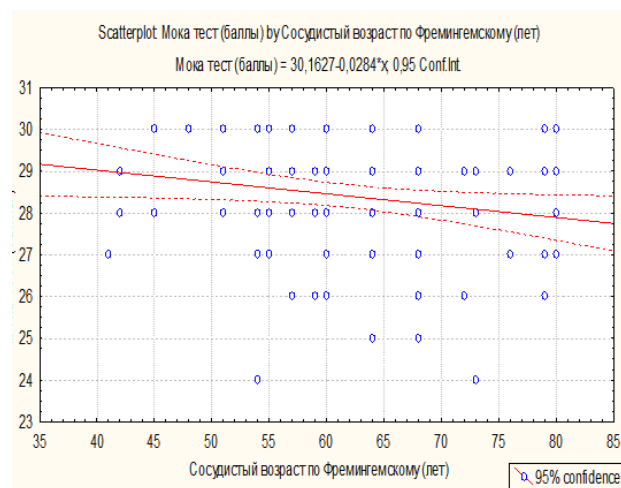


Рисунок 3. Модель линейной зависимости количества баллов теста МоСА от сосудистого возраста, рассчитанного по шкале Фрамингемского исследования у пациентов с АГ ($r=-0,21$, $p=0,03$).

По данным МРТ головного мозга ГИБВ выявлены у 22 пациентов с АГ (Фазекас 1 у 20 пациентов (48,8%), у 2 – Фазекас 2 (4,9%)) и у 4 лиц в контрольной группе (у всех – Фазекас 1 (9,8%)). Единичные микрокровоизлияния по данным импульсной последовательности SWI обнаружены у 2 пациентов с АГ (4,9%).

При исследовании наличия ГИБВ в зависимости от уровней АД (рутинного и по СМАД), variability АД, параметров утренней динамики АД, ИМТ, возраста пациентов (паспортного и сосудистого) были построены модели логистической регрессии. С помощью логистической регрессии выявлена вероятность наличия ГИБВ в зависимости от уровня variability САД в течение суток ($p=0,032$), которая рассматривалась в модели как непрерывная переменная (рисунок 4). С помощью данной модели установлено, что, например, превышение variability САД более 22 мм рт.ст. приводит к наличию ГИБВ с вероятностью 0,65 или 65%, а, например, достижение уровня variability САД в течение суток более 25 мм рт.ст. увеличивает эту вероятность до 0,80 или 80%. С помощью модели логистической регрессии не установлено статистически значимой связи между наличием ГИБВ и следующими непрерывными параметрами: variability САД в период сна, уровень САД, ДАД, ПД по рутинному измерению и по данным СМАД (в течение суток, в периоды бодрствования и сна), параметрами утренней динамики АД, возраст пациентов (паспортный и сосудистый, рассчитанный по 2-м методикам), ИМТ.

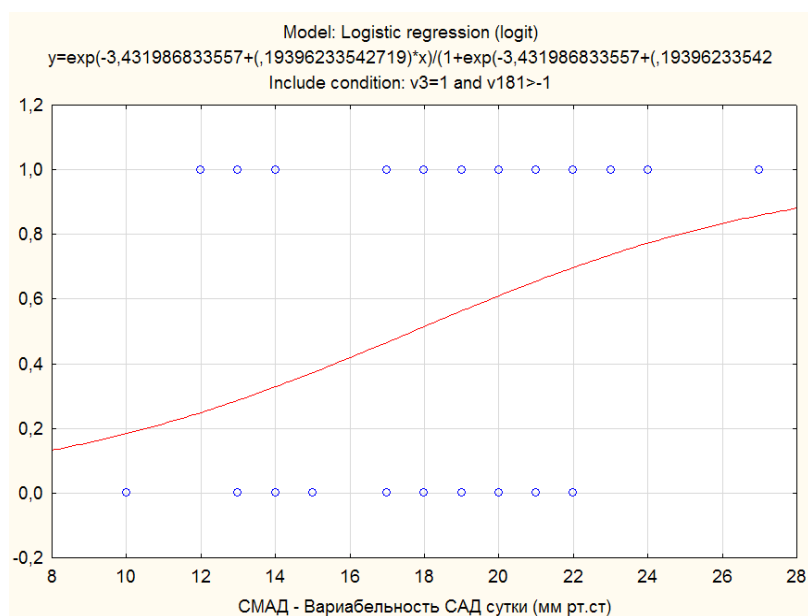


Рисунок 4. Модель логистической регрессии вероятности наличия ГИБВ (0-нет, 1-есть) от variability АД в течение суток у пациентов с АГ ($n=41$) ($p=0,032$)

По результатам оценки мозгового кровотока значения CBF в кортикальной пластинке лобных долей головного мозга в группе пациентов с АГ по сравнению со здоровыми лицами были статистически значимо ($p<0,001$) ниже и в правых ($38,0 \pm 6,2$ и $45,8 \pm 3,2$ мл/100 г/мин, соответственно), и в левых ($37,3 \pm 6,7$ и $45,3 \pm 3,5$ мл/100 г/мин, соответственно) отделах. В группе больных АГ было выявлено статистически значимое ($p<0,001$) снижение ФА в белом веществе нижней лобной извилины слева, по сравнению со здоровыми лицами ($0,45 \pm 0,08$ и $0,39 \pm 0,06$, соответственно). В результате проведения линейного регрессионного анализа у

больных АГ не выявлено статистически значимых линейных взаимосвязей между результатами оценки когнитивных функций и значением СBF в кортикальной пластинке обеих лобных долей головного мозга, а также значением ФА в белом веществе нижней лобной извилины слева.

Пациенты с АГ и выполненной МРТ головного мозга (n=41) были разделены на 2 подгруппы: с наличием ГИБВ (n=22) и отсутствием ГИБВ (n=19). При оценке значений СBF между подгруппами пациентов с наличием и отсутствием ГИБВ статистически значимых различий получено не было. По сравнению со здоровыми лицами (СBF – слева: $45,3 \pm 3,6$ мл/100 г/мин, справа: $45,8 \pm 3,2$ мл/100 г/мин), в обеих подгруппах пациентов с АГ отмечено статистически значимое ($p < 0,001$) снижение мозгового кровотока (слева: $37,7 \pm 7,3$ и $36,8 \pm 6,2$ мл/100 г/мин, соответственно; справа: $37,8 \pm 6,2$ и $38,3 \pm 6,4$ мл/100 г/мин, соответственно). При анализе значений ФА по результатам ДТ-МРТ в подгруппах пациентов с наличием/отсутствием ГИБВ статистически значимых различий ФА не было. По сравнению со здоровыми лицами (ФА - $0,45 \pm 0,08$) ФА в белом веществе нижней лобной извилины слева была статистически значимо ниже как в подгруппе пациентов с наличием ГИБВ ($0,397 \pm 0,07$, $p < 0,01$), так и в подгруппе пациентов без ГИБВ ($0,38 \pm 0,05$, $p < 0,001$).

Динамика показателей когнитивных функций на фоне лечения ФК Па/И и Т/А. В обеих лечебных группах (группа ФК Па/И и группа ФК Т/А) статистически значимо ($p < 0,01$) уменьшилось время выполнения части В ТМТ ($-25,1 \pm 37,4$ и $-22,6 \pm 36,1$ сек, соответственно), разница во времени между временем выполнения части В и части А ТМТ ($-25,2 \pm 39,3$ и $-19,3 \pm 35,4$ сек, соответственно), пациенты стали называть большее количество слов в тесте 10 слов как при непосредственном (на $1,0 \pm 1,4$ и $0,7 \pm 1,4$ слов, соответственно), так и при отсроченном воспроизведении (на $1,2 \pm 1,4$ и $0,97 \pm 1,6$ слов, соответственно). Так же в обеих группах статистически значимо ($p < 0,05$) улучшились показатели теста на категориальные ассоциации (на $1,5 \pm 2,9$ и $1,6 \pm 2,7$ слов, соответственно). В группе ФК Па/И, по сравнению с исходными данными, статистически значимо ($p < 0,05$) повысился средний балл в тесте МоСА (с $28,2 \pm 1,6$ до $29,0 \pm 1,2$ баллов) и статистически значимо ($p < 0,01$) уменьшилось время выполнения 3 части теста Струпа (с $133,6 \pm 48,3$ до $110,8 \pm 19,4$ сек) и КИ (с $66,8 \pm 43,1$ до $46,7 \pm 17,0$). В группе ФК Т/А ($p < 0,01$) пациенты стали называть статистически значимо большее количество слов в тесте лтеральные ассоциации по сравнению с исходным количеством ($11,5 \pm 3,4$ и $13,8 \pm 3,6$ слов, соответственно). Статистически значимых различий в степени улучшения результатов когнитивных тестов между группами не обнаружено. В конце периода наблюдения здоровые лица называли статистически значимо большее количество слов при непосредственном ($p < 0,05$) и отсроченном ($p < 0,001$) воспроизведении, по сравнению с исходным уровнем ($5,8 \pm 0,9$

и $6,6 \pm 1,1$; $5,9 \pm 1,8$ и $8,2 \pm 1,4$). Других статистически значимых изменений параметров оценки когнитивных функций в группе здоровых лиц не выявлено.

В группах ФК Па/И и ФК Т/А статистически значимо ($p < 0,001$) снизились уровни САД и ДАД в периоды бодрствования и сна (ФК Па/И: на $-16,6 \pm 13,7 / -10,7 \pm 7,8$ мм рт.ст. в период бодрствования и на $-16,7 \pm 14,5 / -8,9 \pm 8,4$ мм рт.ст. в период сна; ФК Т/А: на $-21,3 \pm 14,0 / -15,4 \pm 9,5$ мм рт.ст. в период бодрствования и на $-21,0 \pm 18,4 / -12,6 \pm 12,2$ мм рт.ст. в период сна).

Заключение. Таким образом, у нелеченных пациентов среднего возраста с неосложненной эссенциальной АГ II стадии 1-2 степени, с небольшой длительностью заболевания, ранние структурно-функциональные изменения головного мозга представлены нарушением управляющих функций, наличием гиперинтенсивных изменений белого вещества головного мозга (в 54% случаев), снижением фракционной анизотропии в белом веществе нижней лобной извилины слева (по данным диффузионно-взвешенной МРТ), уменьшением мозгового кровотока в кортикальной пластинке лобных долей головного мозга. Антигипертензивная терапия фиксированными комбинациями периндоприл аргинин/индапамид и телмисартан/амлодипин, приводящая к стойкой нормализации АД, улучшает когнитивных функции у этих пациентов.

ВЫВОДЫ

1. Пациенты среднего возраста с неосложненной и ранее нелеченной АГ 1-2 степени чаще предъявляют жалобы на нарушение памяти (69,9%), снижение концентрации внимания (67,9%), чем на расстройства сна (22,3%), головокружение (11,6%), головную боль (8,7%).

2. У пациентов среднего возраста с неосложненной и ранее нелеченной АГ 1-2 степени выявлено статистически значимое снижение интегрального показателя когнитивных функций (по Монреальской шкале оценки когнитивных функций) и управляющих функций (тест построения маршрута); при этом установлена статистически значимая линейная взаимосвязь когнитивных функций с «сосудистым возрастом» ($p = 0,03$).

3. Пациенты среднего возраста с неосложненной, ранее нелеченной АГ 1-2 степени по данным МРТ имеют гиперинтенсивные изменения белого вещества головного мозга (53,7%, у здоровых лиц 9,8%), снижение фракционной анизотропии в белом веществе нижней лобной извилины слева (ДТ-МРТ) и уменьшение церебрального кровотока в кортикальной пластинке обеих лобных долей головного мозга (ASL режим МРТ) по сравнению со здоровыми лицами. На появление гиперинтенсивных изменений белого вещества головного мозга у этой категории больных влияет повышенная суточная вариабельность систолического АД.

4. У пациентов среднего возраста с неосложненной и ранее нелеченной АГ 1-2 степени, которые не имеют гиперинтенсивных изменений белого вещества на стандартных режимах

МРТ, установлено снижение фракционной анизотропии в белом веществе нижней лобной извилины слева и уменьшение церебрального кровотока в кортикальной пластинке обеих лобных долей головного мозга, что можно рассматривать как самые ранние маркеры поражения головного мозга как органа-мишени АГ.

5. Антигипертензивная терапия, приводящая к стойкой нормализации АД, улучшает когнитивные функции пациентов с неосложненной и ранее нелеченной АГ 1-2 степени: управляющие функции, слухо-речевую и семантическую память, интегральный показатель когнитивных функций, гибкость мышления, скорость обработки информации и беглость речи.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов среднего возраста с АГ, в том числе и у тех, которые не предъявляют жалоб на нарушение памяти и/или снижение концентрации внимания, целесообразно исследование когнитивных функций для выявления когнитивных нарушений и группы риска их развития и прогрессирования. Для оценки когнитивных функций целесообразно использовать различные скрининговые шкалы, особенно МоСА и тест ТМТ части А и В.

2. Пациентам среднего возраста с АГ на ранних стадиях заболевания целесообразно проведение МРТ головного мозга для выявления гиперинтенсивных изменений белого вещества, наличие которых повышает риск развития цереброваскулярных осложнений АГ, для определения дифференцированной тактики ведения этих пациентов.

3. Пациентам среднего возраста с неосложненной и ранее нелеченной АГ 1-2 степени в качестве стартовой терапии первой линии целесообразно назначение фиксированных комбинаций блокатора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ингибитора ангиотензинпревращающего фермента или блокатора рецепторов к ангиотензину II) с тиазидоподобным диуретиком или дигидропиридиновым антагонистом кальция, что обеспечивает стойкую нормализацию АД, улучшение параметров суточного профиля АД и когнитивных функций.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. **Остроумова Т.М.**, Парфенов В.А., Перепелова Е.М., Перепелов В.А., Остроумова О.Д. Поражение головного мозга как органа-мишени у пациентов среднего возраста с неосложненной артериальной гипертензией. - **Лечебное дело.** - 2017. - №4. – С. 34-41.
2. Остроумова О.Д., **Остроумова Т.М.**, Борисова Е.В., Перепелов В.А. Церебропротективные эффекты фиксированной комбинации периндоприла аргинина/индапамида. – **Фарматека.** - 2017. – Т. 15, № 348. – С. 61-67.
3. **Т.М. Остроумова**, В.А. Парфенов. Вариабельность артериального давления и когнитивные функции у пациентов среднего возраста с артериальной гипертензией. -

- Международный конгресс, посвященный Всемирному дню Инсульта. Материалы конгресса. - Под ред. Е.И. Гусева, А.Б. Гехт, М.Ю. Мартынова – М: ООО «Буки-Веди», 2017. – С. 616.
4. Е.М. Перепелова, В.А. Парфенов, **Т.М. Остроумова**, В.А. Перепелов, О.Д. Остроумова. Бесконтрастная МР-перфузия головного мозга при неосложненной артериальной гипертензии. - Международный конгресс, посвященный Всемирному дню Инсульта. Материалы конгресса. - Под ред. Е.И. Гусева, А.Б. Гехт, М.Ю. Мартынова – М: ООО «Буки-Веди», 2017. – С. 622.
 5. Парфенов В.А., **Остроумова Т.М.**, Остроумова О.Д., Перепелов В.А., Перепелова Е.М. Диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография в диагностике поражения белого вещества головного мозга у пациентов среднего возраста с неосложненной эссенциальной артериальной гипертензией. **Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.** – 2018. – Т. 10, № 2. – С. 20-26.
 6. Парфенов В.А., **Остроумова Т.М.**, Остроумова О.Д., Борисова Е.В., Перепелов В.А., Перепелова Е.М. Когнитивные функции, эмоциональный статус и показатели магнитно-резонансной томографии у нелеченых пациентов среднего возраста с неосложненной артериальной гипертензией. - **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.** – 2018. - Т 118, № 8. – С. 23-32.
 7. Парфенов В.А., **Остроумова Т.М.**, Остроумова О.Д., Павлеева Е.Е. Особенности клинической картины у пациентов среднего возраста с эссенциальной артериальной гипертензией. - **Терапевтический архив.** – 2018. – Т. 90, № 9. – С. 15-26.
 8. Парфенов В. А., **Остроумова Т. М.**, Перепелова Е. М., Перепелов В. А., Кочетков А. И., Остроумова О. Д. Перфузия головного мозга, когнитивные функции и сосудистый возраст у пациентов среднего возраста с эссенциальной артериальной гипертензией. - **Кардиология.** – 2018. – Т. 58, № 5, С 23–31.
 9. **Остроумова Т.М.**, Парфенов В.А., Остроумова О.Д., Перепелова Е.М., Перепелов В.А., Борисова Е.В. Возможности метода бесконтрастной магнитно-резонансной перфузии для выявления раннего поражения головного мозга при эссенциальной артериальной гипертензии. - **Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.** - 2018. – Т. 10, № 1. – С. 17-23.
 10. **Т.М. Остроумова**, В.А. Парфенов, О.Д. Остроумова, Е.В. Борисова. Влияние фиксированной комбинации периндоприл аргинин/индапамид на уровень артериального давления в течение суток и когнитивные функции у нелеченных пациентов среднего

возраста с эссенциальной артериальной гипертонией. -**Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика**. – 2018. – Т. 10, № 3. – С. 19-28.

11. E. Pervichko, **T. Ostroumova**, M. Darevskaya, E. Perepelova, V. Perepelov, A. Vartanov, S. Kozlovskiy, O. Ostroumova, V. Parfenov, Y. Zinchenko. A psychophysiological study of cognitive disorders in naive middle-age patients with uncomplicated essential hypertension and white matter lesions. - European psychiatry. The journal of the European psychiatric association. Abstracts of the 26th European congress of psychiatry – 2018. – Vol.48 – P. S114.
12. E. Pervichko, M. Darevskaya, **T. Ostroumova**, N. Korsakova, S. Pervichko, O. Ostroumova, V. Parfenov, Y. Zinchenko. Depression and anxiety as factors of cognitive disorders in patients with essential hypertension. - The journal of the European psychiatric association. Abstracts of the 26th European congress of psychiatry – 2018. – Vol. 48 – P. S86.
13. V. Parfenov, **T. Ostroumova**, O. Ostroumova, E. Perepelova, V. Perepelov. Arterial Spin Labeled MRI – its role in the early characterization of brain damage in middle-aged patients with essential arterial hypertension. - Cerebrovascular Diseases. – 2018. - Vol. 45, Suppl. 1. - P. 79.
14. **T. Ostroumova**, V. Parfenov, E. Perepelova, V. Perepelov, O. Ostroumova. White matter integrity measured by DTI in middle-aged patients with essential arterial hypertension compared to normotensive controls. - Cerebrovascular Diseases. – 2018. - Vol. 45, Suppl. 1. – P. 89.
15. V. Parfenov, **T. Ostroumova**, O. Ostroumova, A. Kochetkov. Worse task switching in middle-aged patients with uncomplicated grade 1-2 essential arterial hypertension: impact of vascular age. – European Journal of Neurology. Abstracts of the 4th Congress of the European Academy of Neurology. – 2018. – Vol. 25, Suppl. 2. – P. 104.
16. **T. Ostroumova**, V. Parfenov, E. Perepelova. Reduced cerebral blood flow in untreated middle-aged patients with grade 1-2 essential arterial hypertension compared to normotensive controls. – European Journal of Neurology. Abstracts of the 4th Congress of the European Academy of Neurology. – 2018. – Vol. 25, Suppl. 2. – P. 233.
17. Pervichko E., **Ostroumova T.**, Darevskaya M., Borisova E., Korsakova N., Nikonova E., Kovtoniuk S., Ostroumova O. Executive Functions in Naive Middle-age Patients with Uncomplicated Essential Arterial Hypertension. - International Journal of Psychophysiology. – 2018. - Vol. 131S. - P. S92.
18. Pervichko E., Perepelova E., **Ostroumova T.**, Perepelov V., Vartanov A., Nikonova E., Kozlovskiy S., Ostroumova O. Cognitive Processes Efficiency, Anxiety Disorders and Depression Symptoms in Naive Middle-Age Patients with Uncomplicated Essential Arterial

Hypertension and White Matter Lesions - International Journal of Psychophysiology. – 2018. - Vol. 131S. - P. S121-S122.

19. Ostroumova O., Kochetkov A., **Ostroumova T.**, Parfenov V., Borisova E., Perepelov V. Vascular age and target organ damage in the middle-aged untreated patients with uncomplicated essential arterial hypertension. - Journal of Hypertension. – 2018. – Vol. 36, e-Suppl. 1. – P. e157–e158.
20. **Ostroumova T.**, Parfenov V., Ostroumova O., Borisova E. Cognitive dysfunction in untreated middle-aged patients with uncomplicated grade 1-2 essential arterial hypertension. - Journal of Hypertension. – 2018. – Vol. 36, e-Suppl. 1. – P. e88.
21. **Ostroumova T.**, Ostroumova O., Parfenov V., Perepelova E., Perepelov V. Reduced white matter integrity and cerebral perfusion as possible new early markers of brain damage in patients with essential arterial hypertension. - Journal of Hypertension. – 2018. – Vol. 36, e-Suppl. 1. – P. e88.
22. Kochetkov A., Ostroumova O., Borisova E., **Ostroumova T.**, Perepelov V., Perepelova E., Parfyonov V. Novel markers of hypertensive target organ damage in the middle-aged untreated patients with uncomplicated essential arterial hypertension. - Journal of Hypertension. – 2018. – Vol. 36, e-Suppl. 3. – P. e216-e217.
23. Kochetkov A., Ostroumova O., Borisova E., **Ostroumova T.**, Taranenko N., Perepelov V., Perepelova E., Parfyonov V. Blood pressure variability and hypertensive target organ damage. - Journal of Hypertension. – 2018. – Vol. 36, e-Suppl. 3. – P. e217.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

А - амлодипин

АГ – артериальная гипертензия

АГП - антигипертензивные препараты

АД – артериальное давление

АК - антагонисты кальция

БРА - блокаторы рецепторов к ангиотензину II

ВАШ - визуально-аналоговая шкала

ГИБВ - гиперинтенсивные изменения белого вещества

АГ – гипертоническая болезнь

ГЛЖ – гипертрофия миокарда левого желудочка

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДТ-МРТ – диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография

И - индапамид

иАПФ - ингибитор ангиотензинпревращающего фермента

ИМТ – индекс массы тела

КИ – коэффициент интерференции

МРТ – магнитно-резонансная томография

Па - Периндоприл аргинин

ПД – пульсовое артериальное давление

САД – систолическое артериальное давление

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СМАД – суточное мониторирование артериального давления

Т - телмисартан

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФА - фракционная анизотропия

ФК – фиксированная комбинация

ФК Па/И– фиксированная комбинация периндоприл аргинин/индапамид

ФК Т/А – фиксированная комбинация телмисартан/амлодипин

ЧСС – частота сердечных сокращений

ASL – arterial spin labeling

DTI – diffusion tensor imaging

CBF – cerebral blood flow

SCORE – Systematic COronary Risk Evaluation

SWI - Susceptibility weighted imaging