

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «ДОНЕЦКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

КУЗЬМЕНКО НАТАЛЬЯ АЛЕКСАНДРОВНА

**КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ
ВЕГЕТАТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ И ОСОБЕННОСТИ ВЕГЕТАТИВНОЙ
РЕГУЛЯЦИИ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С
ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ МОЗГА**

3.1.24 – неврология

Диссертация

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Стафинова Елена Анатольевна

доктор медицинских наук, профессор

Донецк — 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
 ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	 14
1.1. Определение и классификация ХИМ.....	14
1.2. Характеристика вегетативных нарушений у пожилых пациентов ХИМ.....	19
1.3. Современные методы исследования ВНС.....	26
1.4. Исследование вегетативных нарушений методом ВСП у пациентов ХИМ.....	37
 ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	 43
2.1. Общая характеристика исследованных больных.....	43
2.2. Методы исследования.....	45
2.2.1. Клинико- неврологическое исследование.....	45
2.2.2. Исследование вегетативной нервной системы.....	46
2.2.3. Нейрокогнитивное исследование.....	47
2.2.4. Ультразвуковое исследование сердца.....	49
2.2.5. Ультразвуковое исследование брахиоцефальных сосудов.....	51
2.2.6. Суточное мониторирование ВСП.....	54
2.2.6.1. Методика проведения исследования анализа ВСП.....	56
2.2.6.2. Методология анализа и сравнения характеристика суточной ВСП.....	58
2.3. Статистический анализ полученных результатов.....	62
 ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ ХИМ У ИССЛЕДУЕМЫХ ПАЦИЕНТОВ.....	 63
3.1. Характеристика пациентов с ХИМ в исследуемых группах.....	63
3.2. Особенности течения ХИМ у исследуемых пациентов.....	66

3.3. Особенности нейрокогнитивного профиля пациентов ХИМ в исследуемых группах.	69
3.4. Характеристика нейровизуализационного (МРТ головного мозга) обследования пациентов ХИМ.....	74
3.5. Характеристика ультразвуковых исследований сосудов брахиоцефального ствола у пациентов ХИМ.....	78
3.6. Характеристика кардиоваскулярных параметров ультразвукового исследования сердца пациентов ХИМ.....	81

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ВЕГЕТАТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ ХИМ.....84

4.1. Клинические проявления вегетативных нарушений у пациентов ХИМ.....	84
4.2. Результаты исследования вегетативных нарушений у пациентов ХИМ с использованием клинических шкал и проб.....	86
4.3. Особенности суточной ВСР у пациентов ХИМ.....	89
4.4. Взаимосвязь между показателями ВСР и когнитивными нарушениями у пациентов ХИМ.....	96
4.5. Влияние депрессивных расстройств на дизрегуляцию вегетативной нервной системы у пациентов ХИМ.....	98

ГЛАВА 5. ВЕГЕТАТИВНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ СЕРДЕЧНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ ХИМ.....100

5.1. Взаимосвязь между функциями ВНС и структурно-функциональным состоянием сердца у пациентов ХИМ I, II стадий и КГ.....	100
5.2. Результаты факторного анализа в диагностике ХИМ I, II стадий.....	105
5.3. Результаты многомерного дискриминантного анализа суточной ВСР в диагностике ХИМ.....	111

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	119
-----------------	-----

ВЫВОДЫ.....	126
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	129
ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	130
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	132

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Цереброваскулярные заболевания являются важнейшей медико-социальной проблемой современного общества, в связи с их широкой распространенностью, инвалидизацией, значительными показателями временной нетрудоспособности и высокой смертности. В структуре сосудистых заболеваний головного мозга большую часть составляют хронические формы нарушения мозгового кровообращения, в частности хроническая ишемия мозга (ХИМ), которая имеет тенденцию к прогрессированию вследствие кумуляции полиморфных ишемических и вторичных дегенеративных изменений в головном мозге (Захаров В.В. и соавт., 2020г.; Хыбыртова М.Р. и соавт., 2022; Соловьева Э.Ю. и соавт., 2024; Wardlaw J.M. et al., 2019; Yang A.C. et al., 2022; Shajahan S et al., 2024; Backhouse EV, et al., 2024).

Учитывая тесную взаимосвязь между цереброваскулярной патологией и вегетативной нервной системой (ВНС), вегетативные расстройства являются значимыми проявлениями ХИМ (Кондратюк В.Е. с соавт., 2019г.; Грибачева И.А. с соавт., 2023; Рубина С.С. с соавт., 2024; Jeffrey J. Goldberger et al., 2019г.; Christopher L. Schaich et al., 2021г.; Peltier AC., 2024; Liu N et al., 2024). Основной функцией ВНС является поддержание гомеостаза и адаптация организма к изменяющимся условиям, путем организации гуморальных и нейрогуморальных звеньев регуляторных систем (Поверинова И.Е. с соавт., 2019г.; Чекеева Н.Т. с соавт., 2022г.; Anna Dalise Maria et al., 2020; Denise Battaglini Maria et al., 2020; Yuko Mizuno-Matsumoto Maria et al., 2020). Вегетативная регуляция представляет собой единый неделимый контур, создающий условия лучшего функционирования церебральной и кардиальной систем в условиях ХИМ (Басанцова Н.Ю. с соавт., 2017г.; Шутов А.Б. с соавт., 2020г.; Chengyang Xu et al., 2020; Liu N et al., 2024).

Анализ вариабельности сердечного ритма (ВСР) является неинвазивным, высокоинформативным методом и позволяет в реальном масштабе времени

оценить состояние вегетативного тонуса и регуляторных систем организма с дальнейшим решением многих прогностических, диагностических и лечебных задач (Каркищенко Н.Н. с соавт., 2018г.; Прекина В.И., 2018г.; Михайлова А.В. с соавт. 2020г.; Хасанова Д.Р. с соавт 2020г.; Wookyoung Jung et al., 2019; Dirk Brämer et al., 2019; De Maria B et al., 2023; Zhao Y et al., 2024). В настоящее время проводятся исследования, которые изучают состояние ВНС у пациентов с острой цереброкардиальной патологией методом ВСП, однако определение роли регуляторных механизмов и наиболее информативных параметров ВСП, а также их участие в патогенезе и прогрессировании ХИМ остаются недостаточно изученными.

Степень разработанности темы исследования

ХИМ остается одной из актуальных проблем современной ангионеврологии, в связи с существенной распространённостью, сложностью диагностики и склонностью к прогрессированию. Клинические проявления вегетативных нарушений у пациентов ХИМ не редко носят субъективный характер, в связи с чем использование ВСП для объективизации степени выраженности вегетативной дисфункции особенно актуально. Данный метод является высокоинформативным, неинвазивным и позволяет объективизировать состояние вегетативного тонуса и оценить регуляторные механизмы ВНС. В литературе широко представлена информация об исследовании пяти и пятнадцатиминутной ВСП, однако недостаточно изучены и противоречивы данные об исследовании и анализе суточной ВСП. Изучение вегетативной дисфункции методом суточной ВСП с анализом дневных и ночных параметров является перспективным и необходимым, поскольку позволяет наиболее полно изучить регулирующие механизмы и функциональное состояние вегетативного отдела нервной системы в течение суток, а также анализировать влияние факторов риска прогрессирования ХИМ.

Цель исследования: повысить эффективность диагностики ХИМ у пожилых пациентов на основании комплексного клинико - неврологического и инструментального обследования с определением основных вегетативно - регулирующих факторов.

Задачи исследования:

1. Выявить и изучить основные клинико - неврологические и нейропсихологические нарушения у пожилых пациентов ХИМ.
2. Выявить основные вегетативные нарушения у пожилых пациентов ХИМ методом суточной ВСР и оценить их влияние на клиническое течение заболевания.
3. Исследовать и оценить особенности кардиocereбральной гемодинамики у пожилых пациентов с ХИМ.
4. Выявить и изучить взаимосвязи между структурно - функциональным состоянием сердца и вегетативной регуляцией у пожилых пациентов ХИМ.
5. Провести факторный анализ и выявить наиболее значимые вегетативно - регулирующие и кардиоваскулярные факторы, которые влияют на развитие и прогрессирование ХИМ у пожилых пациентов.
6. Разработать математическую модель и выявить прогностически значимые параметры суточной ВСР для диагностики ХИМ у пожилых пациентов и оценить ее эффективность.

Научная новизна полученных результатов

Впервые на основе комплексного клинико - неврологического, нейропсихологического и инструментального исследований были получены новые данные о состоянии вегетативной регуляции у пожилых пациентов ХИМ.

Впервые показана взаимосвязь между выраженностью изменений суточной ВСР и тяжестью ХИМ, выявлено, что степень вегетативных нарушений усугубляется в зависимости от стадии заболевания. Определено, что снижение общей мощности ВСР, снижение влияния нейрогуморальной регуляции,

симпатической и вагусной активности, является одним из ведущих факторов прогрессирования ХИМ.

Определена роль дневных и ночных параметров суточной ВСР в развитии и прогрессировании ХИМ. Установлена связь между прогрессированием заболевания и снижением симпатовагусного баланса в ночное время.

Уточнены структурные и функциональные особенности сердца и брахиоцефальных сосудов у пожилых пациентов. Показано, что ультразвуковые структурные (толщина МЖПд, толщина ЗСд, масса ЛЖ, ПЖ, АК, ЛП) и функциональные (систолические и диастолические) показатели являются ведущими в прогрессировании ХИМ.

Определена роль регуляторного влияния ВНС на структурно - функциональное состояние сердца. Установлено, что по мере прогрессирования ХИМ у пожилых пациентов уменьшается количество, снижается сила и изменяется направленность корреляционных связей между параметрами суточной ВСР и кардио - биомеханическими показателями сердца. Отмечается значительное уменьшение взаимодействия парасимпатического звена регуляции (HF), показателя симпатовагального баланса (LF/HF) со структурно-функциональными параметрами сердца.

Впервые проведен факторный анализ вегетативно регулирующих и кардиоваскулярных параметров у пожилых пациентов ХИМ. Установлено, что наиболее значимым фактором в формировании ХИМ является показатель, отражающий вегетативную регуляцию нервной системы в ночное время. Следующими по значимости факторами являются показатели симпатовагального баланса в дневное и ночное время, параметры кардио - биомеханики сердца (МЖПд, КДР, КСР, УО, масса ЛЖ, переднезадний размер ПЖ, диаметр аорты, переднезадний размер ЛП) и выраженность атеросклеротических изменений в сонных артериях.

Впервые разработана математическая модель ранней диагностики и стратификации стадий ХИМ у пожилых пациентов методом суточной ВСР.

Теоретическая значимость работы

Дано теоретическое обоснование и показана роль вегетативной дисфункции в развитии и прогрессировании ХИМ у пожилых пациентов.

Практическая значимость полученных результатов

Для повышения эффективности диагностики ХИМ комплекс клинико-неврологических и инструментальных методов обследования пожилых пациентов целесообразно дополнить исследованием ВНС с помощью анализа суточной ВСР. Результаты исследования установили, что метод суточной ВСР с последующим анализом временных и спектральных параметров в дневное и ночное время позволяет объективизировать диагностику вегетативных нарушений у пожилых пациентов ХИМ. Выявленные прогностически значимые параметры суточной ВСР SDNN день, ULF день, VLF ночь позволили определить новые потенциальные маркеры ранней диагностики и дифференциации по стадиям ХИМ у пожилых пациентов. Выявленные особенности вегетативной регуляции методом суточной ВСР в дневное и ночное время у пожилых пациентов ХИМ дополняют базовые сведения о роли ВНС в патогенезе хронической недостаточности мозгового кровообращения. Исследование суточной ВСР с анализом ночных и дневных параметров позволяет персонализировать диагностический алгоритм для раннего выявления и стратификации стадий ХИМ у пожилых пациентов.

Методология и методы исследования.

В основу методологии диссертационного исследования положен системный подход, включающий анализ результатов исследования пациентов ХИМ. Этапы работы включали изучение и обобщение литературных данных о клинических проявлениях ХИМ, ее механизмов развития, диагностику вегетативных нарушений, формирование групп с учетом критериев включения и исключения, обследование пациентов, оценку и интерпретацию полученных данных. Работа выполнена в дизайне когортного сравнительного ретроспективного исследования с

использованием клинико-неврологических, нейропсихологических, инструментальных (суточная ВСР, УЗИ сердца и брахиоцефальных сосудов) и статистических (параметрических и непараметрических) методов.

Основные положения выносимые на защиту

1. Вегетативная дисфункция и нейропсихологическая дезадаптация являются значимой частью клинических проявлений ХИМ, которая оказывает значительное влияние на течение и прогрессирование заболевания. Выраженность вегетативной дисфункции усугубляется при нарастании тяжести заболевания.

2. Оценка суточной вариабельности сердечного ритма является наиболее информативным и неинвазивным методом объективной диагностики вегетативных нарушений у пожилых пациентов ХИМ, которая позволяет проанализировать вегетативную регуляцию в дневное и ночное время. Параметры, отражающие вегетативную регуляцию нервной системы в ночное время и показатели, отображающие симпатовагальный баланс (LF/HF) в дневное и в ночное время являются наиболее значимыми факторами, которые участвуют в развитии заболевания.

3. По данным суточной ВСР, при прогрессировании ХИМ у пожилых пациентов отмечается ухудшение регуляторных влияний ВНС на структурно-функциональное состояние сердца, снижение чувствительности к нейрогуморальным воздействиям и нарушение симпатовагального баланса. Резкое снижение количества и силы взаимосвязей между кардиальными параметрами и частотным показателем общей мощности (TP) спектра суточной ВСР у пожилых пациентов ХИМ I стадии, а затем и их полное отсутствие у пациентов ХИМ II стадии, указывает на выраженное снижение общей мощности нейрогуморальной регуляции с преобладанием симпатического звена вегетативной нервной системы.

4. Разработка математической модели ранней диагностики и стратификации стадий ХИМ у пожилых пациентов, которая основана на анализе дневных и

ночных параметров суточной ВСР обеспечивает высокую точность постановки диагноза.

Степень достоверности полученных результатов

Достоверность полученных результатов, изложенных в диссертационной работе, основывается на использовании современных высокоинформативных методов исследования, достаточном объёме и глубоком анализе фактического материала, использовании методик адекватных поставленным задачам с применением критериев доказательной медицины и современных методов статистического анализа. Все исследования проведены на метрологически поверенном оборудовании.

Апробация результатов исследований

Основные положения работы доложены на научных форумах: 83 международном медицинском конгрессе молодых ученых «Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины» (Донецк, 2021г.); 14 научно - практической конференции неврологов Северо-Западного Федерального округа Российской Федерации с международным участием «Актуальные проблемы неврологии» (г. Сыктывкар, 2021 г.); XXIII научно - практической конференции с международным участием «Давиденковские чтения - 2021» (г. Санкт- Петербург, 2021г.); 86-й Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием "Вопросы теоретической и практической медицины" (республика Башкортостан, г. Уфа, 8-9 ноября 2021г.); Международной научно - практической конференции «Медицинская наука в век цифровой трансформации» (Курск, 2021г.); Международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать... Болезнь» (Донецк, 2021 г.); Международной научно - практической конференции студентов и молодых учёных «Соматоневрология» (г. Ростов – на – Дону, 1 марта 2022г.); VIII Всероссийской научной конференции молодых ученых и студентов с международным участием «VolgaMedScience» (г. Нижний Новгород, 17- 18 марта 2022 года); 15 научно - практической конференции

неврологов Северо-Западного Федерального округа Российской Федерации с международным участием «Актуальные проблемы неврологии» (г. Сыктывкар, 2022 г.); XXIV научно - практической конференции с международным участием «Давиденковские чтения – 2022» (г. Санкт- Петербург, 2022г.); VI Международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать.... болезнь» (г. Донецк, 15-16 декабря, 2022 г.); I Научно - практической конференции с международным участием «Контраверсии и инновации в детской и общей неврологии» (г. Донецк 21 апреля 2023г.); II Научно- практической конференции с международным участием «Контраверсии и инновации в детской и общей неврологии» (г. Донецк 19 апреля 2024г.); VIII Международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать.... болезнь» (г. Донецк, 25-26 ноября, 2024 г.)

Личный вклад автора

Диссертационное исследование является самостоятельным личным трудом диссертанта. Вместе с научным руководителем разработана концепция и дизайн исследования. Диссертантом лично проведен информационно - патентный поиск, анализ современной научной литературы по исследуемому вопросу. На всех этапах работы самостоятельно проведено клинико-неврологическое и нейропсихологическое тестирование пациентов, проведен анализ нейровизуализационных методов исследования. Автор самостоятельно проводил исследование суточной variability сердечного ритма. Статистическая обработка полученных результатов клинических и инструментальных исследований, анализ и обобщение полученных результатов выполнены автором самостоятельно. Вместе с научным руководителем сформулированы цель, задачи, основные научные положения, выводы диссертации и практические рекомендации. Диссертант не использовал идеи и результаты исследований соавторов публикаций.

Внедрение в практику. Результаты исследования внедрены в практическую деятельность неврологического отделения №1 Донецкого клинического территориального медицинского объединения г. Донецка МЗ ДНР, неврологического отделения института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К.Гусака, неврологических отделений ГБ№2 МЗ ДНР г. Макеевки, ГБ№4 МЗ ДНР г. Макеевки, ГБ№7 МЗ ДНР г. Макеевки, научно-исследовательскую работу кафедры неврологии и медицинской генетики ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 8 печатных работ из них 7 статей в журналах, включенных в перечень ведущих рецензируемых научных изданий Высшей аттестационной комиссии Донецкой Народной Республики, одна из которых - без соавторов, 10 тезисов и 2 – рационализаторских предложения.

Структура и объём диссертации. Диссертация изложена на 153 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, трех глав собственных результатов исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Работа содержит 26 таблиц и 23 рисунка. Указатель литературы содержит 188 источника, из них 43 отечественных и 145 - зарубежных авторов.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Определение и классификация ХИМ

Наиболее актуальной проблемой современной неврологии являются цереброваскулярные заболевания [2, 13] так как на протяжении многих лет они остаются одной из основных причин инвалидности и смертности населения в мире [23, 35]. Хроническая ишемия мозга (ХИМ) занимает наибольший удельный вес среди всех цереброваскулярных заболеваний [10, 29, 39]. Ежегодно, по данным Научного центра неврологии РАМН, число пациентов с признаками ХИМ неуклонно растет и составляет не менее 700 на 100 000 населения [2], среди которых значительный процент в структуре начальных проявлений ХИМ составляют пациенты работоспособного возраста [10, 39]. Дальнейшее прогрессирование заболевания снижает качество жизни человека и неизбежно приводит к социальной и профессиональной дезадаптации [29, 30, 39, 80].

Хроническая ишемия головного мозга – медленно прогрессирующая дисфункция, возникающая вследствие диффузных или мелкоочаговых повреждений мозговой ткани, в условиях длительно существующей недостаточности церебрального кровоснабжения [35]. Эквивалентным понятием в зарубежной литературе является термин - умеренные когнитивные нарушения (англ. *mild cognitive impairment*) [48, 67, 88, 103], а конкурентоспособным в отечественной литературе остается термин «дисциркуляторная энцефалопатия» [35], который был предложен учеными научно - исследовательского института неврологии РАМН Г.А. Максудовым и Е.В. Шмидтом более 60 лет назад. Этот термин определял синдром многоочагового (диффузного) поражения головного мозга, который обусловлен хронической сосудистой мозговой недостаточностью и/или повторными эпизодами острых нарушений мозгового кровообращения и характеризовался медленным прогрессирующим течением [2, 35]. Развитие

методов нейровизуализации позволило расширить понимание патогенетических механизмов ХИМ [39] и предоставило неоспоримые факты того, что наряду с хронической ишемией и гипоксией, приводящих к развитию диффузных изменений белого вещества головного мозга, значительный вклад в развитие заболевания вносят острые нарушения мозгового кровообращения - с клиническими проявлениями или без них [29, 35, 39]. Нейровизуализированные мозговые инсульты, не имеющие клинических проявлений или протекающие с нетипичной, стертой клинической симптоматикой получили название «немые инфаркты» [39, 59]. В дальнейшем, в результате таких повторных инфарктов образуются очаговые поражения мозга, что и обуславливает прогрессирование ХИМ. Для полноты понимания патологического процесса профессор Н.Н. Яхно в 2001 г. предложил новое определение термину «дисциркуляторная энцефалопатия» – это синдром различной этиологии, который проявляется прогрессирующими неврологическими, нейропсихологическими и психическими нарушениями, развивающимися после острых повторных нарушений мозгового кровообращения и/или хронической недостаточности мозгового кровообращения [2, 23].

На сегодняшний день под термином ХИМ понимают: хроническую ишемическую болезнь мозга, сосудистую энцефалопатию, цереброваскулярную недостаточность, атеросклеротическую энцефалопатию, сосудистый паркинсонизм, сосудистую деменцию, сосудистую эпилепсию и т.д. [13, 29, 39]. Отсутствие единого определения термина отображает эволюционный поиск изучения этой проблемы и подчеркивает многообразие патогенетических аспектов развития и прогрессирования заболевания.

Основу сформировавшегося представления о патогенезе ХИМ составляет прогрессирующее диффузное поражение головного мозга, которое обусловлено нарастающей гипоперфузией мозговой ткани [29, 100]. Ухудшение церебрального кровотока приводит к гипоксии мозга и развитию каскада патобиохимических реакций сопровождающихся оксидативным стрессом и эксайтотоксичностью [13, 68, 95]. Актуально оксидативный стресс рассматривать как важное звено в

патогенезе ХИМ, основой которого является повышение продукции производных свободнорадикального окисления и перекисного окисления липидов с истощением антиоксидантных защитных механизмов организма [11, 29, 68, 99]. В последнее время исследователи все чаще указывают, что ХИМ развивается вследствие комплекса коморбидной патологии с вовлечением в процесс нескольких органов и систем [45, 46, 132]. С возрастом уменьшаются церебральные компенсаторные возможности к возникающим патологическим процессам в организме, что неизбежно приводит к прогрессированию заболевания [29, 35, 4]. Ведущими причинами в развитии ХИМ являются атеросклероз, артериальная гипертензия, сахарный диабет, васкулиты, заболевания крови [2,13, 147], а основными провоцирующими факторами остаются стресс, неправильный образ жизни и нарушение сна [29, 35, 141, 150].

ХИМ проявляется комплексом неврологических и нейропсихологических нарушений [23, 80], однако ядром клинических проявлений болезни остаются когнитивные нарушения [179, 181]: они лучше других коррелируют с объемом поражённой мозговой ткани и нередко определяют тяжесть течения заболевания [2, 13, 78, 80, 88, 169]. Согласно рекомендациям НИИ неврологии РАМН, было принято выделять три стадии ХИМ [17].

В I стадии заболевания характерны субъективные симптомы: головная боль, головокружение, шум в голове, повышенная утомляемость, снижение внимания, неустойчивость при ходьбе, нарушение сна. При неврологическом осмотре выявляются: оживление сухожильных рефлексов, анизорефлексия, снижение постуральной неустойчивости, уменьшение длины шага, замедление ходьбы. При нейропсихологическом исследовании определяются умеренные (легкие) когнитивные нарушения лобно - подкоркового характера: нарушение памяти, внимания, познавательной активности и/или неврозоподобные расстройства, главным образом астенического типа, которые, однако, могут быть компенсированы пациентом и существенным образом не ограничивать его социальную адаптацию [13, 17, 23].

Для II стадии заболевания характерно формирование чётких клинических синдромов, существенно снижающих функциональные возможности пациента: клинически явные когнитивные нарушения, связанные с дисфункцией лобных долей, которые выражаются в снижении памяти, замедлении психических процессов, нарушении внимания, мышления, способности планировать и контролировать свои действия, значительные вестибуломозжечковые расстройства, псевдобульбарный синдром, постуральная неустойчивость и нарушение ходьбы, апатия, эмоциональная лабильность и депрессия. Возможны тазовые расстройства, в виде учащённого мочеиспускания, преимущественно в ночное время. На этой стадии страдает профессиональная и социальная адаптация пациентов, значительно снижается работоспособность, но сохраняется способность обслуживать себя [13, 17, 23].

Для III стадии характерны те же синдромы, что и для II стадии, но их инвалидизирующее влияние существенно возрастает. Когнитивные нарушения достигают степени деменции и сопровождаются грубыми аффективными и поведенческими нарушениями (грубым снижением критики, апатико-абулическим синдромом, расторможенностью, эксплозивностью). Развиваются нарушения ходьбы и постурального равновесия с частыми падениями, выявляются выраженные мозжечковые расстройства, тяжёлый паркинсонизм, недержание мочи. Как правило отмечается сочетание нескольких неврологических синдромов. Нарушается социальная адаптация, пациенты постепенно утрачивают способность обслуживать себя и нуждаются в постороннем уходе [13, 17, 23].

В 2015г. профессором О.С. Левиным были разработаны критерии диагностики «дисциркуляторной энцефалопатии», включающие в себя патологические изменения, выявленные при нейровизуализационном обследовании головного мозга [39]. Согласно данным критериям, уже на первой стадии заболевания имеют место специфические признаки микроангиопатии, выявленные с помощью МРТ/КТ головного мозга [11]. Для ХИМ первой стадии характерны: 1) зоны лейкоареоза (перивентрикулярного и/или пунктирного

субкортикального типа, шириной менее 10 мм; 2) наличие лакун – численностью от 2 до 5); 3) территориальные инфаркты (число 0-1, площадью не более 1/8 полушарий, диаметром до 10 мм; 4) признаки атрофии головного мозга (-/+). У пациентов ХИМ второй стадии выявляются: 1) зоны лейкоареоза пятнистого типа, частично сливающегося субкортикально, шириной более 10 мм; 2) лакуны численностью от 3 до 5; 3) территориальные инфаркты мозга (от 2 до 3, площадью не более 1/4 полушарий, диаметр до 25 мм); 4) признаки атрофии головного мозга (+/++). Третья стадия ХИМ характеризуется наличием: 1) зон лейкоареоза сливающегося субкортикального типа, шириной более 20 мм; 2) лакун – численностью более 5; 3) территориальных инфарктов – более 3, площадь не менее 1/4 полушарий, диаметр более 25 мм; 4) атрофия головного мозга - ++/+++ [25, 35, 163].

Следует отметить, что в клинической картине ХИМ присутствуют не только неврологические, когнитивные [30, 141], но и вегетативные расстройства [30, 15, 186]. Известна тесная взаимосвязь между цереброваскулярной патологией и функцией вегетативной нервной системы (ВНС) [15, 29, 53]. Наиболее поражаемыми церебральными структурами [46] при ХИМ являются гиппокамп, таламус, перикаллозальные области, чечевицеобразное ядро, некоторые участки теменной и височной коры, то есть отделы мозга, которые в большей степени ответственны за формирование эмоционально-мнестических процессов и вегетативных функций [42, 53, 61, 64]. Повреждение данных структур приводит к возникновению вегетативных нарушений у пациентов ХИМ, клинически проявляющихся в виде перманентного или пароксизмального синдрома вегетативной дистонии [8, 108]. Нарушение интегративных возможностей вследствие поражения головного мозга препятствует поддержанию гомеостаза и физиологическому участию ВНС в формировании адаптационно - приспособительных реакций организма [37, 70, 89; 93, 84].

1.2. Характеристика вегетативных нарушений у пожилых пациентов ХИМ

Вегетативные нарушения, часто возникающие у пациентов с хроническими цереброваскулярными заболеваниями, являются следствием повреждения центральной вегетативной сети [128, 84, 152]. Безусловно, клинические проявления острых цереброваскулярных заболеваний определяются и характеризуются локализацией патологического очага, однако рядом авторов [38, 77, 157, 171] возникшие вегетативные нарушения рассматриваются как самостоятельные симптомы острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) [178] и зачастую являются признаками прогрессирования менингоэнцефального отека, а также причиной летального исхода, как осложнения со стороны сердечно - сосудистой системы [55, 180]. У пациентов ХИМ вегетативная дисрегуляция сердца, возникшая в результате нарушения целостности со стороны центральных, а именно стволовых и подкорковых структур головного мозга, приводит к резкой активации симпатической нервной системы (СНС) [56, 170, 183], что сопровождается всплеском уровня катехоламинов, стрессовым повышением уровня глюкозы крови, а в дальнейшем вызывает нарушение процессов возбудимости и проводимости в сердце, изменением ЭКГ и повреждение миокарда [173]. В последующем нарушение регуляции вегетативного гомеостаза [113, 156] неизбежно приводит к ухудшению гемодинамических, метаболических, энергетических изменений [131], что является неблагоприятным предиктором исхода заболевания [142, 176].

В литературе часто встречаются сообщения, описывающие появление различных ЭКГ-феноменов у пациентов с хронической цереброваскулярной патологией [176]. Наиболее частыми изменениями ЭКГ являются удлинение интервала QT, изменение сегмента ST, отклонение зубца T, возникновение патологических зубцов Q, а ведущей причиной этих изменений по мнению Мо J, с

соавторами (2019г.) является активация симпатического звена регуляции в ответ на повреждение коры островка [53].

Вегетативная дисфункция у пациентов ХИМ характеризуется многочисленными клиническими проявлениями, в том числе нарушением регуляции сердечно - сосудистой системы [53, 64], приводящая к нестабильности артериального давления и колебаниям частоты сердечных сокращений, желудочно-кишечной дисфункции, эректильной дисфункции, а также проблемам с терморегуляцией и потоотделением [47, 51, 30, 139].

В литературе представлены данные, которые продемонстрировали ухудшение вегетативной регуляции с возрастом. Grassler et al (2021г.) исследовали функцию вегетативной нервной системы изучая реакцию сердечного ритма во время проведения ортостатической пробы и измерении кровотока в верхних конечностях при термографии у 29 молодых людей и 64 здоровых пациентов в возрастном диапазоне от 60-80 лет [96]. Выявленные результаты показали потерю вегетативного контроля и снижение реакции сердечно - сосудистой системы на физиологические стрессоры у пожилых людей в отличие от молодых пациентов. Как известно, количество вегетативных ганглиев не меняется с возрастом, однако старение организма напрямую связано с изменениями функции синапсов, дендритов и нейроаксональной дистрофией, которая вызывает резкое увеличение нейрофиламентов в результате нарушения регенерации аксонов [96, 85, 165]. Окислительный стресс в нервных окончаниях, приводящий к перекисному окислению липидов, изменениям структуры и функции мембран, а как следствие митохондриальная дисфункция приводит к дефициту нейротрофических веществ [156]. Было обнаружено, что экзогенный нейротрофический фактор роста усиливает симпатическую иннервацию у пожилых пациентов, тем самым позволяет предположить, что дефицит фактора роста может негативно сказываться на функции нейронов и способствовать нейроаксональной дистрофии, которая была обнаружена у пациентов с деменцией [148]. Избыточное гликозилирование и фосфорилирование нейрофиламентов происходит при старении организма и приводит к их

накоплению в аксональных окончаниях. Эти клеточные процессы уменьшают синаптическую передачу, ухудшают иннервацию органов – мишеней, в конечном итоге вызывая вегетативную дисфункцию у пациентов пожилого возраста [58, 156, 119].

На распространенность ХИМ у пожилых пациентов безусловно влияет соматическая патология, в частности сахарный диабет [58]. По данным регистра общая численность пациентов на диспансерном учете с сахарным диабетом 2 типа на 2021г. в Российской Федерации составила 4,43 млн. человек, причем наибольшая доля пациентов в возрасте от 65 до 69 лет [4]. Основными клиническими проявлениями ХИМ у пациентов с сахарным диабетом является вегетативная дисфункция, возникающая вследствие артериолярной эфферентной симпатической денервации, данные изменения приводят к уменьшению вазоконстрикции в крупных кровеносных сосудах и как следствие развивается ортостатическая гипотензия [58, 102, 123, 174].

Как известно, альфа-синуклеин — это белок включения, обнаруживаемый у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями, включая деменцию с тельцами Леви, болезнь Паркинсона и множественную системную атрофию. Mendoza-Velásquez JJ с соавторами (2019г.) [54] утверждают, что несмотря на различия в распространенности, характере симптомов и тяжести расстройств, все альфа-синуклеинопатии имеют общие вегетативные дисфункции, которые снижают качество жизни пациентов. Альфа-синуклеин откладывается в нейронах и глиальных клетках связанных с контролем вегетативных функций центральной нервной системы [82]. Отложение альфа-синуклеина в базальных ганглиях таламуса было продемонстрировано у пациентов ХИМ с деменцией, болезнью Паркинсона и множественной системной атрофией [52, 169]. Предполагается, что раннее отложение белка является предиктором более позднего начала нейродегенеративных заболеваний, а его скопления в периферической ВНС могут предшествовать возникновению ряда нейродегенеративных расстройств [52, 81, 95].

Изучение механизмов развития феномена острой артериальной гипотензии у пациентов пожилого возраста с дисфункцией ВНС на фоне ХИМ все чаще вызывает интерес исследователей [62, 86, 117, 151]. Согласно формулировки комитета Американского автономного общества и Американской академии неврологии [151], ортостатическая гипотензия определяется как снижение систолического артериального давления (АД) на 20 мм.рт.ст. и/или диастолического АД на 10 мм.рт.ст. от исходного уровня [106] в течение 3 минут стояния или во время наклона головы вверх [106, 117]. При положении стоя в нижних конечностях обычно скапливается 500-1000 мл крови, что приводит к снижению наполнения сердца, как следствие снижение реактивности барорецепторов, расположенных в дуге аорты и сонных артериях, вызывая рефлекторную активацию симпатической нервной системы [154, 159], увеличивая ЧСС за счет стимуляции β - рецепторов и сужения периферических сосудов для поддержания кровяного давления и сердечного выброса [62]. У пациентов ХИМ в дополнение к снижению чувствительности барорецепторов [159], снижается парасимпатическая активность, что приводит к снижению тонуса блуждающего нерва [154, 167]. В исследовании Dani M (2021г.) показано, что снижение уровня ренина, ангиотензина и альдостерона, а также повышение уровня натрийуретического пептида препятствует сохранению водно - солевого обмена у пожилых пациентов [157], а рецидивирующая острая артериальная гипотензия и гипоперфузия связаны с прогрессированием ХИМ и развитием сосудистой деменции [153; 157].

Церебральная ауторегуляция и поддержание стабильной перфузии головного мозга является целевой задачей ВНС [41; 113]. Постулируемые механизмы контроля вегетативной регуляции [127] включают миогенную теорию, в которой тонус гладкой мускулатуры сосудов изменяется в ответ на изменение артериального давления; метаболический механизм, в котором вазоактивные вещества регулируют мозговой кровоток для поддержания ауторегуляции и нейрогенный контроль, при котором периваскулярные нервные волокна влияют на сужение и расширение артериол головного мозга [144, 177].

Вариабельность АД одна из наиболее часто сопутствующих патологий у пациентов ХИМ [173, 184, 186]. Патофизиологию колебания АД у данной группы пациентов связывают с дисфункцией барорефлекса [125, 151], который является важным механизмом регуляции АД. Барорецепторы расположенные в сонных артериях и дуге аорты активизируются колебаниями АД [98] и передают информацию в структуры ствола мозга (ядро одиночного пути и вентролатеральное мозговое вещество), островковую кору и гипоталамус [161]. У пациентов ХИМ с вегетативными нарушениями отмечается дисфункция барорефлекса [96, 98], что приводит к гипертоническим кризам и резким колебаниям между систолическим и диастолическим АД, что неизбежно приводит к прогрессированию заболевания [87, 94].

Нарушение регуляции АД у пациентов хронической недостаточностью мозгового кровообращения с вегетативной дисфункцией может проявляться синкопальными состояниями [83, 117, 124]. Нейрокардиогенные обмороки характеризуются внезапной неспособностью ВНС поддерживать гомеостатические параметры АД и ЧСС, что приводит к недостаточности церебрального перфузионного давления [160]. В зависимости от особенностей нарушения кровообращения выделяют кардиоингибирующие и вазодепрессорные синокопы [129], однако до конца не изучен пусковой механизм возникновения данных обмороков [149], но все чаще в научной литературе указывается на непосредственное взаимодействие рефлекторной дуги с кардиоингибирующими и вазодепрессорными центрами ствола головного мозга, что вызывает вазодепрессивную гипотензию и замедляет сердечный ритм вплоть до асистолии [117].

Нарушения терморегуляция и потоотделения у пациентов ХИМ является наиболее часто встречающимися симптомами вегетативной дисфункции [60, 74]. Гипергидроз, который появляется чаще в области лица, предплечий и кистей объясняется неэффективностью симпатингибирующего действия, у пациентов с корковыми и подкорковыми атрофиями [139]. Феномен «похолодания конечностей» [174, 184] у пациентов ХИМ связывают со снижением коркового и

подкоркового тормозящего действия вазомоторных нейронов [74], повреждением восходящих и нисходящих кортикоретикулярных путей, что в последующем увеличивает сосудосуживающий тонус кожных покровов, затем снижает кожный кровоток и как следствие изменяет температуру кожи [74].

Дисфункция желудочно-кишечного тракта как правило возникает на поздних стадиях заболевания ХИМ [67, 78], и чаще других проявляется дисфагией [51, 79, 90]. Нарушение вегетативной иннервации желудочно - кишечного тракта является основной причиной возникновения дисфагии и наиболее часто встречается при поражении ствола мозга [67, 137, 162], а последующее нарастание степени тяжести дисфагии увеличивает риск развития аспирационной пневмонии [91, 168]. У пожилых пациентов ХИМ с вегетативной дисфункцией, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты, чаще встречаются желудочно - кишечные кровотечения [111, 140]. В исследовании Mehraban-Far S. с соавторами (2021) было показано, что несколько участков мозговой активности, особенно в гипоталамусе, влияют на избыточную секрецию желудочного сока, что неизбежно приводит к желудочно - кишечным кровотечениям [91].

В исследованиях L. Reinstein, C. Hu с соавторами (2020г.) доказана связь между повреждением головного мозга при ХИМ и нарушением ритма сердца, а также летальностью от сердечно - сосудистых заболеваний, включая внезапную кардиальную смерть [64, 71]. Установлено, что активизация определенных областей гипоталамуса, особенно задней группы ядер, провоцирует желудочковые аритмии, а активизация передней группы ядер гипоталамуса характеризуется кардиопротекторным действием [176]. Итоги анализа факторов, которые приводят к внезапной смерти при повреждении иннервации миокарда с дальнейшим соотношением результатов со структурно-биохимическими характеристиками гипоталамуса, продолговатого мозга и расположением внесердечных рецепторных областей доказали их взаимосвязь с нервно - регуляторными метаболическими нарушениями [71]. Выявлено, что после существенного сокращения содержания норадреналина в интракардиальных

сплетениях, появляется склонность к возникновению фибрилляции желудочков и внезапной смерти ввиду прогрессирующей повышенной чувствительности кардиомиоцитов к медиатору, усиленный выброс которого, вероятнее всего, сопряжен с возрастанием функциональной активности гипоталамо - гипофизарной нейросекреторной системы [176].

Гипоталамус, являясь главным подкорковым центром интеграции вегетативных и эндокринных функций, играет важную роль в поддержании гомеостаза и адаптации организма [50]. Он действует как генератор висцеромоторных паттернов, который не только реагирует на малейшие колебания гуморальных показателей, но и формирует специфические ответные вегетативной реакции, нацеленные на восстановление и сохранение резервов с помощью активации разных звеньев ВНС [161]. Гипоталамус способен регулировать реакцию организма на стресс, а в системе целесообразных реакций организма изменять скорость мозгового кровотока, метаболизм глюкозы [175], терморегуляцию, а также сердечно - сосудистую, почечную, желудочно-кишечную и респираторную функции [138]. В исследованиях Dampney R.A. с соавторами (2018г.) приведены убедительные данные о роли гипоталамуса в развитии артериальной гипертензии и сердечной недостаточности, а повреждение данной области у пациентов хронической цереброваскулярной патологией значительно повышает риск сердечно - сосудистой патологии [161].

Лимбическая система в свою очередь также вносит свой вклад в поддержание вегетативно – висцеро - гормональных функций [61, 145]. Она содержит анатомические структуры головного мозга, которые связаны между собой функциональными взаимодействиями, формирующими соматовегетативную интеграцию [172], которые содействуют формированию эмоционально - мотивационного поведения, внимания и памяти, модуляции сна и бодрствования, эмоциональной сферы [134]. Миндалевидное тело, являясь полифункциональным образованием лимбической системы, активно участвует в вегетативном и нейроэндокринном обеспечении эмоциональных реакций, особенно реакции страха [49, 172]. Исследование Smith D.M. с соавторами

(2021г.) указывает на то, что миндалевидное тело имеет решающее значение для обработки эмоций и мотивированного поведения, а при его повреждении вследствие нейродегенеративных заболеваний возникает стрессоподобный ответ, клинически проявляющийся тахикардией и повышением АД [172].

Таким образом, ВНС представляет собой сложнейшую систему тонкой настройки вегетативных функций для оптимальной работы организма, в условиях меняющейся внешней и внутренней среды и напрямую зависит от целостности системы. Поражение ЦНС приводит к дезинтеграции системы и нарушению работы регуляторного аппарата ВНС, что вызывает существенный дисбаланс между работой сегментарного и надсегментарного аппаратов [134].

1.3. Современные методы исследование ВНС

Основная задача ВНС - регулирование жизненно важных функций организма. В целом действие симпатического отдела имеет направление, противоположное парасимпатическому. Если один из компонентов при помощи гуморального звена оказывает тормозное действие на тот или иной орган, то другой компонент вызывает противоположную ответную реакцию со стороны соответствующих органов [63]. Однако это правило не носит абсолютный характер, так как симпатико - парасимпатический антагонизм в большем числе случаев действительным не является, так как он превращается в интерстимулирующий механизм и тем самым в настоящий синергизм [69].

Первостепенной задачей в исследовании ВНС является определение ее функционального состояния. На сегодняшний день существует множество методик, с помощью которых возможно произвести оценку функционального состояние надсегментарного и сегментарного аппаратов ВНС [107]. Изучение надсегментарного уровня ВНС нацелено на оценку вегетативного тонуса и реактивности организма, показывая гомеостатические возможности системы [69],

а исследование вегетативного обеспечения деятельности отображает резерв компенсаторных ресурсов и адаптационных механизмов организма [73]. Изучение сегментарного аппарата ВНС дает возможность определить сдвиг вегетативной иннервации конкретного органа или области [107].

Для каждого звена ВНС характерно свое гуморальное сопровождение. В покое должно быть равновесие обеих отделов ВНС, но практически бывает преобладание того или иного звеньев ВНС. Для поддержания метаболического баланса между парасимпатической и симпатической системами активно принимают участия регуляторные аппараты, обеспечивающие тонус ВНС [73, 136, 143].

Оценка вегетативного тонуса проводится по интенсивности функциональной деятельности различных систем организма при помощи специализированных опросников (схема Гийома - Вейна) и анкет (шкала опросник вегетативных нарушений А.Д. Соловьевой, 1981г.), которые заполняются пациентом или врачом, а также таблиц, регистрирующих объективные вегетативные показатели [5].

Комбинация анкетирования и данных объективного исследования неврологического и вегетативного статуса с расчетом индекса минутного объема крови с помощью таблиц Кассирского, вегетативного индекса Кердо, минутного объема крови непрямым способом Лиль е- Штрандера, дыхательного коэффициента Хильденбранта, рефлекторного дермографизма, проверки пилomotorного рефлекса, чувствительности кожи к УФ - лучам, проведение дермотермометрии и сравнения основных нейрогуморальных показателей гомеостаза помогает судить о вероятном преобладании вегетативного тонуса по отдельным физиологическим системам и в целом организме [5, 69, 73, 182]. Плюсом этих методик является простота проведения, однако, следует учитывать долю субъективности при подсчете баллов анкет и опросников, а достоверность результатов рассчитывать по критерию t Стьюдента.

Исследование реактивности ВНС и ее влияния на сердечно - сосудистую систему является чрезвычайно важным критерием, который характеризует

функцию ВНС, однако следует отметить, что только в экстремальных условиях возможна единая реакция всего организма в одном направлении, например при эмоциональном стрессе, болевом раздражении и т.д. [1, 44, 126]. Использование фармакологических и физических проб в клинической практике, с целью изучения свойств ВНС реагировать на воздействие внешних или внутренних раздражителей крайне важно, особенно изучая силу и длительность реакции [109, 112]. В клинической практике в качестве раздражителей используют физические воздействия на организм (тепловую и холодовую пробы); инъекционное введение лекарственных препаратов (адреналина, атропина, инсулина, гистамина и др.); воздействие на рефлекторные зоны: синокаротидный рефлекс Чермака - Геринга, солярный рефлекс Тома - Ру, окулокардиальный рефлекс Даньини - Ашнера, проба с глубоким дыханием и последующим изучением реакции частоты сердечных сокращений (ЧСС) на изменение положения тела в вертикальное положение, проба Вальсальвы [127], проба с изометрическим напряжением, сердечно - сосудистые вегетативные рефлексы [5, 19].

Для того, чтобы определить вегетативную обеспеченность деятельности, используют следующие нагрузки: физические - дозированные приседания, ходьба, подъем ног лежа, проба Мастера, сжимание динамометра, велоэргометрия и др.; [19, 143, 171] проба положением: переход из горизонтального в вертикальное и наоборот (орто- клиностатические пробы) [160]; вариационная пульсометрия или запись вегетативного показателя ритма по Р.М. Баевскому; корреляционная ритмография; умственные - арифметические операции; эмоциональные - моделирование отрицательных и положительных эмоций [19, 182].

В целях исследования и регистрации вегетативных реакций используют различные параметры: ЧСС в покое и при нагрузке, показатели АД лежа и стоя, частоты дыхания, содержание в крови нейромедиаторов (норадреналина, адреналина, серотонина, дофамина) и гормонов (кортизола, Т3, Т4, инсулина, глюкагона) и [19, 73, 75]. Следует отметить, что данные методики требуют

специального оборудования, больших материальных затрат и длительной подготовки, в связи с чем применение их в клинической практике ограничено.

Определение реакции ЧСС и АД на изменение положения тела в пространстве являются общепринятыми тестами для оценки активности парасимпатической и симпатической нервной системы [40, 75, 81]. На сегодняшний день наиболее актуальным считается проведение активного ТИЛЛ-теста (активной ортостатической пробы) [160]. Падение более чем на 30 мм.рт.ст. систолического давления и на 15 мм.рт.ст. диастолического давления при переходе из положения лежа на спине в вертикальное положение следует расценивать как дисфункцию ВНС [107]. Однако следует отметить, что аномальное снижение АД может наблюдаться у пациентов, принимающих гипотензивные препараты и другие лекарственные вещества, а также у пациентов с надпочечниковой недостаточностью и явлениями гиповолемии [126]. У здоровых людей в состоянии покоя ЧСС регулируется преимущественно вагусной фоновой вегетативной активностью и при изменении положения тела ЧСС увеличивается до тех пор, пока не достигает максимума примерно на пятнадцатом сердечно - сосудистом сокращении, после чего снижается до относительно стабильной частоты примерно к тридцатому сокращению. Отношение $30:15$ (интервал R – R на 30-м сокращении)/ (интервал R – R на 15-м сокращении) является рекомендованным индексом, характеризующим нормальное функционирование сердечно - сосудистой системы, величина которого в норме уменьшается с возрастом. У молодых людей соотношение $<1,04$ указывает на наличие вегетативной дисфункции [75, 107, 143].

Проба Вальсальвы – простой и информативный скрининговый тест для оценки барорефлекса и влияния на сердечную функцию парасимпатической нервной системы [146]. Во время проведения пробы происходит активация барорецепторов во внутренних органах и артериях грудной полости, а также изменяется симпатическая вазомоторная активность [75, 146]. Поражение любого из этих вегетативных путей или их центральных связей может привести к неадекватной реакции ЧСС на пробу. Проведение данной пробы заключается в

том, что пациента просят после неглубокого вдоха выдыхать в трубку, соединенную с манометром, в течение 15 секунд, поддерживая давление на выдохе 40 мм рт.ст. [146]. Во время пробы с натуживанием и в течение 30 секунд после ее прекращения проводится непрерывная регистрация ЭКГ с контролем изменения ЧСС. У здоровых молодых людей отношение самого длинного интервала R – R к самому короткому интервалу R – R во время пробы составляет не менее 1,45 [75]. Соотношение ниже, чем контрольные значения соответствующего возраста обычно указывает на нарушение контроля ВНС над сердцем и кровеносными сосудами. Однако следует отметить, что некорректные значения также могут быть зарегистрированы у пациентов с заболеваниями сердца и легких в связи с чем повышается ограниченность применения данного метода и снижается его специфичность [74, 146].

Изучение чувствительности барорефлекса является основным механизмом контроля нервной системы за АД [98]. Снижение АД приводит к разгрузке барорецепторов в каротидном синусе и дуге аорты, что приводит к активации симпатического оттока и угнетению кардиовагальных нейронов с последующим увеличением ЧСС [75, 98]. Чувствительность барорефлекса измеряется в миллисекундах продолжительности интервала R – R на каждый мм.рт.ст. артериального АД, при нормальном значении около 15 мс/мм.рт.ст. и большой межиндивидуальной разницей. Традиционные подходы к тестированию барорефлекса включают фармакологическую стимуляцию и вытягивание шеи [98]. Совсем недавно успехи в методах покадрового мониторинга АД и ЧСС сделали возможным неинвазивную оценку барорефлекса по изменениям интервала R – R, связанным со спонтанными колебаниями АД.

Оценить холинергическую часть ВНС можно с помощью реакции потовых желез на различные тепловые раздражители благодаря методике терморегуляторного потоотделительного теста [139]. Суть метода заключается в том, чтобы измерить секрецию пота после повышения температуры тела на 1–1,4 ° C (но ниже 38 ° C). В качестве индикаторов используются различные химические порошки, меняющие цвет под воздействием влаги. Испытуемого

помещают в парилку с температурой воздуха 45–50 °С и влажностью 35–50%. Пик реакции потовых желез наступает через 35–45 мин. Здоровые исследуемые должны демонстрировать общее потоотделение. Метод достаточно информативен и эффективен, однако требует хорошей стационарной оснащённости [139].

Исследование концентрации катехоламинов в плазме крови было принято в качестве показателя симпатической активности в исследованиях сосудистых заболеваний головного мозга [107, 143]. Норадреналин является нейротрансмиттером симпатической нервной системы и высвобождается в щель нервного терминального рецептора при активации СНС [126]. При стимуляции наблюдается некоторое «перетекание» в плазму, поэтому концентрация норадреналина повышается, что указывает на симпатическую активность. Однако норадреналин в венозной плазме может не дать точного показателя симпатической активности, поскольку он отражает не только везикулярное высвобождение норадреналина из нервных окончаний СНС, но и эффективность переходного зазора [136, 148]. Исследователи должны учитывать влияние изменений в органном или региональном кровотоке, которые могут повлиять на общий клиренс норадреналина. Изучение региональной скорости распространения норадреналина позволило оценить высвобождение норадреналина конкретными органами. Феномен «перетекания» в стационарных условиях отражает секрецию норадреналина симпатическими нервными окончаниями и рассматривается как «золотой стандарт» для количественной оценки изменений активности симпатического звена регуляции [136, 182].

В результате внедрения компьютерной и вычислительной техники представилась перспектива более точно количественно изучить и определить тонус симпатической и парасимпатической части ВНС [9, 37]. Эти методики базируются на математическом анализе ритма сердца за определённый промежуток времени. Изначально исследовали кратковременные записи ЭКГ на протяжении нескольких минут. Затем Р.М. Баевский (1968г.) предложил методику вариационной пульсометрии или кардиоинтервалографии [14, 18]. Исследование проводилось на коротких промежутках ритма сердца до 100 кардиоинтервалов.

Строилась гистограмма RR интервалов, определялись числовые характеристики вариационной пульсограммы с последующим вычислением индекса напряжения регуляторных систем [5, 14, 18]. Данный индекс отображает меру централизации ритма сердца, а также связан с тонусом симпатической части ВНС [5, 14, 18].

Изменения ЧСС от цикла к циклу являются следствием ее многоконтурного многоуровневого иерархического нелинейного управления регуляторными системами, которые включают в обширном понимании вегетативную и гуморальную регуляцию [9, 37, 5, 21]. Поэтому, изучение изменения ЧСС дает возможность извлечь данные о состоянии и качестве регуляции [5, 21, 36, 50]. Метод, предоставляющий объективные данные способствующие оценить эту регуляцию, получил название технологии вариабельности сердечного ритма (ВСР) [9, 37, 101, 104, 138, 119]. Развитие длительного мониторинга ритма сердца, позволило задействовать математический анализ ритма сердца не только на коротких промежутках времени, но и на протяжении нескольких часов, а также суточного мониторингования. В дальнейшем это позволило использовать метод суточной ВСР для оценка функционального состояния регуляторных систем организма на основе интегрального подхода к системе кровообращения как к индикатору адаптационной деятельности всего организма, а так же эффективности лечебно - профилактических и оздоровительных мероприятий в том числе у пациентов ХИМ [20, 24, 26, 37, 135].

Рабочей группой европейского сообщества кардиологов и американского сообщества кардиостимуляции и электрофизиологии стандартизован метод использования ВСР в кардиологических исследованиях [57, 122]. Высокая распространённость применения данного метода исследования вегетативной регуляция объясняется его неинвазивностью, объективностью, простотой регистрации, установленными правилами интерпретации и относительной универсальностью. Ограничением применения данной методики у пациентов ХИМ является нарушение сердечного ритма и связанная с этим необходимость приема лекарственных препаратов, модулирующих ВСР [9, 37].

Основными показателями ВСП являются статистические (временные) параметры и показатели, полученные с помощью математического спектрального анализа [57, 101, 85]. В связи с тем, что на протяжении суток ЧСС может значительно изменяться, все кардиоинтервалы делят на пятиминутные промежутки. При этом из расчёта исключают несинусовые интервалы RR или артефакты и заменяют их средними значениями синусовых интервалов RR, а анализируется только «нормальный» интервалы RR, или NN- интервалы (normal-to-normal) [9, 37, 85, 104].

Вычисляют такие показатели как: средняя длина RR-интервала (mRR) - средняя за период наблюдения длительность сердечного сокращения, интегрально характеризующая уровень функционирования системы кровообращения [9, 37]; стандартное отклонение средней длины RR-интервала (SDRR, мс) – отображающее меру мощности высоко-, низко- и ультранизкочастотных влияний на коротких записях и всего спектра нейрогуморальных влияний на длинных записях; корень квадратичный среднеквадратических отклонений последовательных RR интервалов (RMSSD, мс) - мера мощности высокочастотных нейрогуморальных влияний, отображающая активность парасимпатического звена ВНС; число последовательных пар RR- интервалов, отличающихся более чем на 50 ms, деленное на общее число всех RR- интервалов (pNN50, %) – мера соотношения мощностей высокочастотных и низкочастотных нейрогуморальных влияний, указывающая на соотношение активности парасимпатического и симпатического звеньев ВНС [9], мода (Mo) – наиболее часто наблюдаемое значение уровня функционирования сердечно - сосудистой системы; амплитуда моды (AMo) – наиболее часто наблюдаемое значение мощности влияний симпатического звена нейрогуморальной регуляция; стресс индекс или индекс напряжения регуляторных систем (Si) – степень напряжения регуляторных систем (степени преобладание активности центральных механизмов регуляция над вегетативными) [95,102,110]. Временные показатели отображает суммарная вариабельность ритма сердца и активность вагусного влияния на ритм сердца [9, 37, 16, 28, 85, 105].

Ритм сердца также анализируют с помощью спектрального анализа [28, 158, 187]. Спектральный анализ проводят путём построения ритмограм и используя метод быстрого преобразования Фурье или вычисления автокорреляционной функции [9, 37]. Спектр интервалов RR распределяют по частотам от 0 до 0,5 Гц и определяют его мощность на отдельных частотах. Показатели частотного анализа: общая мощность спектра ВСР (TP, мс²) – определяется на протяжении 5 мин или при суточной записи при частоте 0-0,5 Гц – отображает меру мощности влияния нейрогуморальной регуляции; мощность сверхнизкочастотного домена спектра суточной ВСР (ULF, мс²) – является мерой мощности сверхнизкочастотных влияний нейрогуморальной регуляции, имеет связь с околосуточной периодикой; мощность очень низкочастотного домена спектра ВСР (VLF, мс²) – мера мощности очень низкочастотных (меньше 0,04 Гц) влияний нейрогуморальной регуляции, считается, что она связана с терморегуляцией, другими долговременными системами, как ренин-ангиотензиновой системой и симпатической нервной системой; мощность низкочастотного домена спектра ВСР (LF, мс²) – мера мощности низкочастотных влияний нейрогуморальной регуляции, характеризующая преимущественно симпатические и частично парасимпатические звенья регуляции (вагусный контроль и функцию барорефлекса); нормированная LF (LFnorm, %) – параметр характеризующий уровень низкочастотного звена (0,04- 0,15 Гц) нейрогуморальной регуляции, связывают с относительным уровнем симпатического звена; мощность высокочастотного домена спектра ВСР (HF, мс²) – мера мощности высокочастотных влияний (0,16-0,4 Гц) нейрогуморальной регуляции, характеризующая преимущественно тонус парасимпатической части ВНС; нормированная HF (HFnorm, %) – параметр отображающий относительный уровень высокочастотного звена нейрогуморальной регуляции связывают с относительным уровнем парасимпатического звена; отношение мощностей низко- и высокочастотного доменов (LF/HF) – мера баланса низко- и высокочастотных звеньев регуляцией, является мерой симпатовагального баланса; индекс централизации (IC) – отображает степень централизации управления ритмом

сердца (преобладание активности центрального контура регуляция над автономным) [43, 116, 158, 188].

Для количественной оценки вегетативного тонуса ВСР можно исследовать на протяжении 5 минут, что, безусловно, является удобным во время проведения скрининговых исследований [118, 128]. Однако, для оценки суточных колебаний ВСР и более глубокого анализа вегетативного баланса информативнее - исследование суточной ВСР [50]. Благодаря портативности современных высокочастотных цифровых многоканальных устройств суточного Холтеровского мониторинга изучение суточной ВСР дает возможность получить уникальные данные о физиологических и патофизиологических процессах, а в дальнейшем даст возможность повысить качество диагностики риска развития ХИМ [32, 50, 57, 120], а также влиять на необходимые звенья регуляции при прогрессировании заболевания. Исследование суточной ВСР дает перспективу в оценке «физиологических феноменов» и анализе ее в различных суточных моделях, а именно циклы день-ночь, измененные обратные циклы при смещении рабочего времени в вечерне-ночное время и вариационные периодичность, возможная при дальних поездках, смене часовых поясов и джетлаге [16, 28, 50, 166].

Исследование вегетативных изменений, возникающих в различных фазах сна, в том числе в фазе быстрого сна, изучали у здоровых людей и пациентов, перенесших инфаркт миокарда. Отмечено, что высокочастотное колебание вагусного контроля, отображающееся параметром HF, усиливалось вне фазы быстрого сна, тогда как среди пациентов, имевших в анамнезе инфаркт миокарда, данный прирост отсутствовал [16, 92, 83].

Вопрос суточной динамики параметров ВСР множество раз описывался в литературе [115, 118, 121], однако на сегодняшний день нет единой интерпретации колебаний показателей суточной ВСР, как вспомогательных параметров вегетативной реактивности. В работах S.Porges с соавторами (2022г.) предоставлены результаты изменений суточной ВСР у пациентов различных возрастов. Выявлено, что вариабельность параметра TP в ночное время возросла на тридцать процентов от дневного показателя. Следует отметить, что численные

показатели мощности в диапазоне HF не отображены в указанном исследовании, однако авторы заявляют, что у молодых обследуемых имеет место также увеличения мощности высокочастотных параметров в ночное время [158].

В работе Quer G, Gouda P с соавторами (2020г.) предложены нижние интервалы частотных параметров, рассчитанные по трем перцентилям. Установлено, что нижние высокочастотные интервалы диапазонов практически одинаковы для дневных и ночных периодов. Для низкочастотных и очень низкочастотных интервалов установлены минимальные значения в дневной период, наоборот практически в 3 раза выше, чем минимальные показатели ночного цикла. Авторы утверждают, что в утренние часы во время сна отмечается высокая интенсивность вегетативной регуляции, вследствие одномоментной активации симпатического и парасимпатического звеньев ВНС на сердце [130].

Рабочей группой Европейского Кардиологического Общества и Северо-Американского общества стимуляции и электрофизиологии сформулированы «Стандарты измерения, физиологической интерпретации и клинического использования ВСР» [155], а изучению суточной ВСР отведена значительная часть исследований в ходе которых установлено, что суточная ритмика наиболее выражена для следующих показателей анализа вариабельности ритма сердца: мощность колебаний спектра в высокочастотном диапазоне, выраженная как в абсолютных (HF), так и в нормализованных (HFnu) единицах, среднеквадратичное отклонение межинтервальных различий (RMSSD), процент смежных RR интервалов, межинтервальные различия между которыми превышают 50мсек. (pNN50) – показателей, отражающих «быстрые», с коротким периодом колебания [115, 123, 138]. При невозможности получения индивидуальных суточных профилей подсчет циркадных индексов показателей ВСР является перспективным методом для оценки суточной динамики при холтеровском мониторинге [130]. С возрастом изменяются среднесуточные значения ВСР, характеризующие снижение общей вариабельности ритма, уменьшение относительного вклада «быстрых» колебаний в структуре спектра.

Характер суточных профилей параметров ВСП сохраняется, но сами профили становятся более сглаженными [28, 130].

1.4. Исследование вегетативных нарушений методом ВСП у пациентов ХИМ

По данным исследований W.L.Chang (2020г.), использование метода ВСП позволяет угнетать симпатическое влияние и усиливать парасимпатическое воздействие на сердечный ритм. Частотные и статистические показатели ВСП являются контролируемыми значениями, которые дают общую оценку регуляции ВНС в механизме симбиоза периферических и центральных участков управления работы сердца [97].

В работе Чутко Л.С. с соавторами (2018г.) описывается исследование ВНС у пациентов с соматоформными расстройствами. У 46 исследуемых пациентов выявлялись жалобы на диффузную головную боль, несистемное головокружение, состояния сопровождающиеся чувством нехватки воздуха, обморочные (без судорог) состояния. Благодаря использованию шкалы уровня тревожности и депрессии у всех пациентов выявлена клинически выраженная тревога, демонстрирующая необходимость учитывать вегетативную дисрегуляцию у данной группы пациентов и необходимость классифицировать ее по типам: симпатикотоническому, ваготоническому или смешанному. С помощью метода ВСП авторами установлено, что у пациентов с депрессивными расстройствами выявляются изменения регуляторной функции ВНС, а зафиксированные вегетативные нарушения влияют на показатели заболеваемости и смертности пациентов с депрессивными расстройствами [42].

C.Schiweck и соавторы (2019г.) проводили исследование вегетативной дисфункции у пациентов с депрессивными расстройствами с помощью оценки 15 минутной ВСП, используя статистические и частотные параметры для описания парасимпатического - HF; pNN50; rMSSD, симпатического - LF звеньев ВНС и

комплексного воздействия надсегментарного отдела ВНС на ритм сердца - VLF; TP. Симпатовагальный баланс анализировали по параметрам - LF/HF; SDNN, RRNN. При помощи выполнения метода активной ортостатической пробы, был определен баланс деятельности симпатического звена ВНС, который ответственен за вегетативную регуляцию при сверхкомплексном воздействии на организм [80].

Научная работа N. Turri-Silva et al. (2018) была направлена на изучение анализа ВСР при помощи домена «хаос» у пациентов с метаболическим синдромом в возрасте от 40 до 60 лет. Учеными установлено, что повышение качества кардиальной вегетативной вариативности при хаотическом анализе ВСР с внедрением тренинга устойчивости вегетативной регуляции демонстрирует благоприятный прогноз и адаптационные возможности пациента [4, 102].

Изучение вегетативного состояния нервной системы у пациентов имевших в анамнезе ОНМК рассмотрены в исследовании Buitrago- Ricaurte N et al. (2020г.). Выявлено, что у данной группы пациентов зарегистрированы сниженные параметры ВСР и кардиально - вагальной модуляции, вследствие преобладания парасимпатического воздействия на организм. С помощью использования метода оценки ВСР стало возможным спрогнозировать риски формирования эпизодов острой ишемии на фоне существующей хронической гипоперфузии головного мозга [66].

E. Avetisyan et al. (2018) анализировали уровень симпатовагального баланса с помощью технологии анализа пятиминутной ВСР в условиях создания эмоционально-психологического напряжения. В опыте применялась фиксация белых мышцей, тем самым создавая негативное эмоциональное напряжение для них, которое влекло нарушение гомеостаза организма, сдвиг баланса ВНС, а в дальнейшем формированию дизрегуляции симпатовагального баланса [4, 164].

В работе описанная F. Riganello et al. (2019) методика 15 минутной ВСР использовалась с целью исследования у 22 пациентов, находящихся в вегетативном состоянии регистрации острой боли ноцицептивного характера. Выявлено, что повышенная вегетативная активность в ответ на болевую стимуляцию была связана с угнетением парасимпатического отдела нервной

системы, что подтверждалось результатами исследования ВСР как отражения вегетативной реактивности и неразрывность взаимосвязи мозга и сердца [4, 144].

Ralf Hartmann et al (2019) изучал метод ВСР как индикатор клинического течения депрессивных расстройств. Было обследовано 62 пациента с депрессивными расстройствами, не принимавших антидепрессанты до исследования и 65 здоровых человек из контрольной группы. Анализ ВСР проводился с помощью регистрации 15 минутной ЭКГ в покое до начала лечения антидепрессантами и через 2 недели после этого. Проанализировав результаты были выявлены различия в параметрах ВСР между группами пациентов с депрессией и здоровыми людьми как на исходном уровне, так и после 2 недель лечения антидепрессантами. Изменения значений параметров ВСР коррелировало с изменениями выраженности симптомов депрессии, что позволило глубже изучить вопрос взаимосвязи вегетативной дисфункции и депрессии. Параметры ВСР были предложены в качестве информативных критериев для диагностических и прогностических биомаркеров депрессии [1, 114].

В исследовании Anna Maria Dalise et al (2020г.) описывается взаимосвязь между дисфункцией ВНС и когнитивными нарушениями у пациентов старше 65 лет. Когнитивные нарушения и сердечно-сосудистые заболевания часто являются сопутствующими заболеваниями, а возрастные, анатомические и функциональные изменения сердца, включая вегетативную систему, приводят к нарушению контроля над различными когнитивными областями. Проведено комплексное обследование 155 амбулаторных пациентов включающее в себя исследование ВСР и когнитивной функции с помощью стандартизированных тестов (MMSE и MoCA). Установлено, что показатели когнитивной функции достоверно и положительно коррелировали с параметрами симпатического отдела ВНС (SDNN, SDANN, LF и отношение LF/HF) и не коррелировали с параметрами парасимпатического звена (RMSSD и HF). Активация симпатического и угнетение парасимпатического звеньев ВНС позволяет улучшать когнитивную функцию у пациентов с вегетативной дисфункцией [4, 86].

Кондратюк В.Е. с соавторами (2019г.) изучал взаимосвязь между ВСР и структурно-функциональным состоянием сердца у пациентов с церебральным атеросклерозом. В комплексном исследовании приняло участие 229 пациентов с церебральным атеросклерозом 1- 3 степени. Установлено, что для пациентов с церебральным атеросклерозом характерно выраженное нарушение ВСР, свидетельствующее об угнетении симпатической нервной системы, что в дальнейшем может приводить к формированию желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти [20].

И.Е. Повереннова с соавторами (2019г.) изучали возможности метода исследования ВСР в диагностике вегетативной дисфункции у 157 пациентов с различной степенью выраженности ХИМ в покое и при выполнении функциональных проб с помощью методики фоновой кардиоинтервалографии с изометрической нагрузочной пробой длительностью 15 минут. Установлено [4, 15], что при нарастании стадии ХИМ отмечается четкая тенденция в сторону увеличения вариативности сердечного ритма с преобладанием автономной регуляции на фоне ее выраженной децентрализации при физических нагрузках. Выявленные изменения могут служить самостоятельными факторами, которые усугубляют течение сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, или являться причиной для ее формирования [4, 15].

Недавно опубликованная работа Andrew P.Owens et al (2020г., институт психиатрии, психологии и неврологии, Королевского колледж Лондона, Великобритания) посвящена роли ВСР в будущем удаленных цифровых биомаркеров. Авторы показывают, что благодаря технологии дистанционного измерения смартфоны и гаджеты личного пользования могут пассивно регистрировать ВСР и предоставлять возможность идентифицировать цифровые биомаркеры, которые указывают на изменения в гомеостазе и нарушении нейровисцеральных процессов. Отмечается, что метод ВСР имеет большой потенциал в качестве дополнительного метода исследования к уже существующим клиническим методологиям для более целостного подхода в диагностике и лечении неврологических и психиатрических заболеваний [155].

Группой исследователей из Католический университет Кореи Wookyoung Jung et al (2020г.) представлен обзор, посвященный изучению взаимодействия сердца и мозга у пациентов с когнитивными нарушениями методами ВСП и количественной ЭЭГ. Установлена тесная взаимосвязь между «сердцем и мозгом» в контексте физиологических изменений у пациентов данной категории. Дисфункция ВНС приводит к неэффективному физиологическому функционированию организма, а потеря гибкости функции ВНС связана с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний. Исследователи утверждают, что ВСП отражает сложные паттерны активации мозга и предоставляет информацию о функциональной организации ЦНС, а также двунаправленном взаимодействии ЦНС и ВНС. Изменение параметров ВСП тесно связано с изменениями количественной ЭЭГ. Представлены доказательства связи между более высокими уровнями ВСП в покое при выполнении различных когнитивных задач, а снижение общей ВСП связано с нарушением когнитивных функций [133].

Cheng YC с соавторами (2022г.) предоставили результаты мета-анализа исследования ВСП у пациентов с деменцией или нейрокогнитивным расстройствами. ВСП проводилась 1107 пациентам с деменцией и 1017 участниками контрольной группы без признаков деменции. Полученные результаты убедительно свидетельствуют о том, что у пациентов с деменцией имеет место снижение общей мощности спектра, с более низкой активностью парасимпатического звена регуляции, по сравнению с контрольной группой. Наиболее информативными параметрами для изучения ВСП оказались: HF, RMSSD и SDNN. В данном исследовании предполагается, что вышеуказанные параметры могут быть использованы для раннего выявления подтипов деменции, однако эти гипотезы требуют дальнейшего изучения [72].

Таким образом проведено большое количество исследований, посвященных изучению вегетативной дисфункции методом ВСП у пациентов ХИМ, что подтверждает актуальность и современность изучаемой нами темы [37]. Исследование суточной ВСП с изучением отдельно дневных и ночных параметров

наиболее полно отражает функциональное состояние организма, а малочисленные исследования суточной ВСР послужили определению целей и задач настоящего исследования [27].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика исследованных больных

Исследование проведено на базе неврологического отделения с терапевтическими койками Городской больницы №7 города Макеевки ДНР, в котором приняли участие 126 пациентов в возрасте от 60 до 75 лет (средний возраст $66,9 \pm 3,1$) с диагнозом хроническая ишемия мозга I, II стадий и 21 «практически здоровый» доброволец в период с декабря 2020 года по май 2022 года. Диагноз ХИМ устанавливался при наличии основного сосудистого заболевания (атеросклероз, артериальная гипертензия), признаков поражения головного мозга. Среди исследованных было 65 женщин (51,6%) и 61 мужчина (48,4%) [6].

Критерии включения в исследование:

- мужчины и женщины в возрасте от 60 до 75 лет с верифицированным диагнозом: хроническая ишемия мозга I и II стадии;
- пациенты, подписавшие письменно информационное согласие на участие в исследовании;
- выполненное МРТ головного мозга не позднее чем за 1 месяц до включения в исследование.

Критерии исключения из исследования:

- возраст менее 60 лет;
- острый инфаркт миокарда за последние 3 месяца;
- мозговой инсульт в анамнезе;
- тяжелые полиорганные и онкологические заболевания;
- психические заболевания;
- несинусовый ритм и множественные желудочковые и наджелудочковые экстрасистолы по данным ЭКГ;
- ХИМ III стадии;

- отказ от участия в исследовании [6].

У всех пациентов была диагностирована хроническая ишемия мозга в соответствии с классификацией сосудистых поражений головного и спинного мозга, разработанная в НИИ неврологии РАМН (Максудов Г.А., 1975г.). Для определения стадии ХИМ использовали диагностические критерии, соответствующие термину «дисциркуляторная энцефалопатия», которые были предложены Шмидтом Е.В. 1976г., Левиным О.С. 2016г., Яхно Н.Н. 2017г. [30].

По результатам комплексного изучения неврологического и нейрокогнитивного статуса, данных нейровизуализационных исследований (МРТ и КТ головного мозга) и дополнительных ультразвуковых исследований (сердца и брахиоцефальных сосудов) все пациенты были распределены на две группы: Gr1 включала 66 пациентов (52,4%) с ХИМ I стадии в возрасте $62 \pm 2,4$ лет, Gr2 – представлена 60 пациентами (47,6%) в возрасте $66,5 \pm 1,6$ лет (рисунок 1.1).

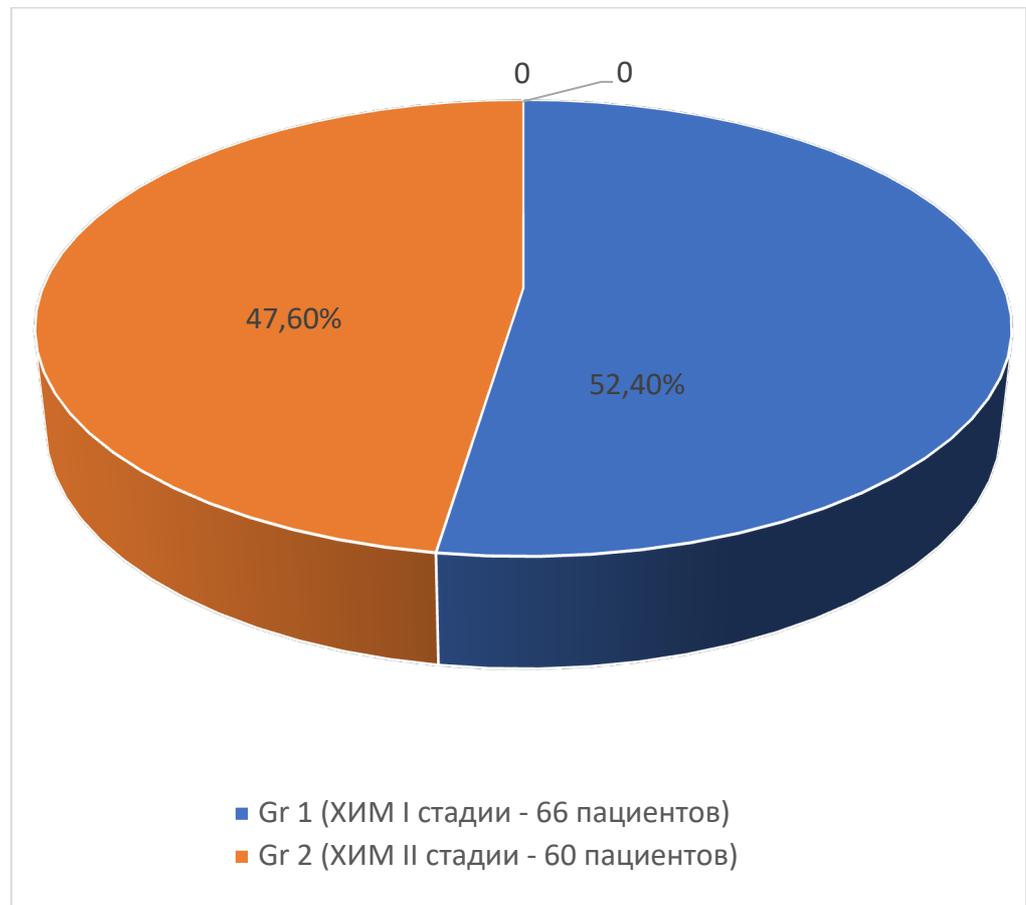


Рисунок 2.1 - Распределение пациентов по группам в зависимости от стадии ХИМ

2.2. Методы исследования

2.2.1. Клинико-неврологическое исследование

Всем пациентам было проведено клинико-неврологическое исследование, которое включало: сбор жалоб, изучение анамнеза заболевания и анамнеза жизни с детальным уточнением наличия сопутствующих заболеваний, перенесенных травм и операций.

Пациенты были проконсультированы смежными специалистами: терапевтом, кардиологом, офтальмологом, психиатром, физиотерапевтом. Проведены стандартные лабораторные исследования, включающие в себя общий клинический анализ крови, общий клинический анализ мочи, коагулограмму, исследование липидного профиля крови, глюкозы крови натощак, гликозилированного гемоглобина. При выявлении изменений в выполненных анализах назначались консультации смежных специалистов: эндокринолога, уролога, хирурга, онколога. Благодаря скрининговому исследованию исключались пациенты с тяжелой соматической патологией.

Исследование неврологического статуса проводили по общепринятой методике, включающей оценку состояния уровня сознания, наличия общемозговой и менингеальной симптоматики. Оценивали состояние высших корковых функций: ориентировка во времени, месте и личности; память, внимание, поведение и эмоциональное состояние. Изучались и оценивались функции черепных нервов, определяли состояние чувствительной и двигательной сфер с дальнейшим выявлением патологических расстройств, исследовались экстероцептивные, проприоцептивные и патологические рефлексy, оценивали состояние вегетативной нервной системы.

2.2.2. Исследование вегетативной нервной системы

Функцию ВНС оценивали на основании жалоб пациента, объективного осмотра – оценки цвета кожи, наличия пигментации, трофических нарушений кожи и придатков, изменений местного дермографизма (белый, красный, разлитой), пилomotorный рефлекс, потоотделения. Измеряли температуру тела в подмышечной впадине слева и справа. Оценивали состояние зрачков: расширение, сужение, анизокория. Для исследования вегетативной реактивности изучали вегетативные реакции, возникающие в ответ на внешние раздражители с помощью проведения холодной и тепловой пробы; глазосердечного рефлекса Даньини-Ашнера и синокаротидного рефлекса (Чермака - Геринга). Вегетативную обеспеченность изучали с помощью проведения орто – и клиностатической пробы.

Изучали состояние сердечно - сосудистой системы: измеряли пульс на лучевых артериях справа и слева, артериальное давление в состоянии покоя после 15 минутного отдыха на правой и левой руках трижды; определяли частоту дыхательных движений за 1 минуту. Диагностировали наличие нарушений функции тазовых органов.

С целью определения вегетативного тонуса у пациентов использовали «Вопросник для выявления признаков вегетативных изменений» А.М. Вейна (1998г.), который пациент самостоятельно заполнял путем подчеркивания «Да» или «Нет» и нужного слова в тексте. Проводилась математическая обработка результатов анкетирования. Если общая сумма баллов, полученная при изучении признаков по вопроснику, превышала 15 баллов нами диагностировался синдром вегетативной дисфункции. Также использовали «Схему исследования для выявления признаков вегетативных нарушений» А.М. Вейна (1998г.) заполняемую врачом, в норме сумма баллов не превышает 25.

2.2.3. Нейрокогнитивное исследование

Когнитивную функцию оценивали с помощью стандартизированных шкал: краткой шкалы оценки психического статуса MMSE, Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA), теста «рисование часов» и «батарея тестов для оценки лобной дисфункции» [7]. Для скрининговой оценки глобального когнитивного функционирования мозга применяли краткую шкалу оценки психического статуса MMSE скорректированную с образованием пациентов. Время проведения теста составляло 10 мин. Диапазон баллов от 0 до 30, показатели от 29 до 30 баллов – указывали на отсутствие когнитивных нарушений, 28 баллов соответствовало легким когнитивным нарушениям, 25-27 баллов - умеренным когнитивным нарушениям, 20-24 балла- легкая деменция, 10-19- умеренная деменция, менее 10 баллов – тяжелая деменция [7]. С целью объективизации и оценки различных нейрокогнитивных доменов: внимания, памяти, речи, зрительно - конструктивных навыков, исполнительных функций, абстрактного мышления, счета и ориентации использовали Монреальскую шкалу оценки когнитивных функций (MoCA). Время проведения теста - 10 мин. Нормой является диапазон показателей от 26 до 30 баллов. Для повышения чувствительности и информативности, а также с целью функционально дополнить изучение зрительно-конструктивной деятельности (конструктивного праксиса), гностических нарушений, исполнительных функций, в том числе экспресс - обследование неглекта мы использовали тест «рисование часов». Производили количественную оценку теста в интерпретации S. Lovenstone, S. Gauthier (2001) согласно которой 10 баллов является нормой: нарисован круг, цифры в правильных местах, стрелки показывают заданное время [7]. Чтобы выявить когнитивные нарушения с преимущественным поражением лобных долей и подкорковых церебральных структур всем пациентам проводили «Батарею тестов для оценки лобной дисфункции». При подсчете полученных результатов 16-18 баллов указывали на нормальную лобную функцию, 12-15 баллов - умеренную лобную дисфункцию (что соответствует легким когнитивным нарушениям);

менее 12 баллов – выраженная лобная дисфункция (деменция лобного типа). Из исследования исключались пациенты с выраженными проявлениями деменции.

С целью объективизации астении, оценки степени общей усталости, физической утомляемости, умственной утомляемости, редукции мотивации и редукции активности использовали Многомерный опросник на утомляемость MFI-20 (Субъективную шкалу оценки астении. Multidimensional Fatigue Inventory – MFI). В норме общее количество баллов не должно превышать 20—30. Кроме общего результата по шкале, состояния оценивали по следующим субшкалам: общая астения (вопросы № 1, 5, 12, 16); пониженная активность (вопросы № 3, 6, 10, 17); снижение мотивации (вопросы № 4, 9, 15, 18); физическая астения (вопросы № 2, 8, 14, 20); психическая астения (вопросы № 7, 11, 13, 19). Если суммарный балл по одной из субшкал выше 12, диагностировали астенический синдром.

Для выявления тревожно - депрессивных расстройств и оценки степени их выраженности мы использовали шкалу Цунга для самооценки депрессии и госпитальную шкалу тревоги и депрессии (HADS) [33]. Скрининговым методом выявления депрессивного расстройства была шкала Цунга для самооценки депрессии. Пациенту предлагалось выбрать один из четырёх вариантов ответа на 20 утверждений, которые наиболее точно соответствовали его состоянию в последнее время. После подсчета результатов, сумма менее 50 баллов указывала на отсутствие депрессии, 50-59 баллов - легкую (слабую) депрессию, 60-69 – среднюю (умеренную), 70 и более - тяжелую депрессию [33].

Выявить состояние тревоги и депрессии у пациента позволило использование Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS). Шкала состоит из двух частей (I- оценка уровня тревоги, II- депрессии) и сформирована из 14 утверждений, каждому из которых соответствует четыре варианта ответа. Пациент выбирал один вариант, который соответствует его состоянию за последнее время. Затем баллы суммировались в каждой части отдельно и интерпретировались следующим образом: 0-7 баллов – норма, 8-10 баллов – субклинически выраженная тревога или депрессия, 11 баллов и более -

клинически выраженная тревога и депрессия [33]. Из исследования исключались пациенты с выраженными проявлениями тревоги и депрессии.

2.2.4. Ультразвуковое исследование сердца

Ультразвуковое исследование сердца проводили на аппарате «Aloka Prosound F37 (с каналом доплера) (Япония), с помощью секторного датчика частотой 2-4 МГц. Из парастернальной позиции по длинной оси левого желудочка (ЛЖ), в М-режиме (рисунок 2.2) оценивали сократительную способность миокарда (ЛЖ) измеряя переднезадний размер ЛЖ в систолу (КСР, мм) и диастолу (КДР, мм), фракцию выброса ЛЖ (ФВ, %), фракцию сокращения ЛЖ (ФС, %), ударный объем (УО, мл). Оценивали анатомические структуры: толщину межжелудочковой перегородки в конце диастолы (МЖПд, мм) и задней стенки ЛЖ в диастолу (ЗСд, мм), массу миокарда ЛЖ (масса ЛЖ, гр), переднезадний размер правого желудочка (ПЖ, мм), систолическое раскрытие створок аортального клапана (АК, мм), диаметр аорты на уровне створок (dАорты, мм), переднезадний размер левого предсердия (ЛП, мм), диаметр нижней полой вены (dНПВ, мм) и частоту сердечных сокращений (ЧСС, уд в мин) (рисунок 2.2.) [6].

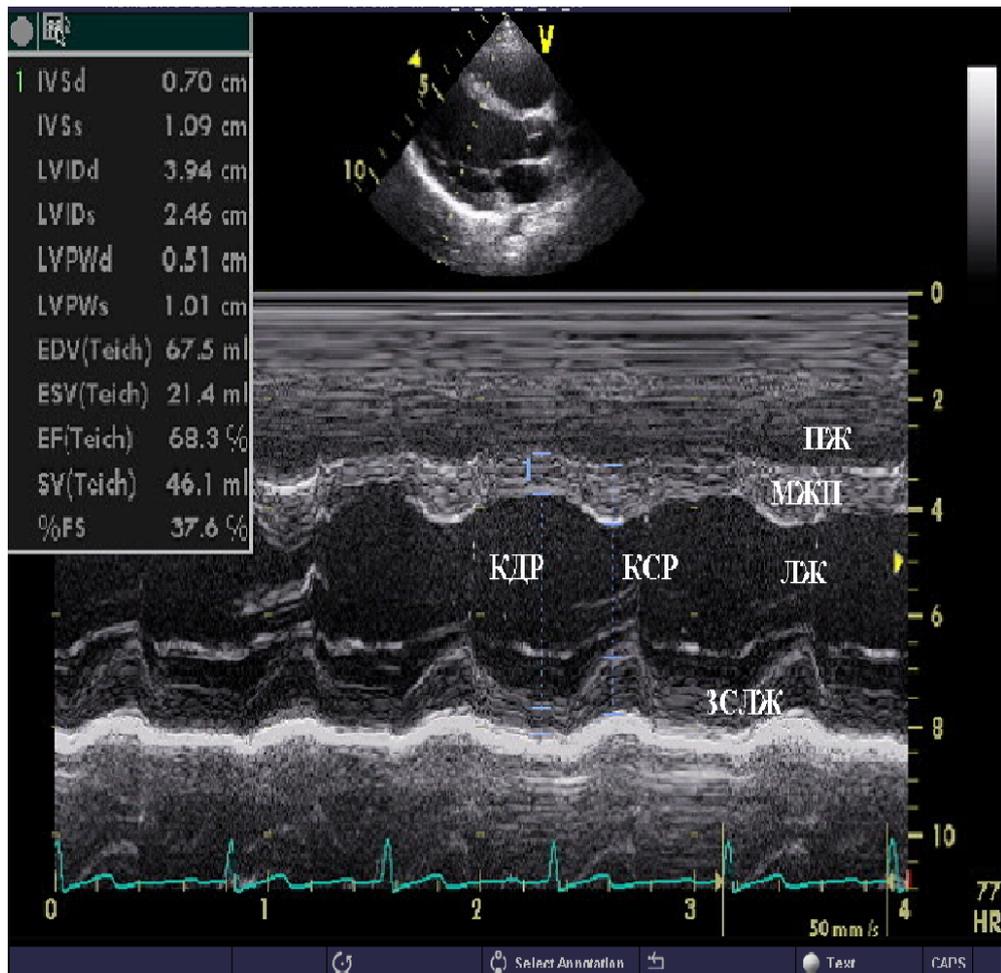


Рисунок 2.2 - Измерение ультразвуковых показателей ЛЖ

Состояние диастолической функции ЛЖ оценивали на основании изучения параметров митрального кровотока в импульсном доплеровском режиме (рис.2), при этом измеряли максимальную скорость раннего диастолического наполнения (Е), максимальную скорость (А) наполнения левого желудочка во время систолы левого предсердия и их отношение Е/А (МДП Е/А) (рисунок 2.3) [6]. Все измерения, расчеты, оценки камер сердца и магистральных сосудов производили согласно рекомендациям Европейской и Американской ассоциации эхокардиографии (2006г.)

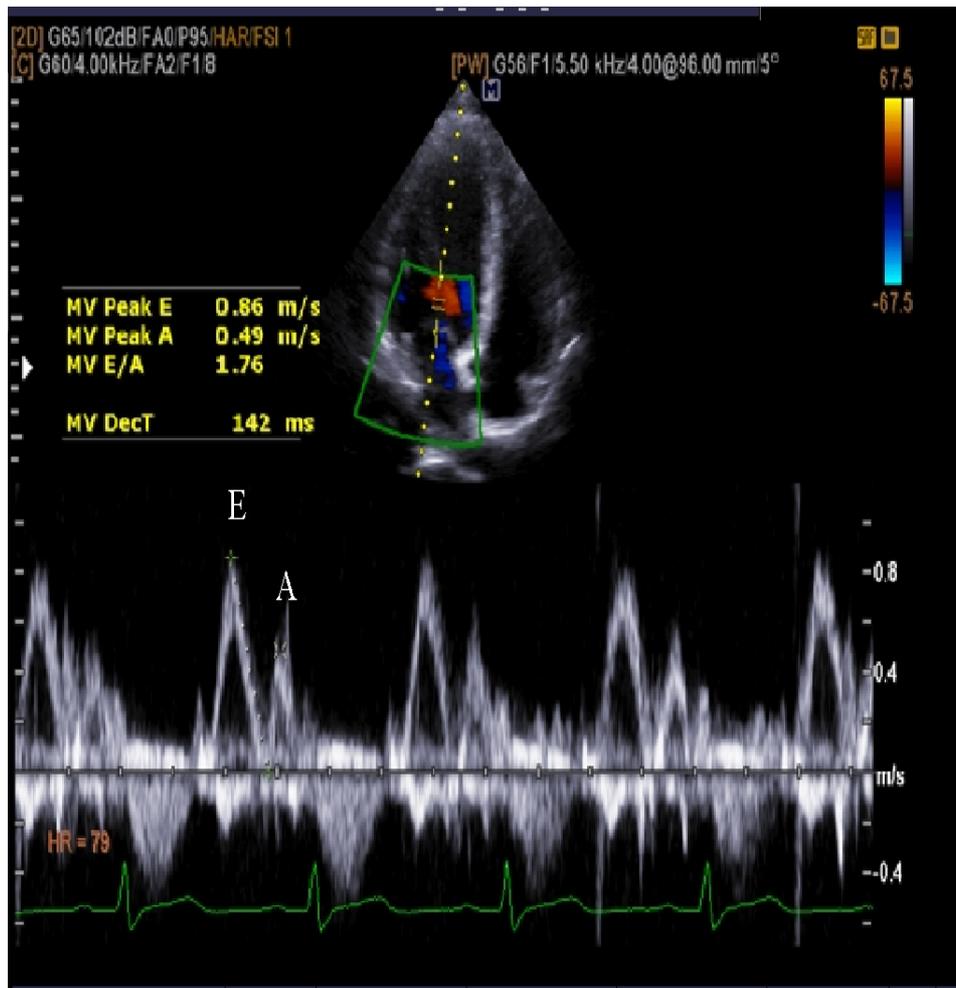


Рисунок 2.3 - Измерение основных показателей диастолической функции ЛЖ.

2.2.5. Ультразвуковое исследование брахиоцефальных сосудов

Исследование брахиоцефальных сосудов проводили согласно рекомендациям Американского общества эхокардиографии с помощью ультразвукового сканера «Aloka Prosound F37 (с каналом доплера) (Япония) линейным датчиком частотой 5-10 МГц. Оценивались в продольной и поперечной плоскостях общие, внутренние сонные артерии (ОСА, ВСА).

В В-режиме и режиме цветового доплеровского картирования получали информацию о форме, диаметре, правильности хода артерий. Изучали

атеросклеротические бляшки (АСБ). Критерием наличия АСБ по рекомендациям Американского общества эхокардиографии является локальное патологическое утолщение стенки сосуда при сужении просвета более 20%, мы определяли: локализацию АСБ; частоту одно- и многососудистых поражений сонных артерий; протяженность АСБ (локальная, пролонгированная); форму и состояние поверхности АСБ (ровная, неровная), ультразвуковую характеристику типов атеросклеротических бляшек в соответствии с классификацией Gray-Weale et al. и выделяли 4 типа:

- 1 тип - однородные гипоэхогенные;
- 2 тип - однородные гиперэхогенные;
- 3 тип - неоднородные с преобладанием гипоэхогенного компонента;
- 4 тип - неоднородные с преобладанием гиперэхогенного компонента.

В соответствии с данными литературы, потенциально эмбологенными (морфологически нестабильными) считаются неоднородные бляшки.

Оценку степени стенозов сонных артерий определяли ECST методом (European Carotid Surgery Method) — (рисунок 2.4) и были выделены 3 степени стеноза: <50%, 50-69% и выше 70%.

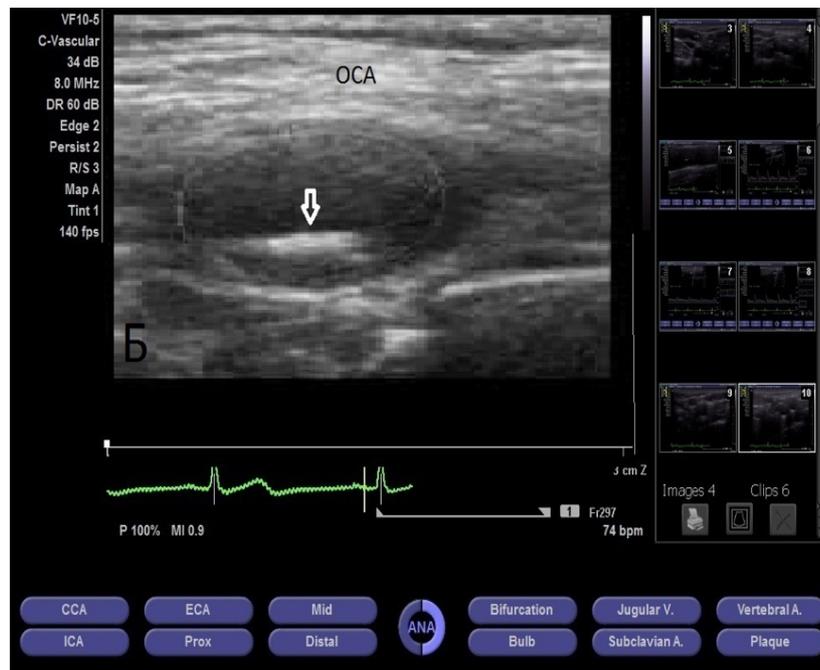


Рисунок 2.4 - Измерение степени стеноза ОСА по площади при поперечном сканировании.

Кроме этого, согласно рекомендациям Американского общества эхокардиографии, в В-режиме измеряли величину комплекса интима – медиа (КИМ) в области задней стенки общей сонной артерии на расстоянии 1,5 см проксимальнее ее бифуркации: от передней поверхности интимы до задней поверхности медики стенки ОСА, за норму принимали толщину КИМ менее 0,7мм (рисунок 2.5).

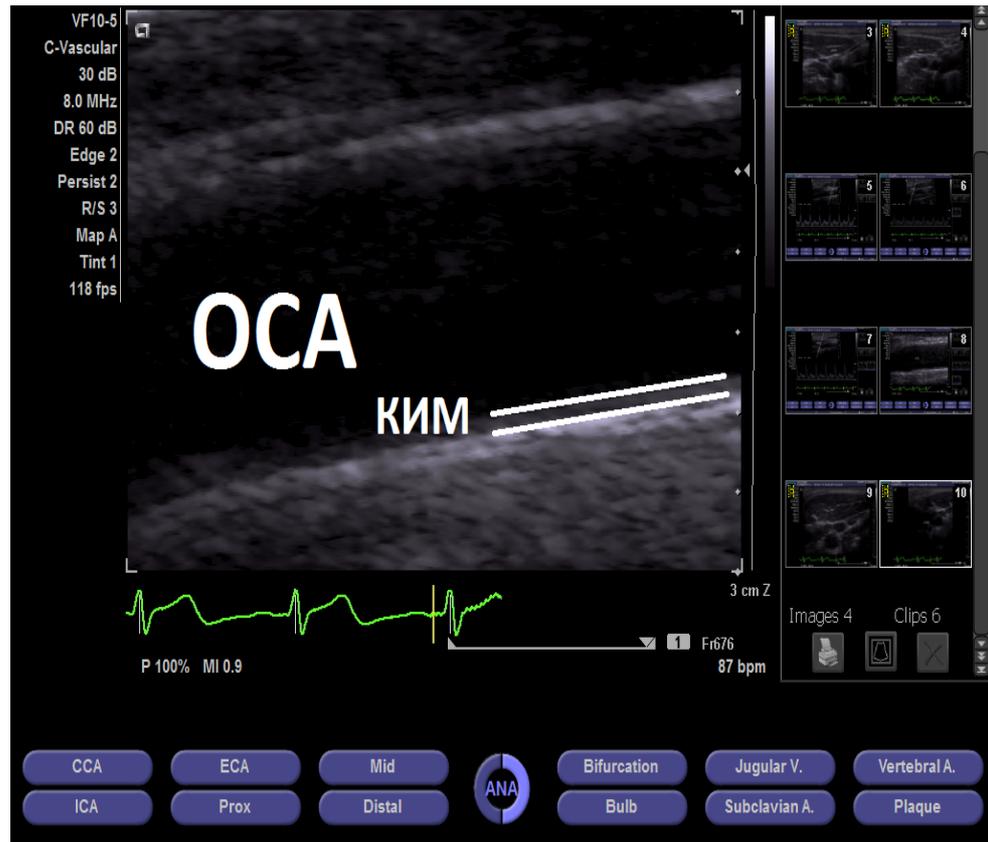


Рисунок 2.5 - Определение размера комплекса интима–медиа (КИМ) общей сонной артерии

В доплеровском режиме регистрацию скоростей кровотока в СА проводили на трех участках - престенотическом (общая сонная артерия на 3-4 см дистальнее бифуркации), на участке самого стеноза (устья ВСА) и на постстенотическом участке (проксимальном отделе ВСА).

2.2.6. Суточное мониторирование variability сердечного ритма

Исследование variability сердечного ритма (ВСР) проводилось на аппарате холтеровского мониторинга «Кардиосенс К» (ХАИ-МЕДИКА, Украина 2017г.) для суточного мониторирования ЭКГ с использованием статистического анализа временной области и спектрального анализа (24 часового мониторинга) [22] последовательности электрокардиографических интервалов R–R (рисунок 2.6)

Данный прибор предназначен для комплексного исследования функции ВНС в течение суток. Анализ ВСР является методом оценки состояния механизмов регуляции физиологических функций в организме человека, в частности общей активности регуляторных механизмов, нейрогуморальной регуляции сердца, соотношения между симпатическим и парасимпатическим отделами ВНС. Метод основан на измерении временных интервалов между R-зубцами электрокардиограммы (R-R-интервалы), построении рядов кардиоинтервалов (кардиоинтервалограммы) и последующего анализа полученных числовых рядов различными математическими методами. Динамический ряд кардиоинтервалов называют кардиоинтервалограммой или ритмограммой [34].

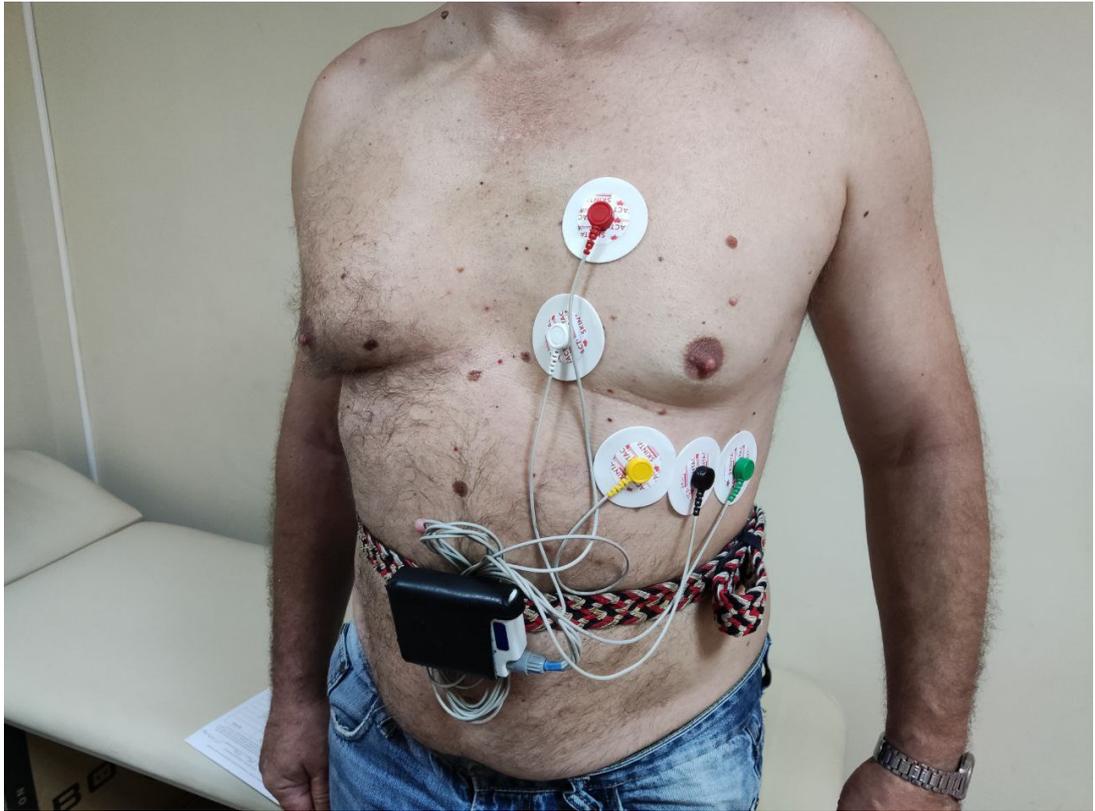


Рисунок 2.6 - Суточное мониторирование ЭКГ с исследованием суточной ВСР

Основные преимущества использования аппарата холтеровского мониторинга «Кардиосенс К»: исследование ВСР в покое и при физической активности, возможность изучения ВСР в течение суток, с детальной оценкой дневных и ночных параметров, с последующим сравнением полученных показателей, возможность проведения кардиоваскулярных тестов, неинвазивность и портативность прибора, автоматическое формирование протокола исследования [6, 34].

Аппарат холтеровского мониторинга «Кардиосенс К» [34] дает возможность оценить вегетативный статус больного на основании общепринятой методики: анализа ВСР сердца в покое в соответствии с Международным стандартом (1996г.); кросс - анализ ВСР сердца в дневное и ночное время, позволяющий оценить уровень регуляции в течение суток.

В комплект аппарата входит: носимый регистратор мониторной ЭКГ использующий 3-х каналный цифровой электрокардиограф с записью на съемную флэш - карту формата SD; 5-ти электродный кабель отведений;

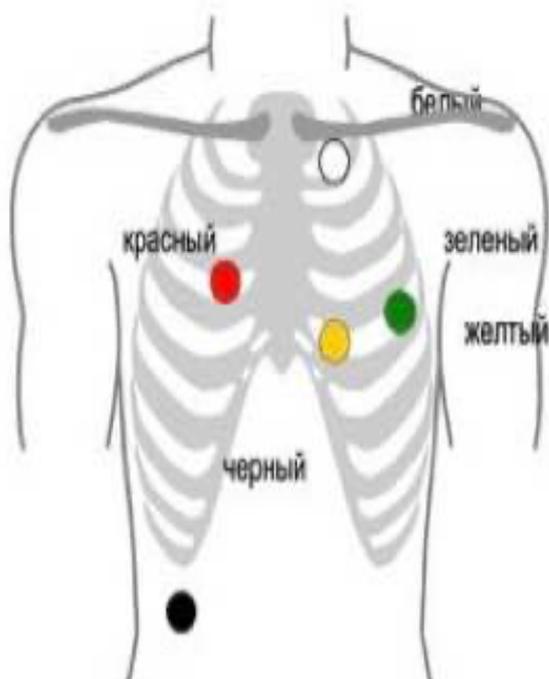
программное обеспечение с подключением носимого регистратора мониторируемой ЭКГ и анализа ВСР [34].

2.2.6.1. Методика проведения исследования анализа ВСР

За 24 часа до проводимого исследования отменялся прием лекарств, особенно таких, как бета-блокаторы, сердечные гликозиды, нитропрепараты пролонгированного действия, препараты калия, которые могут изменять ЧСС или форму PQRS- комплекса, а в последующем приводить к искажению результатов исследования. Пациентам рекомендовалось приблизить свой режим к тому, которого они придерживаются вне больницы. Подробно объяснялось как вести дневник мониторингового наблюдения, с отметкой бодрствования и сна, физической и эмоциональной активностей, ощущениями пациента. Производилась запись и анализ электрокардиосигнала в трех отведениях ЭКГ с использованием 5-ти электродного кабеля отведений, используя однополюсную систему из трех отведений с общим референтным электродом. Подключение электродов в регистраторе производили в соответствии с рекомендованной схемой производителя:

1 канал + - красный; 1 канал – - белый (референтный); 2 канал + - желтый; 2 канал – - белый (референтный); 3 канал + - зеленый; 3 канал – - белый (референтный); земля - - черный [34].

Наложения электродов 5-ти электродного кабеля приводили согласно рекомендованной схеме подключения производителем, как показано на рисунке 2.7.



Белый – под левой ключицей

Красный- четвертое межреберье справа от грудины

Зеленый – пятое межреберье по передне -подмышечной линии

Желтый- пятое межреберье слева от грудины

Черный – ребень подвздошной кости слева

Рисунок 2.7 - Схема наложения электродов при использовании 5-ти электродного кабеля

С целью получения корректных данных тщательно соблюдали правила подготовки кожи пациента и типа применяемых электродов. Процедура подготовки кожи и наложения электродов состояла в следующем: перед наложением электродов мужчинам сбривался волосяной покров в местах их установки, кожу протирали абразивной пастой, нанесённой на марлевый шарик, до появления лёгкой гиперемии; обрабатывали место наложения электрода 70% раствором этилового спирта, тем самым смыв остатки абразивной пасты и эпидермиса; просушивали кожу марлевым тампоном; подключали к кнопке электрода соответствующий провод отведения; снимали защитную оболочку с поверхности липкого кольца и наклеивали одноразовый электрод "плавающего" типа на кожу равномерно прижимая пальцами по окружности; дополнительно фиксировали электроды и провода полосками лейкопластыря, образуя предварительно петли из проводов, предохраняющих электроды от рывков.

Затем выполняли контрольные записи с целью проверки качества наложения электродов, качества регистрируемого электрокардиосигнала и

позиционных изменений ЭКГ, после чего приступали к записи суточной мониторной ЭКГ.

2.2.6.2. Методология анализа и сравнения характеристик суточной ВСП

Анализ суточной ВСП осуществлялся в записях продолжительностью 24 часа, которые были разделены на дневные (с 8:00 до 21:00) и ночные (с 23:00 до 6:00) периоды [34]. Артефакты и кратковременные аритмии были обнаружены визуально и удалены с помощью фильтров коррекции, предоставленных и включенных в программное обеспечение [22, 34].

Исследование ВСП было основано на измерении (временных) интервалов между R-зубцами (RR-интервалов, кардиоинтервалов) суточной ЭКГ и построении на их основе ритмограммы с последующим ее анализом различными математическими методами [22, 34]. Анализ динамического ряда интервалов R-R осуществлялся путем построения графиков основных параметров, гистограмм, ритмограмм, скатерограмм усредненных в течение дня и ночи (бодрствования и сна пациента) и формировал протокол исследования пациента. Рисунок 2.8.

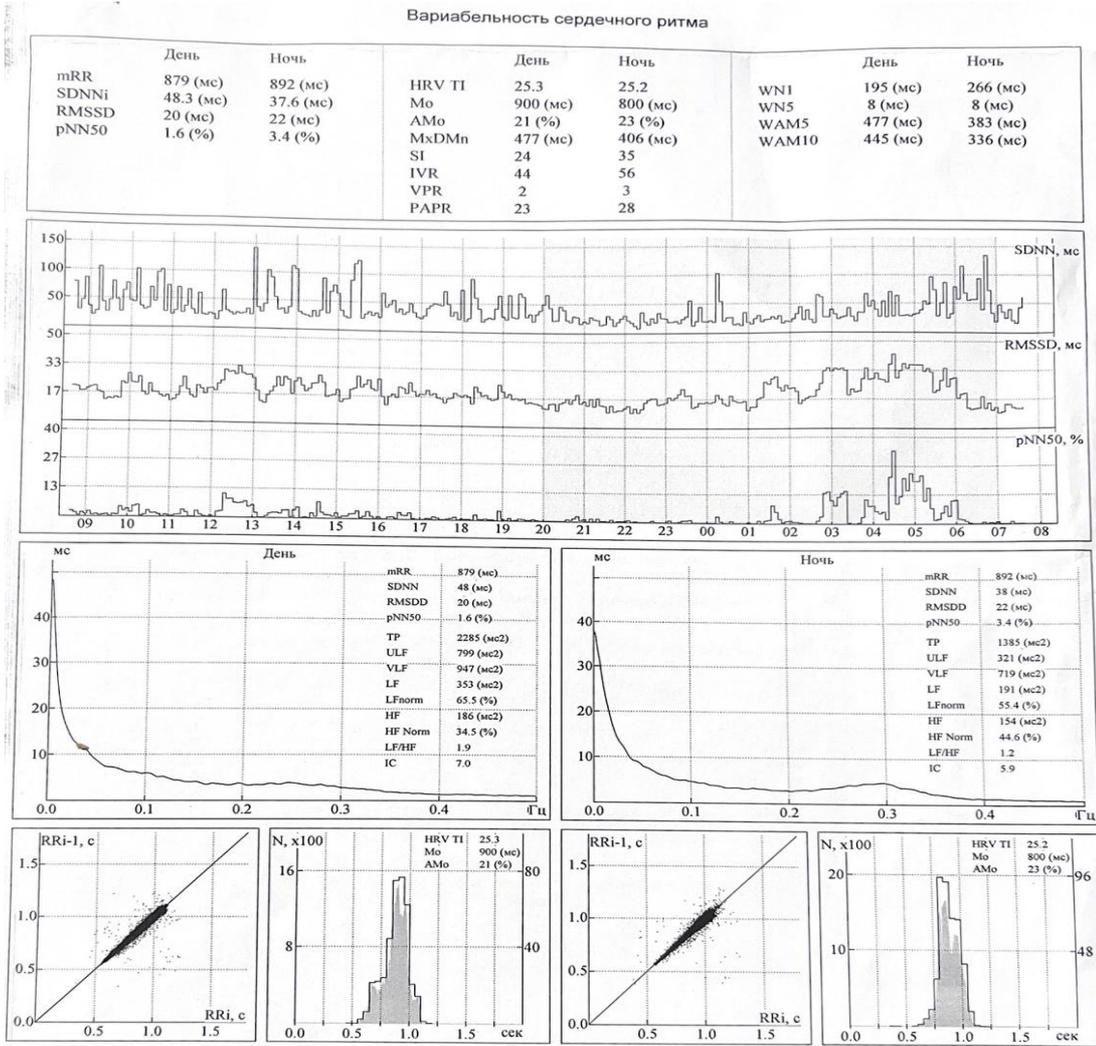


Рисунок 2.8 - Протокол исследования суточной ВСР у пациента с ХИМ I стадии

В верхней части протокола расположены таблицы с основными числовыми характеристиками суточной ВСР усредненных в течение дня и ночи (рисунок 2.8.1)

	День	Ночь		День	Ночь		День	Ночь
mRR	879 (мс)	892 (мс)	HRV TI	25.3	25.2	WN1	195 (мс)	266 (мс)
SDNNi	48.3 (мс)	37.6 (мс)	Mo	900 (мс)	800 (мс)	WN5	8 (мс)	8 (мс)
RMSSD	20 (мс)	22 (мс)	AMo	21 (%)	23 (%)	WAM5	477 (мс)	383 (мс)
pNN50	1.6 (%)	3.4 (%)	MxDMn	477 (мс)	406 (мс)	WAM10	445 (мс)	336 (мс)
			SI	24	35			
			IVR	44	56			
			VPR	2	3			
			PAPR	23	28			

Рисунок 2.8.1 - Верхний фрагмент протокола исследования суточной ВСР у пациента с ХИМ I стадии «Таблица с основными числовыми характеристиками суточной ВСР усредненных в течение дня и ночи»

В центральной части протокола исследования суточной ВСП отображены графики суточных трендов основных статистических характеристик суточной ВСП - SDNN, RMSSD и pNN50, отражающих общую активность регуляторных механизмов (рисунок 2.8.2).

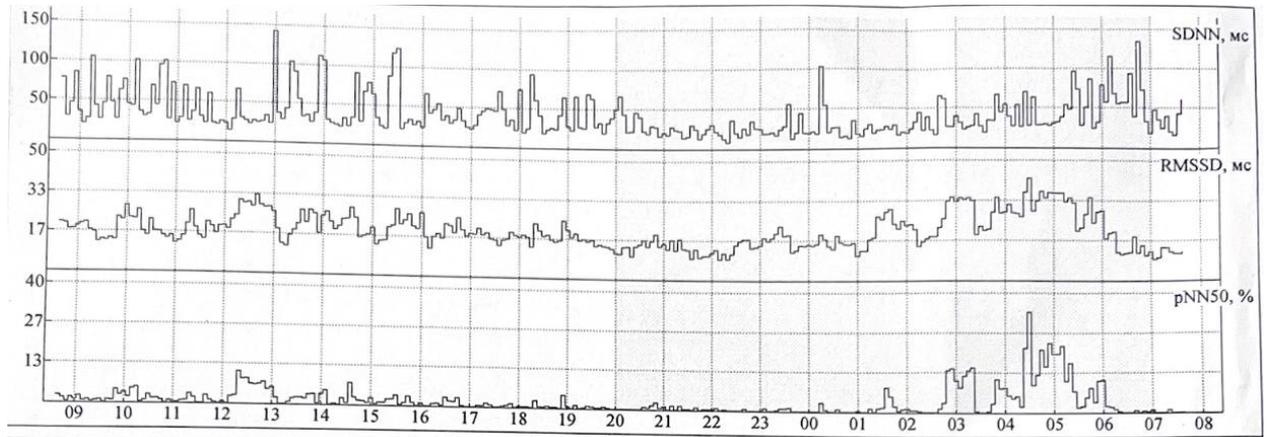


Рисунок 2.8.2 - Центральный фрагмент протокола исследования суточной ВСП у пациента с ХИМ I стадии «Графики суточных трендов основных статистических характеристик суточной ВСП»

Ниже графика суточных трендов основных статистических характеристик суточной ВСП расположены окна с графиками основных временных и спектральных характеристик суточной ВСП днем и ночью: mRR, SDNN, RMSDD, pNN50, TP, ULF, VLF, LF, HF, LF/HF (рис. 2.8.3)

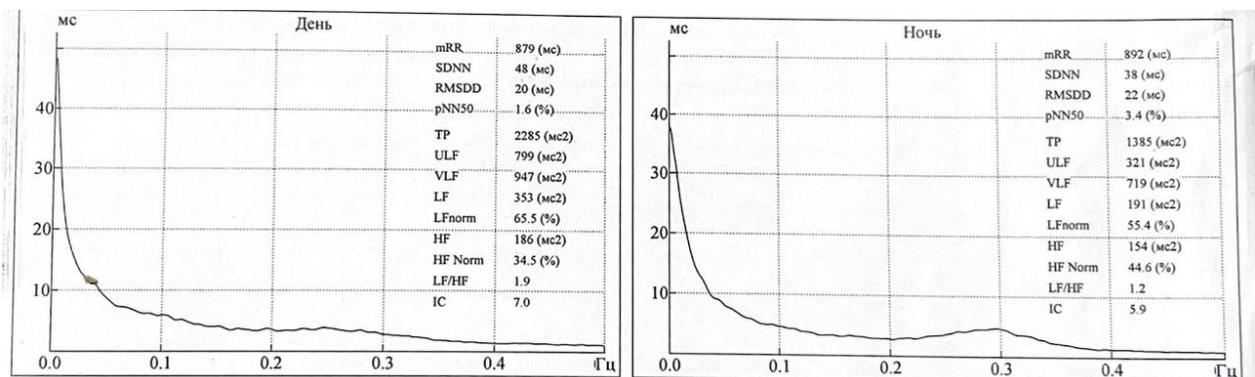


Рисунок 2.8.3 - Фрагмент протокола исследования суточной ВСП у пациента с ХИМ I стадии «Графики основных временных и спектральных характеристик суточной ВСП днем и ночью»

В нижней части протокола расположены скатерограммы R-R - интервалов и распределение вероятностей R-R-интервалов, а также их числовые характеристики. При построении скаттерграммы образуется облако точек, центр которого располагается на биссектрисе. Расстояние от центра до начала осей координат соответствует наиболее ожидаемой длительности сердечного цикла. Величина отклонения точки от биссектрисы влево показывает, насколько текущий сердечный цикл короче предыдущего, вправо от биссектрисы – насколько он длиннее предыдущего (рис 8.4).

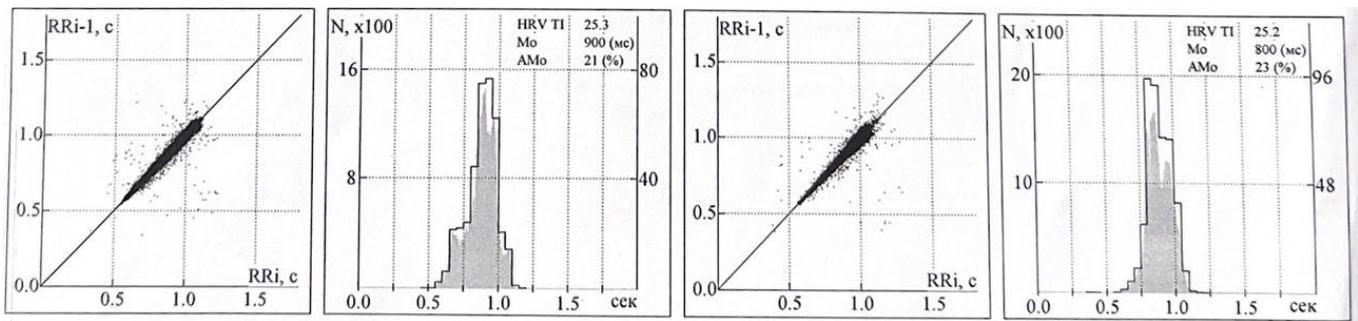


Рисунок 2.8.4 - Нижний фрагмент протокола исследования суточной ВСП у пациента с ХИМ I стадии «Скатерограмма R-R - интервалов и распределение вероятностей R-R-интервалов»

Для оценки показателей суточной ВСП нами использовались методы временной и частотной областей. Определяли следующие показатели суточного временного анализа (день и ночь): среднюю длину интервала RR (mRR , мс), стандартное отклонение средней длины R-R интервала ($SDRR$, мс), квадратный корень среднеквадратических отклонений последовательных R-R интервалов ($RMSSD$, мс), число последовательных пар RR – интервалов, отличающихся более чем на 50 мс, деленное на общее число всех RR-интервалов ($pNN50$, %). При выполнении спектрального анализа изучали: общую мощность спектра ритма сердца (TP , $мс^2$); мощность сверхнизкой частоты (ULF , $мс^2$) и мощность очень низкой частоты (VLF , $мс^2$) в диапазоне 0,00–0,04 Гц – отражающие влияние нейрогуморальной регуляции; мощность низкой частоты (LF , $мс^2$) в диапазоне 0,04–0,15 Гц, которая является маркером симпатической регуляции; мощность

высокой частоты (HF, мс²) в диапазоне 0,15– 0,4 Гц – как маркер парасимпатической регуляции и соотношение LF/HF, как мера симпатовагусного баланса [30, 34].

2.3. Статистический анализ полученных результатов

Статистический анализ полученных результатов оценивали при помощи программы STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., 10) и Excel. Применяли базовые методы математической статистики: описательная статистика, парные сравнения. Проводили проверку выборки на соответствие нормальному распределению с помощью критерия Шапиро- Уилки. Результаты измерений представлены в виде «среднее значение ± стандартное отклонение» ($M \pm \Sigma^0$). Статистическая обработка данных выполнена с использованием непараметрических статистических данных. Статистически значимым считалось значение $p < 0,05$. Корреляционный анализ проводился с использованием коэффициента корреляции Пирсона, оценки достоверности различий между группами и внутри групп использовали непараметрический ранговый многофакторный дисперсионный анализ Краскеля - Уоллиса. Различия считали достоверно значимыми при $p < 0,05$ [31]. Определяли среднеквадратические отклонения, t- критерий Стьюдента и определяли коэффициент корреляции между показателями.

Для построения математической модели производили расчет показателей с помощью многофакторного дискриминантного анализа (МДА). Проверка точности распределения пациентов по группам, установку диагноза с помощью МДА (чувствительность решающих правил) проводили с помощью линейных классификационных функций. Оценка достоверности распределения пациентов на 3 группы и информативность признаков оценивалась по F-критерию Фишера (критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p = 0,05$) [27, 31].

ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ ХИМ У ИССЛЕДУЕМЫХ ПАЦИЕНТОВ

3.1. Характеристика пациентов с ХИМ в исследуемых группах

В исследовании участвовало 126 пациентов в возрасте от 60 до 75 лет, которые находились на лечении в неврологическом отделении ГБ№7 г. Макеевки с диагнозом хроническая ишемия мозга I и II стадий. Распределение пациентов в зависимости от гендерного различия и среднего возраста в исследуемых группах представлено в таблицах 3.1 и 3.2.

Таблица 3.1. - **Распределение пациентов в группах в зависимости от гендерного различия**

Группы исследуемых	Мужчины		Женщины		Всего	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Gr 1 (ХИМ I стадии)	32	48,5	34	51,5	66	52,4
Gr 2 (ХИМ II стадии)	29	48,3	31	51,7	60	47,6
Итого:	61	48,4	65	51,6	126	100

Таблица 3.2. - Средний возраст в исследуемых группах в зависимости от гендерного профиля пациентов и стадии ХИМ (M± Σ)

Пол	Gr 1 (ХИМ I стадии)	Gr 2 (ХИМ II стадии)
Мужчины	64,6±1,2	70,5±2,3
Женщины	64,8±2,8	70,6±2,0

Gr 1 составляли 66 пациентов ХИМ I стадии, из них 32 (48,5%) мужчины, средней возраст которых был 64,6±1,2 и 34 (51,5%) женщины, средней возраст которых составил 64,8±2,8 лет. В Gr 2 вошло 60 пациентов ХИМ II стадии, из них 29 (48,5%) мужчин, средней возраст составил 70,5±2,3 и 31 (51,7%) женщина, средней возраст составил 70,6±2,0 лет. При сопоставлении параметров пол и возраст между группами выявлено, что гендерные и возрастные различия между исследуемыми пациентами статистически значимо не различались ($p > 0,05$), однако отмечается тенденция, что по мере увеличения возраста пациентов нарастают клинические проявления ХИМ.

У всех исследуемых пациентов выявлены различные сопутствующие заболевания. Чаще других в Gr1 встречались: гипертоническая болезнь (96,9%), церебральный атеросклероз со стенозом сосудов брахиоцефального ствола (96,9%), ангиопатия сетчатки глаз (89,4%), дислипидемия (84,8%), ишемическая болезнь сердца (59,1%), деформирующий спондилез и спондилоартроз (98,5%). В Gr2 у всех пациентов диагностирована гипертоническая болезнь (100%), церебральный атеросклероз со стенозом сосудов брахиоцефального ствола (100%) и деформирующий спондилез, спондилоартроз (100%), также чаще других встречались ангиопатия сетчатки глаз (96,7%), хроническая сердечная недостаточность (81,6%) и дислипидемия (83,3%). Следует отметить, что в подавляющем большинстве случаев у одного пациента имелось от 3 до 6 сопутствующих заболеваний данные представлены в таблице 3.3.

Таблица 3.3. - Частота встречаемости сопутствующих заболеваний в исследуемых группах у пациентов ХИМ

Нозология	Gr 1 (ХИМ I стадии)		Gr 2 (ХИМ II стадии)	
	Абс.	%	Абс.	%
Ангиопатия сетчатки глаз	59	89,4	58	96,7
Деформирующий спондилез, спондилоартроз	65	98,5	60	100
Дислипидемия	56	84,8	50	83,3
Гипертоническая болезнь	64	96,9	60	100
Ишемическая болезнь сердца	39	59,1	51	85
Мочекаменная болезнь	14	21,2	10	16,7
Облитерирующий атеросклероз нижних конечностей	12	18,1	17	28,3
Ожирение I-II степени	38	57,6	39	65
Сахарный диабет I, II типа или нарушение толерантности к глюкозе	21	31,8	25	41,7
Хронический гастродуоденит, хронический панкреатит	34	51,5	23	38,3
Хроническая обструктивная болезнь легких, хронический бронхит, пневмосклероз	11	16,7	20	33,3
Хронический пиелонефрит	18	27,3	22	36,7
Хронический простатит, аденома предстательной железы	20	30,3	23	38,3
Хроническая сердечная недостаточность I, IIА и IIБ стадий	28	42,4	49	81,6
Церебральный атеросклероз со стенозом сосудов брахиоцефального ствола	64	96,9	60	100

3.2. Особенности течения ХИМ у исследуемых пациентов

Все пациенты активно предъявляли жалобы различного характера, которые беспокоили их более 6 месяцев и имели стойкий, прогрессирующий характер. Пациенты Gr1 наиболее часто предъявляли жалобы на: нестабильность АД (95,6%), головную боль (93,9%), головокружение (95,5%), неустойчивость или шаткость при ходьбе (90,9%), шум в ушах (86,4%), ухудшение работоспособности (81,8%), снижение концентрации и внимания (78,9%), общую слабость (78,9%), ухудшение памяти (77,3%), боли в позвоночнике различной локализации (66,6%), снижение фона настроения (60,6%), чувство тревоги и повышенной раздраженности (56%). Все пациенты ХИМ I стадии предъявляли жалобы характерные для вегетативных нарушений: «замирания» или остановки сердца, неприятные ощущения в области сердца; онемение пальцев рук, нестабильность АД. В Gr 2 чаще других встречались жалобы на: головную боль (98,3%), головокружение (98,3%), нестабильность АД (98,3%), шум в ушах (95%), шаткость при ходьбе (95%), снижение концентрации и внимания (98,3%), ухудшение памяти (98,3%) и работоспособности (95%), сниженный фон настроения (65%), повышенную раздражительность и тревожность (55%). Так же, как и в Gr1 все пациенты (100%) предъявляли жалобы характерные для вегетативных нарушений различной степени выраженности. Результаты представлены в таблице 3.4.

Таблица 3.4. - Частота жалоб пациентов хронической ишемией мозга в исследуемых группах (Абс., %)

Жалобы пациентов	Gr 1 (ХИМ I стадии)		Gr 2 (ХИМ II стадии)	
	Абс.	%	Абс.	%
Головная боль	62	93,9	59	98,3
Шум/звон в ушах	57	86,4	57	95

продолжение таблицы 3.4.				
Головокружение не системного характера	63	95,5	59	98,3
Неустойчивость / шаткость при ходьбе	60	90,9	57	95
Дрожь в руках	6	9	7	11,7
Снижение концентрации и внимания	52	78,9	59	98,3
Ухудшение памяти	51	77,3	59	98,3
Ухудшение работоспособности	54	81,8	57	95
Сниженный фон настроения	40	60,6	39	65
Тревога/раздражительность	37	56	33	55
Нарушение сна	29	43,9	28	46,7
Вегетативные нарушения: ощущение «замирания»/остановки сердца; неприятные ощущения в области сердца; онемение пальцев рук	66	100	60	100
Снижение зрения	32	48,5	34	56,7
Общая слабость	52	78,9	53	88,3
Нестабильность АД	63	95,6	59	98,3
Боль в позвоночнике различной локализации	44	66,6	41	68,3

Исследуя неврологический статус пациентов в Gr1 выявлены основные неврологические синдромы: вестибулярные нарушения у 46 (69,7%) пациентов, глазодвигательные нарушения у 38 (57,6%), нарушения в двигательной сфере, в виде повышения сухожильных рефлексов с верхних и нижних конечностей у 34 (51,5%) человек, симптомы орального автоматизма (18,2%), реже других встречался бульбарный синдром (4,5%). У всех 100% пациентов данной группы

были выявлены когнитивные нарушения легкой степени выраженности, а у большей половины отмечался астенический синдром у 45 (68,1%) и тревожно - депрессивные расстройства у 25 (45%) пациентов.

В Gr2 ведущими неврологическими синдромами были: глазодвигательные нарушения у 48 (80%), симптомы орального автоматизма у 47 (78,3%) пациентов, двигательные нарушения (в виде оживления/повышения рефлексов, «+») патологических кистевых и стопных знаков, клонусов стоп у 39 (65%) человек, атактический синдром у 43 (71,6%) пациентов. У всех (100%) пациентов выявлено умеренное снижение когнитивной деятельности, у большей половины депрессивно - тревожные расстройства у 34 (55%) различной степени выраженности и астенический синдром у 25 (45%) пациентов.

Таблица 3.5. - Основные неврологические синдромы у пациентов ХИМ в исследуемых группах (Абс., %)

Синдромы	Gr 1 (ХИМ I стадии)		Gr 2 (ХИМ II стадии)	
	Абс.	%	Абс.	%
Глазодвигательные нарушения	38	57,6	48	80
Нистагм глазных яблок	12	18,2	30	50
Бульбарные нарушения	3	4,5	12	20
Псевдобульбарные нарушения	9	13,6	16	26,7
Симптомы орального автоматизма	12	18,2	47	78,3
Двигательные нарушения	34	51,5	39	65,0
Чувствительные нарушения	13	19,7	24	40
Атактический синдром	46	69,7	43	71,6
Тремор	-	-	5	8,3
Астенический синдром	45	68,1	27	45,0
Тревожно - депрессивное расстройство	28	45%	34	55,0

В неврологическом статусе исследуемых пациентов в двух группах выявлялись от двух до пяти неврологических синдромов. Следует отметить, что в Gr1 преобладали субъективные симптомы (головная боль, головокружение, шум в голове, неустойчивость при ходьбе, повышенная утомляемость, снижение внимания и памяти) над объективно выявленными синдромами при осмотре, тогда как в Gr 2 были выявлены четкие клинические синдромы, снижающие профессиональную и социальную адаптацию пациентов. Таким образом, по мере прогрессирования заболевания нарастало количество жалоб, и увеличивалась клиническая выраженность неврологических синдромов.

3.3. Особенности нейрокогнитивного профиля пациентов ХИМ в исследуемых группах

Снижение когнитивных функций является основным клиническим проявлением хронической ишемии мозга, и выявляются уже в I стадии заболевания. У всех исследуемых пациентов выявлены когнитивные нарушения различной степени выраженности. По результатам тестирования с помощью MMSE у всех пациентов Gr1 выявлены когнитивные нарушения: легкой степени у 60 (91%) пациентов, умеренной у 6 (9%), средний балл составил $27,1 \pm 1,03$. В Gr2 у 100% исследуемых выявлены умеренные когнитивные нарушения, средний балл составил $25,2 \pm 1,3$. По данным шкалы MoCA у пациентов ХИМ I стадии чаще выявлены легкие когнитивные нарушения у 61 (92%) пациента, реже умеренные у 5 (8%) человек, средний балл составил $24,1 \pm 0,9$, а у 59 (98%) пациентов ХИМ II стадии умеренные когнитивные нарушения, средний балл составил $21,6 \pm 1,16$.

Анализируя результаты теста «рисование часов» установлено, что большая половина (67%) исследуемых пациентов Gr 1 справились с заданием и средний балл составил $9,4 \pm 0,6$, тогда как в Gr2 меньшая половина (45%) больных смогла

набрать достаточное количество баллов и средний балл составил $8,7 \pm 1,3$, данные представлены в таблице 3.6.

Таблица 3.6. - Сравнительная характеристика результатов когнитивных шкал (в баллах) в зависимости от стадии ХИМ ($M \pm \Sigma$)

Тест	Gr1 (ХИМ I стадии) N= 66	Gr2 (ХИМ II стадии) N= 60
MMSE	$27,1 \pm 1,03$	$25,2 \pm 1,3$
MoCA	$24,1 \pm 0,9$	$21,6 \pm 1,16$
Рисование часов	$9,4 \pm 0,6$	$8,7 \pm 1,3$
Батарея тестов для оценки лобной дисфункции	$15,04 \pm 0,8$	$13,6 \pm 0,9$

Чаще других встречались заметные ошибки в расположении стрелок часов (неправильно указывали время), на рисунках 3.1. и 3.2 представлены несколько тестов «рисования часов» пациентов с ХИМ II стадии.

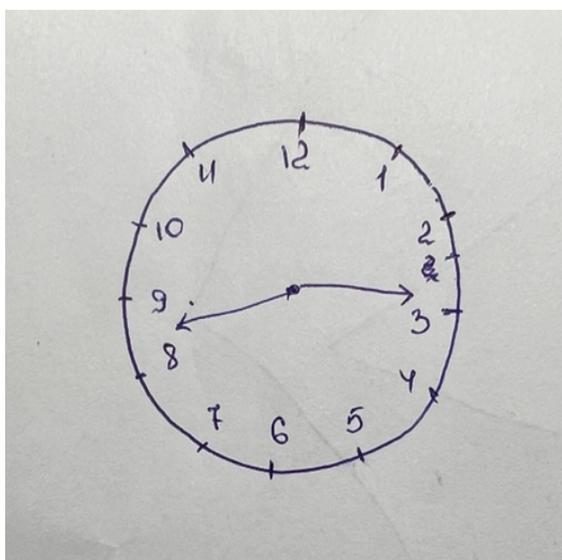


Рисунок 3.1 -Тест рисования часов пациента 65 лет ХИМ II стадии (8 баллов)

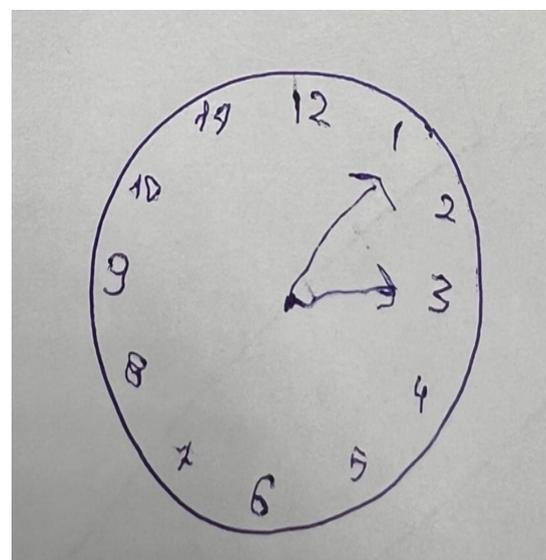


Рисунок 3.2 - Тест рисования часов пациентки 63 лет ХИМ II стадии (7 баллов)

Всем пациентам проведена «Батарейка тестов для оценки лобной дисфункции», установлено, что у всех пациентов ХИМ I стадии выявлены легкие когнитивные нарушения, средний балл составил $15,04 \pm 0,8$, тогда как у пациентов ХИМ II стадии средний балл составил $13,6 \pm 0,9$, что свидетельствует об умеренной лобной дисфункции и отсутствии деменции. Пациентов с результатами ниже 12 баллов в нашем исследовании не выявлено, данные представлены в таблице 3.6. Следует отметить, что при выполнении нейрокогнитивных тестов в исследуемых группах пациентами ХИМ I стадии затрачивалось меньше времени, чем пациентом ХИМ II стадии. У пациентов Gr2 отмечались трудности в выполнении заданий на скорость и внимание, а также запоминание и воспроизведение информации.

Таким образом, с помощью нейрокогнитивного тестирования у всех исследуемых пациентов выявлены когнитивные нарушения: легкой степени у пациентов ХИМ I стадии, умеренной - у пациентов ХИМ II стадии. Согласно полученным данным установлено, что по мере прогрессирования ХИМ нарастает выраженность когнитивных нарушений.

Дизрегулирующими факторами вегетативных нарушений у пациентов ХИМ являются тревожно - депрессивные состояния. Для выявления психоэмоциональных нарушений всем пациентам было проведено тестирование, с использованием шкалы Цунга для самооценки депрессии и госпитальной шкалы тревоги и депрессии HADS. Выявлено 62 (49%) пациента ХИМ с депрессивными расстройствами различной степени выраженности (из них 28 (45%) пациентов ХИМ I стадии, 34 (55%) – ХИМ II стадии). По результатам проведения теста по шкале Цунга в Gr 1 у 26 (39%) пациентов выявлены депрессивные нарушения, из них легкие депрессивные расстройства встречались у 22 (33%) пациентов, средний балл составил $58,4 \pm 1,5$, у 4 (6%) - умеренные, средний балл составил $67,1 \pm 2,1$.

В Gr2 у 33 (55%) пациентов выявлены депрессивные нарушения, из них легкие депрессивные нарушения у 21 (35%) пациента, средний показатель составил $55,2 \pm 1,3$, умеренные у 12 (20%), средний показатель составил $64,1 \pm 2,1$.

Тяжелых депрессивных расстройств по данным шкалы Цунга не выявлено ни у одного пациента, данные представлены на рисунке 3.2.

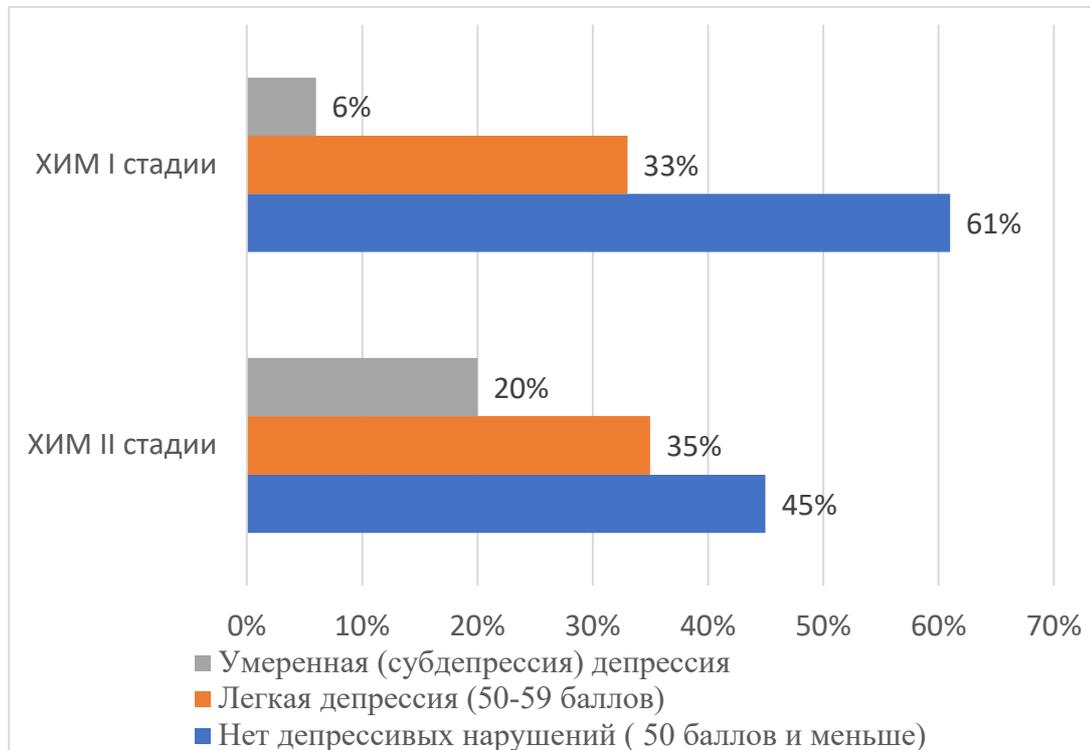


Рисунок 3.3 - Частота депрессивных расстройств у пациентов ХИМ по данным шкалы Цунга

Для выявления и оценки тяжести тревоги и депрессии использовали госпитальную шкалу тревоги и депрессии HADS. Проанализировав полученные результаты нами установлено, что у 30 (45%) пациентов ХИМ I стадии чаще отмечались тревожные расстройства, реже депрессивные 28 (42%). Следует отметить, что среди выявленных тревожных состояний в 26 (39%) случаях диагностирована субклинически выраженная тревога и только у 4 (6%) пациентов – клинически выраженная тревога. В Gr 2 выявлены тревожные расстройства у 31 (52%) пациента из них: субклинически выраженная тревога у 20 (33%), клинически выраженная тревога - у 11 (18%) пациентов. Депрессивные расстройства у пациентов ХИМ II стадии диагностированы у 34 (57%) человек из них: субклинически выраженная депрессия у 24 (40%), клинически выраженная депрессия у 10 (17%). Результаты представлены в таблице 3.7.

Таблица 3.7. - Частота тревожных и депрессивных расстройств у пациентов ХИМ по данным госпитальной шкалы оценки тревоги и депрессии (HADS)

Степень выраженности расстройства	ХИМ I стадии				ХИМ II стадии			
	Тревога		Депрессия		Тревога		Депрессия	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
нет	36	55	38	58	29	48	26	43
субклинически выраженная	26	39	25	38	20	33	24	40
клинически выраженная	4	6	3	4	11	18	10	17

С целью диагностирования астенических проявлений у пациентов ХИМ использовали «Субъективную шкалу оценки астении MFI-20». В Gr1 выявлен астенический синдром у 45 (68,1%) пациентов, тогда как в Gr2 – у 27 (45%) человек. При анализе данных полученных с помощью подсчёта баллов по субшкалам установлено, что у пациентов ХИМ I стадии чаще встречалась общая астения (59%), пониженная активность (57,5%), реже - физическая астения (22,7%), тогда как у пациентов ХИМ II стадии чаще других отмечалась физическая астения (36,6) и снижение мотивации (33,3%). Данные представлены в таблице 3.8.

Таблица 3.8. - Частота встречаемости астенических нарушений у пациентов ХИМ по данным субъективной шкалы оценки астении (MFI-20)

Наличие/отсутствие астенического синдрома	Gr1 (ХИМ I стадии)		Gr 2 (ХИМ II стадии)	
	Абс.	%	Абс.	%
Нет астенического синдрома	21	31,9	33	54,5
Есть астенический синдром	45	68,1	27	45,5
Субшкалы:				
Общая астения	39	59	19	31,6
Пониженная активность	38	57,5	17	28,3
Снижение мотивации	17	25,7	20	33,3
Физическая астения	15	22,7	22	36,6
Психическая астения	28	42,4	10	16,6

Выявлено, что при прогрессировании заболевания, отмечается нарастание тревожных и депрессивных расстройств, что подтверждает высокую сопряженность между заболеваниями цереброкардиального генеза и психоэмоциональными расстройствами.

3.4. Характеристика нейровизуализационного (МРТ головного мозга) обследования пациентов ХИМ

На сегодняшний день, наиболее информативным методом нейрорадиологической верификации ХИМ является МРТ головного мозга. С помощью этого метода можно подробно изучить морфологические структуры

головного мозга и достоверно оценить выявленные очаговые и диффузные изменения. По данным МРТ исследования у пациентов Gr1 и Gr2 выявлены различные структурные изменения вещества головного мозга, характерные для ХИМ: локальные или диффузные, единичные и множественные изменения (очаги) перивентрикулярного и субкортикального белого вещества полушарий мозга, зоны перивентрикулярного лейкоариоза, атрофия коры полушарий мозга и гиппокампа, ассиметричное расширение желудочковой системы головного мозга и субарахноидальных ликворных пространств.

Проанализировав данные МРТ исследований в изучаемых группах у всех пациентов выявлены единичные и множественные округлой формы мелкие (диаметром до 2-10 мм) участки патологической интенсивности с нечеткими контурами в проекции перивентрикулярного и субкортикального белого вещества в зоне лобных, теменных и затылочных долей больших полушарий мозга. Установлено, что по локализации в Gr1 чаще встречались очаги расположенные субкортикально у 51 (77%) пациента, в области базальных ядер у 43 (65%), реже перивентрикулярно - 14 (23%) человек. По количеству очагов выявлены: единичные до 5 очагов у 42 (64%) пациентов, от 5 до 10 очагов у 20 (30%), более 10 очагов у 4 (6%) человек. По размеру: у 47 (71%) диагностированы мелкие очаги (диаметром до 5 мм), у 19 (29%) – крупные очаги (диаметром 5-10 мм). В Gr2 очаги расположенные субкортикально выявлены у 34 (52%) пациентов, перивентрикулярно – у 29 (48%), чаще других встречались очаги в области базальных ядер - у 44 (73%) человек. Единичные (до 5) очагов обнаружены у 3(5%) исследуемых, от 5 до 10 очагов у 38 (63%), более 10 очагов - у 9 (15%) пациентов. По размеру: у 28 (47%) диагностированы мелкие очаги (диаметром до 5 мм), у 32 (53%) – крупные очаги (диаметром 5-10 мм). Данные представлены в таблице 3.9.

Таблица 3.9. - Характеристика патологических очагов по данным МРТ головного мозга у пациентов ХИМ (Абс., %)

Характеристика очагов	Gr1 (ХИМ I стадии)		Gr2 (ХИМ II стадии)	
	Абс.	%	Абс.	%
Локализация				
Субкортикально	51	77	34	52
Перивентрикулярно	14	23	29	48
В области базальных ядер	23	15	44	73
Количество очагов				
5	42	64	3	5
5 -10	20	30	38	63
>10	4	6	9	15
Размеры очагов				
Мелкие (<5 мм в диаметре)	47	71	28	47
Крупные (5-10 мм в диаметре)	19	29	32	53

В ходе нейровизуализации нами произведен анализ наличия и распределения зон лейкоареоза у обследованных больных. Так, у 41 (62%) пациента ХИМ I стадии выявлены зоны лейкоареоза различной локализации, однако чаще встречалась передняя локализации (56%). У всех (100%) пациентов ХИМ II стадии выявлены зоны лейкоареоза, с преимущественно задней – у 28 (46%), передней – у 22 (37%) локализаций. Данные представлены в таблице 3.10

Таблица 3.10. - Локализация зон лейкоареоза по данным МРТ головного мозга у пациентов ХИМ

Локализация лейкоареоза	Gr1 (ХИМ I стадии)		Gr2 (ХИМ II стадии)	
	Абс.	%	Абс.	%
Передний лейкоареоз	23	35	22	37
Боковой лейкоареоза	12	18	10	17
Задний лейкоареоза	6	9	28	46
Не выявлено лейкоареоза	25	38	0	0

Расширение субарахноидальных пространств, боковых и третьих желудочков головного мозга является маркером церебральной атрофии. Нами установлено, что у половины 33 (50%) пациентов Gr1 отмечалось умеренное расширение субарахноидальных пространств и только у 5 (8%) человек имело место выраженное расширение субарахноидальных пространств. Расширение боковых и третьих желудочков умеренной степени выявлено у 20 (30%) и 15 (23%) исследуемых соответственно. В Gr2 у 11 (18%) пациентов отмечалось умеренное расширение субарахноидальных пространств, тогда как у 32 (53%) - выраженное. Умеренное расширение боковых желудочков выявлено у 15 (25%) пациентов, выраженное у 23 (38%). Расширение третьих желудочков умеренной степени у 13 (22%), выраженной степени у 8 (13%) человек.

Согласно полученным результатам установлено, что по мере нарастания стадии заболевания ХИМ отмечается нарастание церебральной атрофии, в виде увеличения расширения субарахноидальных пространств и желудочковой системы мозга, выраженности зон лейкоареоза и увеличения очаговых изменений вещества мозга различной локализации.

3.5. Характеристика ультразвуковых исследований сосудов брахиоцефального ствола у пациентов ХИМ

По данным УЗИ сосудов брахиоцефального ствола у всех пациентов выявлены атеросклеротические изменения. По локализации чаще встречалось поражение атеросклеротическими бляшками (АСБ) общей и внутренней сонных артерии. Исследование просвета общей сонной артерии (ОСА) в Gr 1 выявило, что АСБ перекрывающие просвет <50% диагностированы у 60 (91%) пациентов, стеноз ОСА на 50-69% у 6 (9%) исследуемых. В Gr 2 исследование ОСА выявило у 40 (67%) пациентов АСБ < 50%; у 12 (20%) пациентов АСБ стенозирующие просвет на 50 - 69% и у 8 (13%) АСБ окклюзирующие просвет выше 70%. Во ВСА обнаружены АСБ < 50% у 44 (67%) пациентов Gr 1 и у 32 (53%) пациентов Gr 2; АСБ стенозирующие просвет ВСА на 50 - 69% у 12 (18%) пациентов Gr 1 и у 14 (23%) Gr 2, данные представлены на рисунке 3.3.

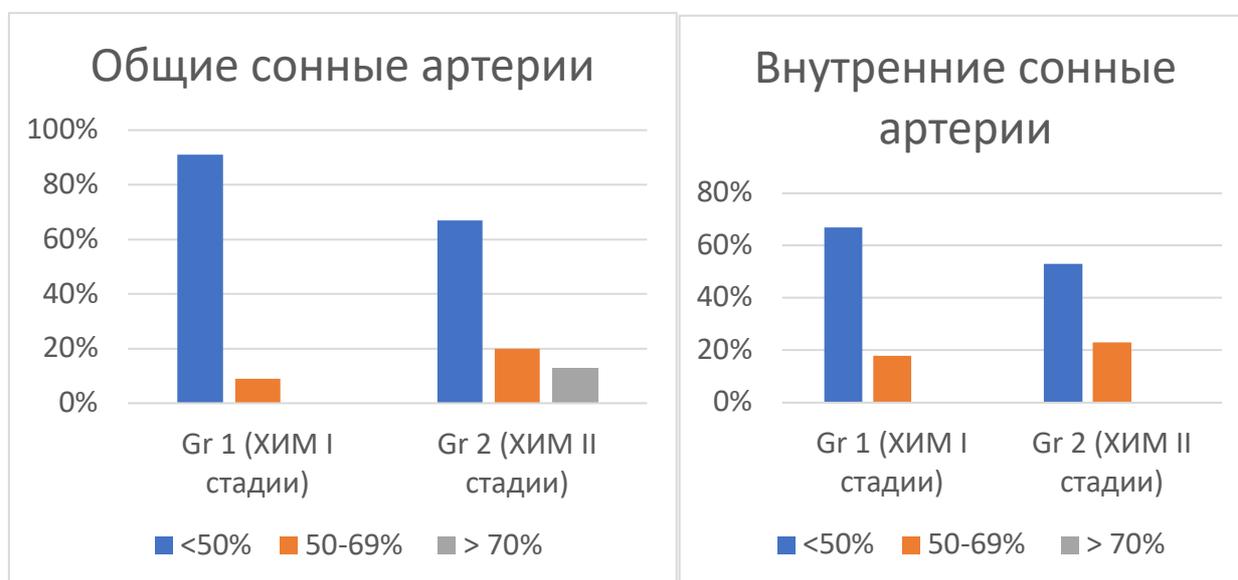


Рисунок 3.4 - Частота встречаемости атеросклеротических изменений (% стеноза сосуда) в общих и внутренних сонных артериях у пациентов ХИМ

Начальное утолщение комплекса интима - медиа (КИМ) (0.9 мм – 1.1 мм) в области бифуркации выявлено в Gr 1 у 20 (30%) человек, в Gr 2 – у 15 (25%), тогда как значимое утолщение КИМ (1,2 мм- 2 мм) отмечалось у 46 (70%) больных в Gr1 и у 45 (75%) в Gr2.



Рисунок 3.5 - Сонограмма брахиоцефальных сосудов пациента Д., 70 лет с ХИМ II стадии (при продольном сканировании в просвете правой ОСА визуализируется концентрическая неоднородная с преобладанием гипоэхогенного компонента атеросклеротическая бляшка стенозирующая просвет на 70% (3 тип по классификации Gray-Weale))

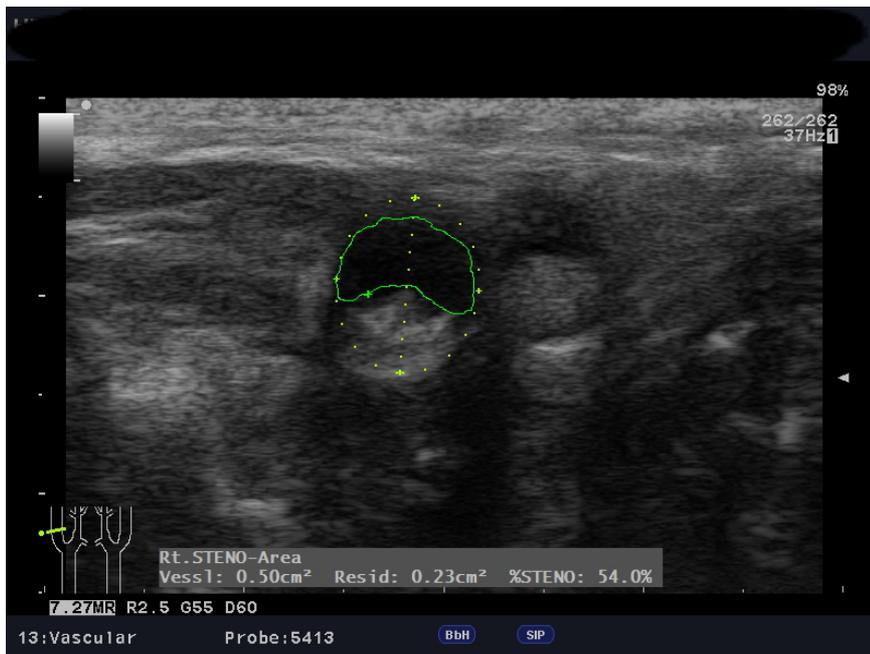


Рисунок 3.6 - Сонограмма брахиоцефальных сосудов пациентки Л., 63 лет ХИМ I стадии (при поперечном сканировании в просвете правой ВСА визуализируется полуконцентрическая неоднородная с преобладанием гиперэхогенного компонента атеросклеротическая бляшка стенозирующая просвет на 54% (4 тип по классификации Gray-Weale

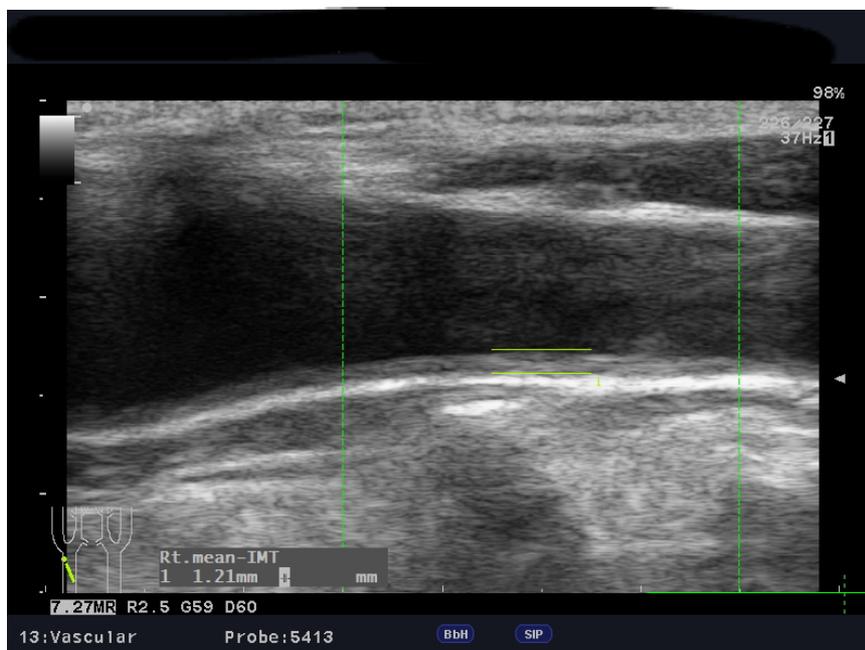


Рисунок 3.7 - Сонограмма брахиоцефальных сосудов пациента К. 64 лет с ХИМ I стадии (при продольном сканировании визуализируется утолщение КИМ до 1,2 мм)

При цветном доплеровском картировании у всех пациентов просвет заполнялся монохромным потоком с участками мозаичного окрашивания в места физиологической турбуленции, а также в области атеросклеротических бляшек и извитостей. Расширение внутренних яремных вен с одной или с двух сторон выявлено у 19 (28%) пациентов ХИМ I стадии и в 21 (35%) наблюдении ХИМ II стадии. У подавляющего большинства 63 (95%) пациентов Gr 1 и у всех пациентов Gr 2 диагностирована экстаравазальная компрессия позвоночных артерий в сегменте V2. По исследуемым сосудам у всех пациентов трех групп регистрировался кровоток магистрального типа, с перепадом скоростных характеристик более 20% по обеим позвоночным артериям в сегменте V2.

3.6. Характеристика кардиоваскулярных параметров ультразвукового исследования сердца пациентов ХИМ

Анализируя кардиоваскулярные параметры УЗИ сердца нами установлено, что у пациентов Gr2 структурные показатели сердца, а именно: толщина МЖПд, толщина ЗСд, масса ЛЖ, ПЖ, АК, ЛП имели статистически значимые ($p < 0,05$) худшие показатели, чем в Gr1. При оценке диастолической функции по показателю митрального диастолического потока (МДП): E/A и трикуспидального диастолического потока (ТДП): E/A выявлены статистически значимые ($p < 0,05$) различия между исследуемыми группами, при этом у пациентов ХИМ II стадии данный показатель был меньше значений обследуемых в группе ХИМ I стадии [6].

Для оценки систолической функции всем исследуемым проведен анализ ФВ и ФС ЛЖ. Установлено, что у пациентов Gr2 ФВ и ФС были статистически значимо ниже ($p < 0,05$), чем у пациентов Gr1. По результатам проведенного исследования установлено, что в развитии ХИМ от стадии к стадии принимают участие кардиоваскулярные параметры, включающие в себя ухудшение

структурных (толщина МЖПд, толщина ЗСд, масса ЛЖ, ПЖ, АК, ЛП) и функциональных (систолических и диастолических) показателей. Данные представлены в таблице 3.11 [6].

Таблица 3.11. - Сравнительная характеристика параметров УЗИ сердца у пациентов ХИМ и КГ (M±Σ)

Параметры	Gr1 (ХИМ I стадии)	Gr2 (ХИМ II стадии)	КГ
МЖПд, мм	10±1*	12±1**	9±1
ЗСд, мм	8±1*	9±1**	8±0,9
КДР, мм	47±4	48±4	45±3
КСР, мм	30±3	31±3	31±7
УО, мл	70±12	72±11	67±14
ФВ, %	66±4*	64±5	68±3
ФС, %	37±3*	35±3	38±3
Масса ЛЖ	184±55*	221±84	165±55
ТДП: Е/А	1,4±0,1*	1,2±0,2**	1,50±0,08
МДП: Е/А	1,1±0,4*	0,8±0,2**	1,3±0,5
ПЖ, мм	23±2*	25±5	24±2
АК, мм	18±2*	19±2	18±1
dАорты, мм	30±3	32±3	30±2
ЛП, мм	34±3*	38±3	34±5
dНПВ, мм	14±1	14±1**	13±0,7

* – статистически значимые различия между 1 и 2 группами, при $p < 0,0$

** – статистически значимые различия между 2 группой и КГ, при $p < 0,05$ [6].

Ультразвуковое исследование сердца и сосудов брахиоцефального ствола установило, что по мере прогрессирования ХИМ изменяются кардиоваскулярные параметры, включающие в себя ухудшение структурных (толщины МЖПд, толщины ЗСд, КДР, ЛП) и функциональных (систолических и диастолических) показателей сердца [6], а также нарастание атеросклеротических изменений в сонных артериях. Данные дополнительных методов исследования подтверждали диагноз ХИМ.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ВЕГЕТАТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ ХИМ

4.1. Клинические проявления вегетативных нарушений у пациентов ХИМ

Известно, что ВНС играет огромную роль в интегративной деятельности головного мозга, а посредством надсегментарных вегетативных аппаратов осуществляется формирование потребностей, мотивационных целей, реализация поведенческих актов. Нередко вегетативные расстройства доминируют в клинической манифестации ХИМ и существенно снижают качество жизни пациента.

Все исследуемые пациенты ХИМ предъявляли жалобы на вегетативные нарушения. Пациенты Gr1 чаще других наблюдались: лабильность АД (97%); снижение работоспособности (82%); быстрая утомляемость (79%); гиперемия лица (64%); чувство озноба, дрожи (56%); ощущение нехватки воздуха (52%); чувство перебоев в работе сердца (53%); учащенное сердцебиение (52%). В Gr2 преобладали жалобы на: лабильность АД (98%); снижение работоспособности (95%); быструю утомляемость (88%); ощущение нехватки воздуха (58%); учащенное сердцебиение (48%), данные представлены в таблице 4.1.

Таблица 4.1.-Основные вегетативные проявления у пациентов ХИМ (Абс., %)

Жалобы	Gr 1 (ХИМ I стадии)		Gr 2 (ХИМ II стадии)	
	Абс.	%	Абс.	%
Боли в области сердца/ неприятные ощущения в области сердца	49	74	26	43
Учащенное сердцебиение	34	52	29	48
Чувство «перебоев» в работе сердца	35	53	26	43
Чувство замирания сердца	12	18	8	13
Ощущение нехватки воздуха	34	52	35	58
Озноб, дрожь	37	56	27	45
Приливы жара	18	27	3	5
Потливость	31	47	4	7
Сухость кожных покровов	14	21	18	30
Гиперемия лица	32	64	14	23
Побледнение кожных покровов	8	12	14	23
Покраснение кожных покровов	27	41	15	25
Ощущение нехватки воздуха	16	24	12	20
Лабильность АД	63	96	59	98
Учащенное мочеиспускание	18	27	21	35
Онемение конечностей	26	39	17	28
Сонливость	8	12	6	10
Снижение работоспособности	54	82	57	95
Быстрая утомляемость	52	79	53	88

Следует отметить, что у пациентов ХИМ I стадии преобладают жалобы характерные для вегетативной дисфункции симпатикотонической направленности, тогда как пациенты ХИМ II стадии чаще предъявляют жалобы парасимпатикотонического характера.

4.2. Результаты исследования вегетативных нарушений у пациентов ХИМ с использованием клинических шкал и проб

С целью изучения функционального состояния ВНС у пациентов ХИМ исследовали вегетативный тонус и вегетативную реактивность. Используя «Вопросник для выявления признаков вегетативных изменений» заполняемый пациентом, мы определили исходный вегетативный тонус и выявили вегетативную дисфункцию при превышении результата исследования более чем 15 баллов [5]. В Gr1 средний балл составил $18,1 \pm 1,9$ сумма баллов колебалась от 16 до 21 балла, в Gr 2 - средний балл составил $22,3 \pm 2,8$ сумма баллов колебалась от 20 до 31 балла.

Так же использовали «Схему исследования для выявления признаков вегетативных нарушений» заполняемую врачом, превышение результатов суммы баллов больше, чем 25 баллов указывало на наличие вегетативной дисфункции [5]. У пациентов ХИМ I стадии сумма баллов колебалась от 26 до 33 в среднем составила $28,2 \pm 2,6$; у пациентов ХИМ II стадии от 29 до 38, средний балл $32,2 \pm 1,8$. Полученные данные свидетельствуют о наличии вегетативной дисфункции у всех исследуемых пациентов и нарастание ее выраженности по мере прогрессирования заболевания.

Для исследования вегетативной реактивности изучали вегетативные реакции, возникающие в ответ на внешние раздражители с помощью проведения холодной и тепловой пробы; глазосердечного рефлекса Даньини - Ашнера и синокаротидного рефлекса (Чермака - Геринга). По данным проведения холодной и тепловой проб установлено, что в Gr 1 нормальная вегетативная реактивность отмечалась у 55 (83%) пациентов, у 11 (17%) исследуемых имел место незначительный подъем АД, что свидетельствует о снижении возбудимости вазомоторов. В Gr 2 нормальная вегетативная реактивность отмечалась у 42 (70%) пациентов, повышенная - у 2 (3%), что свидетельствует о выраженной симпатической реакции вазомоторов, пониженная - у 17 (28%) исследуемых. Ни у

одного пациента ХИМ не отмечалось извращенных вегетативных реакций. Анализируя результаты, полученные после проведения глазосердечного рефлекса Даньини - Ашнера в Gr 1 выявлена нормальная вегетативная реактивность у 36 (55%) пациентов, повышенная вегетативная реактивность у 13 (20%), что свидетельствует о парасимпатической реакции; пониженная у 14 (21%) пациентов и извращенная (симпатическая) реакция у 3 (4%) исследуемых. В Gr 2 установлена нормальная вегетативная реактивность у 25 (42%) пациентов, повышенная – у 23 (38%), пониженная у 10 (17%) и извращенная у 2(3%) пациентов. Проведя синокаротидный рефлекс (Чермака - Геринга) в Gr1 выявлена нормальная вегетативная реактивность у 40 (61%) пациентов; повышенная (свидетельствующая об усилении парасимпатической активности) у 13 (20%), пониженная – у 8 (12%), извращенная у 5 (7%) человек. В Gr 2 нормальная вегетативная реактивность обнаружена у 31 (52%), повышенная - у 20 (33%), пониженная - у 8 (13%) и извращенная – 1(2%) пациента. Данные представлены в таблице 13.

Таблица 4.2. – Результаты исследования вегетативной реактивности и обеспечения у пациентов ХИМ (Абс., %)

Вегетативная реактивность/обеспечение	Gr1 ХИМ I стадии		Gr2 ХИМ II стадии	
	Абс.	%	Абс	%
Холодовая и тепловая пробы для исследования вегетативной реактивности				
нормальная	55	83	42	70
повышенная	-		2	3
пониженная	11	17	17	28
извращенная	-		-	-

продолжение таблицы 4.2.				
Газосердечный рефлекс Даньини – Ашнера для исследования вегетативной реактивности				
нормальная	36	55	25	42
повышенная	13	20	23	38
пониженная	14	21	10	17
извращенная	3	4	2	3
Синокаротидный рефлекс (Чермака – Геринга) для исследования вегетативной реактивности				
нормальная	40	61	31	52
повышенная	13	20	20	33
пониженная	8	12	8	13
извращенная	5	7	1	2
Ортостатическая проба для исследования вегетативного обеспечения				
нормальное	36	55	25	42
избыточное	30	45	27	45
недостаточное	-	-	8	13
Клиностатическая проба для исследования вегетативного обеспечения				
нормальное	45	68	18	30
избыточное	21	32	35	58
недостаточное	-	-	7	12

Для изучения адаптационных возможностей организма нами исследована вегетативная обеспеченность у пациентов ХИМ с помощью проведения орто – и клиностатической проб. Нормальное вегетативное обеспечение у пациентов ХИМ I стадии выявлено у большинства исследуемых: по данным ортостатической пробы у 36 (55%), клиностатической пробы - 45 (68%). У 27 (45%) пациентов ХИМ II стадии выявлена избыточная вегетативная обеспеченность, что

свидетельствует об активации симпатического отдела ВНС, у 8 (13) исследуемых отмечалось замедление пульса, что указывает на парасимпатическую активацию ВНС и нарушение ауторегуляции самого сердца, как следствие – недостаточность вегетативного обеспечения.

Таким образом, исследуя вегетативный тонус и реактивность у пациентов ХИМ получены убедительные данные, свидетельствующие о наличии вегетативной дисфункции у всех исследуемых больных и нарастание ее выраженности по мере прогрессирования заболевания.

4.3. Особенности суточной ВСР у пациентов ХИМ

Сердечный ритм является индикатором отклонений, возникающих в ВНС, а изменение сердечного ритма – многоуровневой оперативной реакцией организма в ответ на любое воздействие из вне, в основе которого лежит обеспечение баланса между симпатической и парасимпатической нервной системой. Вариабельность сердечного ритма (ВСР) является одним из наиболее важных маркеров активности ВНС, а ее характерные особенности - неспецифичность по отношению к нозологическим формам патологии и высокая чувствительность к самым разнообразным внутренним и внешним воздействиям позволяет использовать метод как инструмент контроля за динамикой регуляция в развитии болезни и прогнозирование её исходов. Для оценки состояния суточных механизмов регуляция физиологических функций организма пациента, общей активности регуляторных механизмов нейрогуморальной регуляция сердца, а также соотношений между симпатическими и парасимпатическими отделами ВНС [30] всем исследуемым пациентам была проведена методика суточной ВСР.

По результатам проведенного исследования установлено, что у всех пациентов ХИМ имеет место дисфункция ВНС. Суточные параметры ВСР КГ характеризовались преобладанием в спектральном анализе волн очень низкой

частоты с соотношением составляющих спектра: VLF>ULF>LH>HF. Следует отметить, что суточная структура составляющего спектра (в том числе и днем и ночью) не изменялась в зависимости от стадии ХИМ [30]. Данные представлены в таблице 4.3.

Таблица 4.3. - Сравнительная характеристика показателей суточной ВСР у пациентов ХИМ и КГ ($M \pm \Sigma$)

Показатели суточной ВСР	Gr 1 (n-66)	Gr 2 (n-60)	КГ (n-21)
день			
mRR (день), мс	801,4±156,6	711,5±35,2 **	826,7±100,2
SDNN (день), мс	52,5±5,4* ^	34,5±5,4**	71,6±7,7
RMSDD (день), мс	22,4±7,2* ^	16,1±7,4**	32,6±8,6
pNN50 (день), %	3,9±2,8* ^	0,7±0,3**	7,6±5,6
TP (день), мс ²	2760,7±594* ^	1285,5±443,2**	5109,3±1210,7
ULF (день), мс ²	862,1±410,5* ^	395,3±181,9**	1729,2±239,8
VLF (день), мс ²	1162,1±320,9* ^	547,3±228,8**	2016,9±420,4
LF (день), мс ²	585,5±183,2* ^	218,8±115,4**	1062,3±712,8
HF (день), мс ²	207,3±123,7 ^	73,6±34,9**	272,6±116,8
LF/HF (день)	3,5±1,7	3,4±1,5	3,5±0,8
ночь			
mRR (ночь), мс	948,1±109,9 ^	836,9±59,4**	1038,7±85,1
SDNN (ночь), мс	61,1±14,9 ^	41,8±10,8**	74,7±23,9
RMSDD (ночь), мс	36,2±18,5	23,8±9,0**	45,7±18,7
pNN50 (ночь), %	11,1±8,8	4,2±2,9**	18,2±9,3
TP (ночь), мс ²	3357,4±1379,7*	1828,7±942,8**	5986,9±3062,4
ULF (ночь), мс ²	699,1±365,9	389,9±259,4**	1089,1±666,2

продолжение таблицы 4.3.			
VLF (ночь), мс ²	1765,9±1141,2 ^	867,9±447,5**	2403,9±1127
LF (ночь), мс ²	908,1±585,6*	338,1±201,7**	1929,9±1246,2
HF (ночь), мс ²	457,7±303,1	230,4±192,9 **	564±321,1
LF/HF (ночь)	2,8±1,4	2,0±1,4 **	3,0±1,4

* - статистически значимые различия между 1 группой и КГ, при $p < 0,05$

** - статистически значимые различия между 2 группой и КГ, при $p < 0,05$

^ - статистически значимые различия между 1 и 2 группами, при $p < 0,05$

Анализируя суточные показатели ВСП нами установлено, что у пациентов ХИМ I стадии только дневные показатели временной области (SDNN =52,5±5,4мс; RMSDD =22,4±7,2) имели статистически значимо более низкие значения ($p < 0,05$), чем соответствующие суточные параметры в КГ. Однако, показатели частотной области (TP день =2760,7±594 мс²; TP ночь =3357,4±1379,7 мс²; ULF день =862,1±410,5 мс²; ULF ночь =699,1±365,9 мс²; LF день =585,5±183,2 мс²; LF ночь =908,1±585,6 мс²) статистически значимо ($p < 0,05$) были снижены днем и ночью по сравнению с КГ. Параметры HF днем (207,3 ± 123,7 мс²), HF ночью (457,7±303,1 мс²) и VLF ночью (1765,9±1141,2 мс²) не имели значимых отличий от КГ [30]. Данные представлены в таблице 4.3.

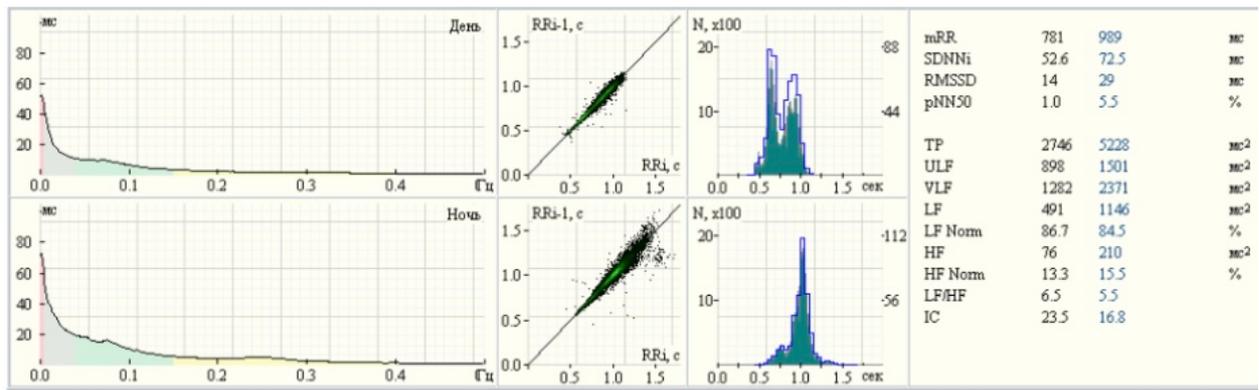


Рисунок 4.1 – Графики основных временных и спектральных характеристик суточной ВСР (днем и ночью); скатерограмма R-R - интервалов и распределение вероятностей R-R-интервалов (днем и ночью) у пациента Л., 65 лет ХИМ I стадии.

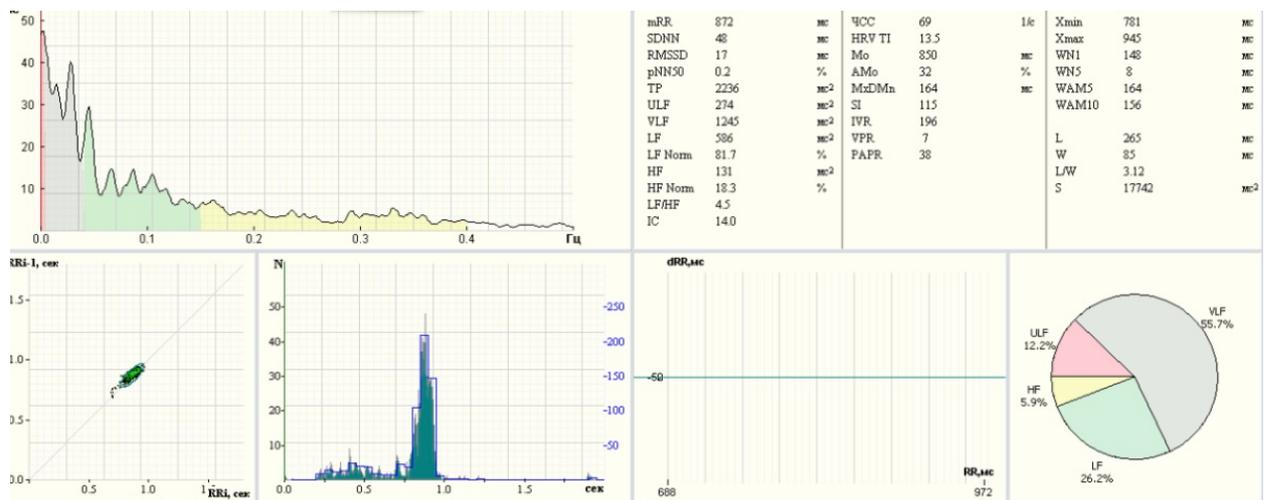


Рисунок 4.2 - - Графики и скатерограмма основных временных и спектральных характеристик суточной ВСР у пациента Л., 65 лет ХИМ I стадии.

Полученные результаты у пациентов ХИМ II стадии характеризовалась дальнейшим снижением суточных показателей ВСР. Важной особенностью, характерной для пациентов данной группы, является значимое ($p < 0,05$), по сравнению с Gr1 и КГ снижение всех показателей временной SDNN (день = $34,5 \pm 5,4$ мс; ночь = $41,8 \pm 10,8$ мс), RMSDD (день = $16,1 \pm 7,4$ мс; ночь = $23,8 \pm 9,0$ мс), pNN50 (день = $0,7 \pm 0,3\%$; ночь = $4,2 \pm 2,9\%$) и частотной TP (день = $1285,5 \pm 443,2$ мс²; ночь = $1828,7 \pm 942,8$ мс²), ULF (день = $395,3 \pm 181,9$ мс²; ночь = $389,9 \pm 259,4$ мс²), VLF (день = $547,3 \pm 228,8$ мс²; ночь = $867,9 \pm 447,5$ мс²), HF (день =

73,6±34,9 мс²; ночь= 230,4±192,9 мс²), LF (день = 218,8±115,4 мс²; ночь = 338,1±201,7мс²) областей как днем, так и ночью [30]. Данные представлены в таблице 4.3.

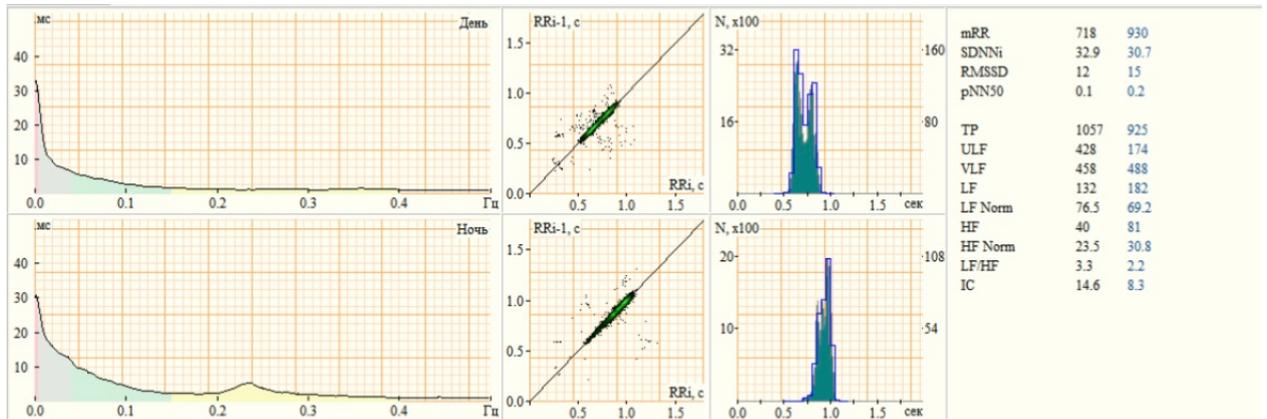


Рисунок 4.3 – Графики основных временных и спектральных характеристик суточной ВСР (днем и ночью); скатерограмма R-R - интервалов и распределение вероятностей R-R-интервалов (днем и ночью) у пациента Р., 71 года с ХИМ II стадии.

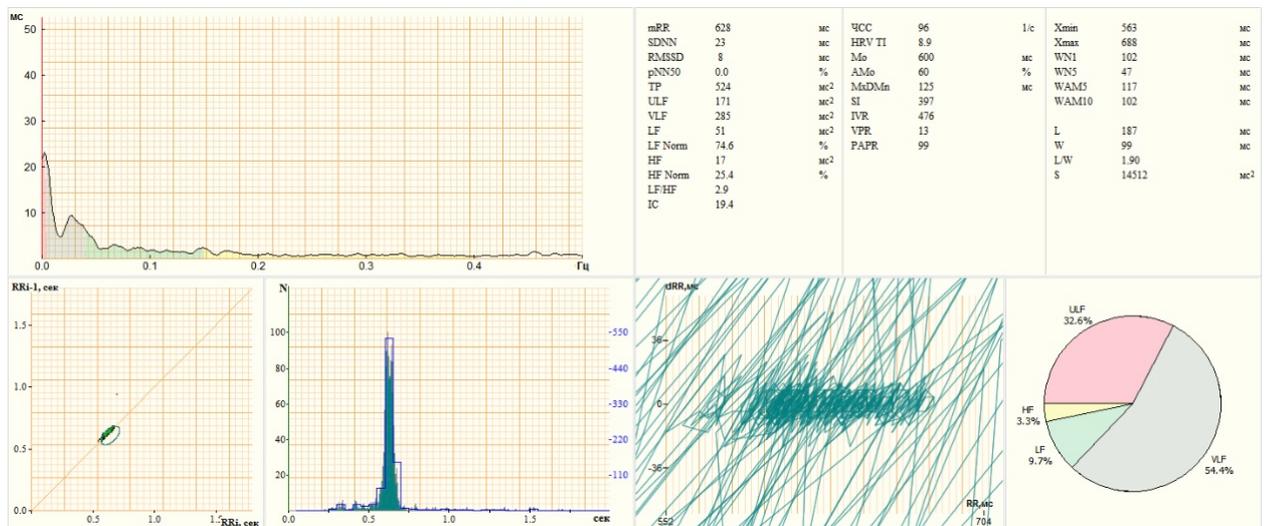


Рисунок 4.4 - – Графики и скатерограмма основных временных и спектральных характеристик суточной ВСР у пациента Р., 71 года с ХИМ I стадии.

SDNN является показателем общей ВСР и указывает на наличие вегетативной дисфункции. Нами выявлена вегетативная дисфункция у всех пациентов ХИМ, однако худшие значения обнаружены у пациентов в Gr 2.

Снижение показателя SDNN свидетельствует об относительном преобладании симпатической активности, в то время как снижение показателя RMSDD указывает на ослабление вагусного влияния [30].

TP является суммарным эффектом воздействия на сердечный ритм всех уровней регуляции, а его снижение указывает на понижение адаптационных возможностей сердечно-сосудистой системы и низкую стрессовую устойчивость организма. В результате исследования, у всех пациентов ХИМ как в Gr 1 (TP день = $2760,7 \pm 594$ мс²; TP ночь = $3357,4 \pm 1379,7$ мс²) так и в Gr 2 (TP день = $1285,5 \pm 443,2$ мс²; TP ночь = $1828,7 \pm 942,8$ мс²) определялось снижение данного показателя и днем и ночью, однако при прогрессировании заболевания общая мощность спектра статистически значимо была ниже ($p < 0,05$) [30].

Одним из определяющих факторов параметров суточной ВСП является показатель ночь/день, то есть разность средних значений NN интервалов за ночь и средних значений NN интервалов за день. В связи с этим нами были проанализированы параметры ВСП в исследуемых группах отдельно за дневной и ночной периоды [30], данные представлены в таблице 4.4.

У пациентов в Gr 1 и Gr 2 выявлены статистически значимые различия ($p < 0,05$) между всеми ночными и дневными показателями временной и частотной областей, со значимым увеличением общей мощности спектра TP в ночное время. Нами установлено, что при прогрессировании заболевания у пациентов ХИМ II стадии выявлено статистически значимое ($p < 0,05$) снижение соотношения LF/HF в ночное время ($2,0 \pm 1,4$), что указывает на снижение ночного симпатовагусного баланса. Полученные данные следует учитывать в оценке функционирования суточных ритмов ВНС [30]. Данные представлены в таблице 4.4.

Таблица 4.4. - Сравнительная характеристика дневных и ночных показателей ВСП у пациентов ХИМ ($M \pm \Sigma$) [30]

Показатели ВСП	Gr 1 (n-66)		Gr 2 (n-60)	
	день	ночь	день	ночь
mRR, мс	801,4±156,6 *	948,1±109,9	711,5±35,2 **	836,9±59,4
SDNN, мс	52,5±5,4 *	61,1±14,9	34,5±5,4	41,8±10,8
RMSDD, мс	22,4±7,2*	36,2±18,5	16,1±7,4**	23,8±9,0
pNN50, %	3,9±2,8 *	11,1±8,8	0,7±0,3**	4,2±2,9
TP, мс ²	2760,7±594*	3357,4±1379,7	1285,5±443,2 **	1828,7±942,8
ULF, мс ²	862,1±410,5	699,1±365,9	395,3±181,9	389,9±259,4
VLF, мс ²	1162,1±320,9*	1765,9±1141,2	547,3±228,8**	867,9±447,5
LF, мс ²	585,5±183,2*	908,1±585,6	218,8±115,4**	338,1±201,7
HF, мс ²	207,3±123,7 *	457,7±303,1	73,6±34,9**	230,4±192,9
LF/HF	3,5±1,7	2,8±1,4	3,4±1,5	2,0±1,4

* - статистически значимые различия между ночными и дневными показателями ВСП в группе 1, при $p < 0,05$

** - статистически значимые различия между ночными и дневными показателями ВСП в группе 2, при $p < 0,05$

Таким образом, выраженность изменений суточной ВСП находится во взаимосвязи с тяжестью заболевания, причем степень вегетативных нарушений усугубляется в зависимости от стадии ХИМ. У пациентов ХИМ I и II стадий по сравнению с КГ выявлено значительное снижение общей мощности ВСП, снижение влияния нейрогуморальной регуляции со снижением симпатической активности и ослаблением вагусного влияния, снижение адаптационных возможностей сердечно-сосудистой системы. Нами выявлены статистически значимые отличия в ночных и дневных показателях суточной ВСП, с достоверно

худшими параметрами в дневное время у пациентов ХИМ II стадии. Следует отметить, что при нарастании тяжести заболевания отмечается снижение симпатовагусного баланса в ночное время. Следовательно, при оценке вегетативного обеспечения необходимо учитывать как дневные, так и ночные параметры временных и частотных областей суточной ВСР [30].

4.4. Взаимосвязь между показателями ВСР и когнитивными нарушениями у пациентов ХИМ

Проведя корреляционный анализ между когнитивными шкалами, временными и спектральными показателями ВСР у пациентов ХИМ I и II стадий выявлены прямые корреляционные связи между показателями шкалы MMSE и SDNN в Gr1 ($r=0,374$; $p<0,001$) и Gr2 ($r=0,381$; $p<0,001$); SDANN в Gr1 ($r=0,302$; $p<0,05$) и Gr2 ($r=0,314$; $p<0,05$); LF в Gr1 ($r=0,271$; $p<0,001$) и Gr2 ($r=0,282$; $p<0,001$) и соотношение LF /HF в Gr1 ($r=0,228$; $p<0,001$) и Gr2 ($r=0,237$; $p<0,001$) [7]. Данные представлены в таблице 4.5.

Таблица 4.5. - Коэффициенты корреляции между дневными временными и спектральными показателями ВСР и когнитивными шкалами у пациентов ХИМ I, II стадий

Показатели дневной ВСР	Gr 1 ХИМ I стадии		Gr 2 ХИМ II стадии	
	MMSE	MoCA	MMSE	MoCA
SDNN (день), мс	0,374**	0,462**	0,381**	0,471**
SDANN (день), мс	0,302 *	0,402**	0,314 *	0,404**
RMSSD (день), мс	0,165	0,088	0,176	0,098

продолжение таблицы 4.5.				
LF (день), мс ²	0,271**	0,329**	0,282**	0,333**
HF (день), мс ²	- 0,131	- 0,340	- 0,132	- 0,349
LF/ HF (день)	0,228**	0,317**	0,237**	0,319**

* $p < 0,05$;

** $p < 0,001$

Выявлены корреляционные связи между шкалой MOCA и SDNN в Gr1 ($r=0,462$; $p < 0,001$) и Gr2 ($r=0,471$; $p < 0,001$), SDANN в Gr1 ($r=0,402$; $p < 0,05$) и Gr2 ($r=0,404$; $p < 0,05$), LF в Gr1 ($r=0,329$; $p < 0,001$) и Gr2 ($r=0,333$; $p < 0,001$), и соотношение LF /HF в Gr1 ($r=0,317$; $p < 0,001$) и Gr2 ($r=0,319$; $p < 0,001$) [7]. Данные представлены в таблице 4.5.

В результате установлено, что показатели MMSE и MoCA достоверно и положительно коррелировали с параметрами симпатической нервной системы (SDNN, SDANN, LF и соотношение LF/HF), однако не коррелировали с параметрами парасимпатической нервной системы RMSSD и HF в обеих группах. Выявленные положительные корреляционные связи между временными и спектральными показателями ВСП с лучшими когнитивными характеристиками, а именно наличием более сильной корреляционной связи между симпатическими показателями ВСП и лучшими когнитивными результатами. В то же время, нами не были обнаружены корреляционные связи между показателями парасимпатического влияния и когнитивной деятельностью. Таким образом, усиление работы симпатического звена нервной системы, а не снижение парасимпатического влияния, подразумевает хороший вклад симпатической вегетативной регуляции в общую когнитивную функцию [7].

4.5. Влияние депрессивных расстройств на дизрегуляцию вегетативной нервной системы у пациентов ХИМ

Нами выявлены достоверные различия между показателями суточной ВСР у пациентов ХИМ I и II стадии с депрессивными и без депрессивных расстройств, а именно показателями симпатического влияния ВНС: SDNN ($51,3 \pm 2,07$ соответственно $65,1 \pm 6,2$ при $p < 0,05$) и LF ($963,6 \pm 132,2$ соответственно $371,6 \pm 84,2$ при $p < 0,05$); параметрами парасимпатического влияния ВНС: HF ($183,2 \pm 33,2$ соответственно $327,5 \pm 39,1$ при $p < 0,05$) и маркерами нейрогуморальной регуляции: TP ($1714,6 \pm 170,1$ соответственно $2743,5 \pm 100,7$ при $p < 0,05$), VLF ($1238,4 \pm 107,5$ соответственно $1031,6 \pm 112,5$ при $p < 0,05$) [33]. Данные представлены в таблице 4.6.

По данным суточного мониторинга ВСР у пациентов ХИМ с депрессивными расстройствами выявлено снижение ВСР. Следует отметить, что степень снижения коррелировала с неврологической симптоматикой: при умеренных проявлениях депрессии показатели ВСР были ниже, чем при легких депрессивных расстройствах [33].

Анализ частоты распределения индивидуальных пиков суточных ритмов позволил установить нарушения внутренней и внешней синхронизации суточной ритмики показателей ВСР. С одновременным повышением тонуса симпатической части ВНС (в том числе ночью) снижалась активность парасимпатической части ВНС. Нарушение контроля ВНС у пациентов ХИМ с депрессией свидетельствует о том, что в I группе наблюдаемых выявлено снижение барорецепторной чувствительности, в то время как во II группе данных изменений не диагностировано. [33].

Таблица 4.6. - Показатели суточной вариабельности ритма сердца у пациентов ХИМ I, II стадий с депрессивными и без депрессивных расстройств ($M \pm \Sigma^0$) [33]

Показатели суточной ВСР	Группы исследуемых		
	ХИМ с депрессивными расстройствами (n = 62)	ХИМ без депрессивных расстройств (n = 64)	КГ (n=21)
Показатели симпатической влияния ВНС			
SDNN, мс	51,3±2,1*	65,1±6,2	86±5
LF, мс ²	963,6±132,2*	371,6±84,2	872,0±12,0
Показатели парасимпатического влияния ВНС			
RMSSD, мс	32,7±5,9	39,3±5,9	65,0±6,4
HF, мс ²	183,2± 33,2*	327,5± 39,1	627,3±75,6
Показатель состояния нейрогуморального и метаболического уровней регуляции ВНС			
TP, мс ²	1714,6 ±170,1*	2743,5 ±100,7	2975±186,5
VLF, мс ²	1238,4±107,5*	1031,6±112,5	1586,5±102,7

*- достоверная разница $p < 0,05$ между показателями I и II групп.

Таким образом, у всех пациентов ХИМ с депрессивными расстройствами отмечалась значительная стрессорная активизация вегетативной регуляции сердечной деятельности с более высоким тонусом симпатической части ВНС, нарушениями циркадности суточной ВСР, превалированием гуморально-метаболических влияний на ритм сердца. Повышение тонуса симпатической части ВНС у пациентов ХИМ I, II стадий с депрессивными нарушениями и снижение активности парасимпатической части ВНС, свидетельствует о нарушении регуляторных механизмов и адаптационных свойств организма на стрессовые ситуации [33].

ГЛАВА 5. ВЕГЕТАТИВНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ СЕРДЕЧНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ ХИМ

5.1. Взаимосвязь между функциями ВНС и структурно- функциональным состоянием сердца у пациентов ХИМ I, II стадий и КГ

С целью выявления взаимосвязей между функциями ВНС и структурно-функциональным состоянием сердца у пациентов ХИМ I, II стадий и КГ был проведен корреляционный анализ параметров суточной ВСП и УЗИ сердца [6].

В КГ выявлено множество сильных корреляционных связей между параметрами ВСП и УЗИ сердца. Установлены прямые сильные и средние корреляционные связи между параметрами mRR и МЖПд ($r=0,639$), ЗСд ($r= 0,713$), КДР ($r= 0,789$) УО ($r= 0,740$), масса ЛЖ ($r= 0,820$), dАорты ($r=0,819$); обратные корреляционные связи между SDNN и КДР ($r= -0,677$), УО ($r= -0,730$), ПЖ ($r= -0,743$), dАорты ($r= -0,702$); между RMSDD и ФВ ($r= -0,858$), ФС ($r= -0,696$), МДП: Е/А ($r= 0,702$); между pNN50 и ФВ ($r= -0,677$), ФС ($r= -0,892$), МДП: Е/А ($r= 0,702$); обратные корреляционные связи между: TP и КДР ($r= -0,663$), УО ($r= -0,724$), ФВ ($r= -0, 548$), масса ЛЖ ($r=-0,558$), ПЖ ($r=-0,767$), dАорты ($r=-0, 677$); между VLF и ПЖ ($r= -0,773$); между LF и КДР ($r= -0,690$), УО ($r= -0,758$), ПЖ ($r= -0,704$), dАорты ($r= -0,606$); между HF и КСР ($r= -0,619$), УО ($r= -0,562$), ФВ ($r= -0,473$), ФС ($r= -0,474$), ПЖ ($r= -0,697$), ЛП ($r= -0,511$); между LF/HF и МЖПд ($r= -0,744$), ЗСд ($r= -0,783$), КСР ($r= -0,640$), масса ЛЖ ($r= -0,657$), ЛП ($r=-0,625$) [6].

Таким образом, выявленное большое количество корреляционных связей высокой и средней силы между исследуемыми параметрами указывает на обширное и сильное регуляторное влияние ВНС на сердечную деятельность у пациентов КГ без признаков ХИМ [6]. Данные представлены в таблице 5.1.

Таблица 5.1. - Коэффициенты корреляции между параметрами суточной ВСР и УЗИ сердца в КГ (n=21) [6]

Параметры	mRR, мс	SDNN, мс	RMSDD, мс	pNN50, %	TP мс ²	VLf, мс ²	LF мс ²	HF мс ²	LF/HF
МЖПд, мм	0,639*	-0,476	0,501	0,485	-0,455	-0,465	-0,383	-0,219	-0,744*
ЗСд, мм	0,713*	-0,301	0,324	0,546	-0,293	-0,443	-0,240	-0,006	-0,783*
КДР, мм	0,789*	-0,677*	-0,205	0,082	-0,663*	-0,380	-0,690*	-0,491	-0,414
КСР, мм	-0,023	-0,350	0,536	-0,356	-0,360	-0,356	-0,461	-0,619*	-0,640*
УО, мл	0,740*	-0,730*	-0,446	-0,135	-0,724*	-0,415	-0,758*	-0,562*	-0,252
ФВ, %	0,192	-0,528	-0,858*	-0,677*	-0,548*	-0,345	-0,551	-0,473*	0,369
ФС, %	0,157	-0,495	-0,892*	-0,696*	-0,514	-0,265	-0,536	-0,474*	0,422
Масса ЛЖ, мм	0,820*	-0,579	0,193	0,365	-0,558*	-0,460	-0,539	-0,338	-0,657*
ТДП: Е/А	0,410	-0,027	-0,190	0,558	-0,015	0,207	-0,006	0,259	-0,240
МДП: Е/А	0,599	-0,005	0,006	0,702*	0,029	0,189	0,025	0,226	-0,192
ПЖ, мм	0,122	-0,743*	-0,034	-0,597	-0,767*	-0,773	-0,704*	-0,697*	-0,299
АК, мм	0,314	-0,293	-0,119	0,346	-0,283	0,119	-0,277	-0,056	-0,319
dАорты, мм	0,819*	-0,702*	0,177	0,285	-0,677*	-0,590	-0,606*	-0,421	-0,522
ЛП, мм	0,592	-0,528	0,303	0,144	-0,508	-0,314	-0,570	-0,511*	-0,625*
НПВ, мм	0,166	-0,025	0,081	-0,140	0,002	-0,049	-0,057	-0,231	0,296

* – данные представлены в виде коэффициента корреляции при $p < 0,05$.

В Gr1, установлены прямые корреляционные связи средней степени выраженности между параметром mRR и МЖПд ($r= 0,616$), ЗСд ($r= 0,572$), КДР ($r= 0,434$), Масса ЛЖ ($r= 0,639$), dАорты ($r= 0,482$), ЛП ($r= 0,611$); между показателями ФВ и SDNN ($r= 0,444$), TP ($r= 0,447$). Так же выявлены обратные корреляционные связи между mRR и МДП: Е/А ($r= 0,551$); между ПЖ и RMSDD ($r= -0,431$), pNN50 ($r= -0,463$); между LF и МЖПд ($r= -0,501$), массой ЛЖ ($r= -0,457$), ПЖ ($r= -0,686$); между HF и dНПВ ($r= -0,442$); между LF/HF и ПЖ ($r= -0,652$), dАорты ($r=-0,427$) [6]. Данные представлены в таблице 5.2.

У пациентов группы Gr2 были установлены прямые корреляционные связи между параметрами LF и ФС ($r= 0,549$), ФВ ($r= 0,554$); между показателями симпатовагального баланса LF/HF и ФВ ($r= 0,517$). Обнаружены обратные корреляционные связи между параметрами pNN50 и dАорты ($r= -0,624$); LF и КДР ($r= -0,533$), КСР ($r= -0,631$); HF и МДП: Е/А ($r= -0,763$), dАорты ($r= -0,571$) [6]. Данные представлены в таблице 5.3.

Таким образом, на основании полученных данных нами установлено, что по мере прогрессирования ХИМ уменьшается количество, снижается сила и изменяется направленность корреляционных связей между параметрами ВСР и УЗИ сердца, что свидетельствует об ухудшении регуляторных влияний ВНС на структурно-функциональное состояние сердца. Резкое снижение количества и силы взаимосвязей между кардиальными параметрами и частотным показателем общей мощности спектра ВСР (TP) в Gr1, а затем и их полное отсутствие в Gr2 (по сравнению с КГ), указывает на выраженное снижение общей мощности нейрогуморальной регуляции ВНС. Отмечается значительное уменьшение взаимодействия парасимпатического звена регуляции (HF), показателя симпатовагального баланса (LF/HF) с кардио-биомеханическими параметрами. Преобладание симпатического звена регуляции влечет за собой дезадаптацию гомеостаза организма, которая в свою очередь приводит к ухудшению структурного состояния сердца и неизбежно приводит к прогрессированию ХИМ [6].

Таблица 5.2. - Коэффициенты корреляции между параметрами ВСП и УЗИ сердца у пациентов ХИМ I стадии (n=66) [6]

Параметры	mRR, мс	SDNN, мс	RMSDD, мс	pNN50, %	TP мс ²	VLf, мс ²	LF мс ²	HF мс ²	LF/HF
МЖПд, мм	0,616*	-0,285	-0,250	-0,243	-0,310	-0,344	-0,501*	0,017	-0,231
ЗСд, мм	0,572*	-0,121	-0,247	-0,212	-0,181	-0,230	-0,396	0,014	-0,090
КДР, мм	0,434*	-0,022	-0,104	-0,184	0,039	0,162	-0,182	-0,013	-0,279
КСР, мм	0,369	-0,184	-0,271	-0,299	-0,149	0,032	-0,270	0,004	-0,273
УО, мл	0,400	0,204	0,052	-0,060	0,287	0,337	-0,027	-0,062	-0,189
ФВ, %	-0,163	0,444*	0,305	0,237	0,447*	0,274	0,273	0,031	0,135
ФС, %	-0,059	0,370	0,290	0,242	0,400	0,211	0,268	0,031	0,114
Масса ЛЖ, мм	0,639*	-0,171	-0,249	-0,279	-0,174	-0,135	-0,457*	0,074	-0,330
ТДП: Е/А	-0,261	0,138	0,012	0,116	0,189	0,278	0,282	-0,127	0,199
МДП: Е/А	-0,551*	0,254	0,153	0,275	0,285	0,320	0,353	-0,040	0,245
ПЖ, мм	0,387	-0,340	-0,431*	-0,463*	-0,351	-0,183	-0,686*	0,281	-0,652*
АК, мм	0,004	-0,080	-0,053	-0,089	-0,119	-0,069	-0,019	0,007	-0,027
dАорты, мм	0,482*	-0,082	-0,178	-0,231	-0,034	0,107	-0,242	0,185	-0,427*
ЛП, мм	0,611*	-0,220	-0,354	-0,418	-0,192	-0,117	-0,398	-0,019	-0,294
dНПВ, мм	-0,334	-0,147	0,366	0,407	-0,090	-0,196	0,270	-0,442*	0,421

* – данные представлены в виде коэффициента корреляции при $p < 0,05$.

Таблица 5.3 - Коэффициенты корреляции между параметрами ВСР и УЗИ сердца у пациентов ХИМ II стадии (n=60) [6]

Параметры	mRR, мс	SDNN, мс	RMSDD, мс	pNN50, %	TP мс ²	VLf, мс ²	LF мс ²	HF мс ²	LF/HF
МЖПд, мм	0,064	-0,276	-0,239	-0,510	-0,252	-0,255	-0,247	-0,380	-0,130
ЗСд, мм	-0,096	-0,149	0,093	-0,265	-0,118	-0,117	-0,096	-0,275	-0,305
КДР, мм	-0,014	-0,366	-0,099	-0,256	-0,263	-0,352	-0,337	-0,533*	-0,392
КСР, мм	-0,033	-0,453	-0,277	-0,375	-0,365	-0,323	-0,442	-0,631*	-0,266
УО, мл	0,023	-0,193	0,075	-0,065	-0,099	-0,264	-0,174	-0,337	-0,393
ФВ, %	0,070	0,413	0,368	0,371	0,358	0,204	0,408	0,549*	0,092
ФС, %	0,070	0,420	0,357	0,307	0,366	0,191	0,425	0,554*	0,098
Масса ЛЖ, мм	-0,037	-0,277	-0,123	-0,408	-0,220	-0,244	-0,263	-0,397	-0,325
ТДП: Е/А	0,225	0,099	0,234	0,066	0,122	0,114	0,040	0,323	-0,219
МДП: Е/А	-0,133	-0,070	0,212	0,370	0,025	0,006	-0,040	0,051	-0,763*
ПЖ, мм	-0,276	-0,108	-0,023	-0,426	-0,072	-0,103	-0,065	-0,209	-0,147
АК, мм	-0,047	-0,401	-0,180	0,143	-0,498	-0,399	-0,457	-0,407	0,122
dАорт, мм	0,178	-0,040	0,072	-0,624*	0,095	-0,155	0,039	-0,170	0,000
ЛП, мм	0,045	-0,341	-0,085	-0,282	-0,229	-0,290	-0,289	-0,444	-0,571*
НПВ, мм	-0,100	-0,166	-0,205	-0,359	-0,162	-0,069	-0,096	-0,330	0,028

* – данные представлены в виде коэффициента корреляции при $p < 0,05$.

5.2. Результаты факторного анализа в диагностике ХИМ I, II стадий

Для того, чтобы выявить наиболее значимые вегетативно регулирующие и кардиоваскулярные факторы, влияющие на развитие ХИМ по данным суточной вариабельности сердечного ритма и ультразвукового исследования сердца, сосудов шеи нами был применен метод факторного анализа.

Для решения данной проблемы информативный набор признаков сформирован с использованием факторного анализа (ФА), который позволяет перейти от исходного пространства признаков большой размерности к пространству факторов меньшей размерности. ФА использует гипотезу о том, что существует некоторое небольшое количество факторов (латентных переменных), объясняющих корреляционные связи между большим числом изучаемых переменных, описывающих наблюдение, для раннего выявления клинических проявлений ХИМ. Для каждого фактора указывается процент общей дисперсии и нагрузка каждой исходной переменной (факторная нагрузка), которая входит в него. Основная задача применения ФА в диагностике ХИМ – классификация исследуемого набора диагностических признаков, выявленных при помощи суточной вариабельности сердечного ритма и ультразвукового исследования (УЗИ) сердца, сосудов шеи и при разных патологических вариантах процесса на основе анализа матрицы факторных нагрузок [12].

Результаты исследования вносили в формализованную историю, в которой они были представлены либо в абсолютных величинах, либо шифровались бинарным кодом (1- есть, 2- нет). Каждому признаку присвоен определенный порядковый номер, в результате ФА было подвергнуто 47 параметров. Для отбора значимых факторов применялся критерий Кайзера. Согласно этому критерию, фактор не включался в число значимых, если он не объясняет дисперсию хотя бы одного исходного признака. Поэтому число факторов полагается равным числу собственных значений корреляционной матрицы признаков, которые больше 1.

Выделение значимых факторов проводилось с использованием метода главных компонент. Основной принцип метода заключается в замене коррелированных параметров некоррелированными факторами. При применении метода главных компонент общая дисперсия полученных факторов равна общей дисперсии исходных признаков. Другой важной характеристикой метода является возможность ограничиться наиболее информативными главными компонентами и исключить остальные из анализа, что позволяет упростить интерпретацию результатов [12].

Для построения понятной матрицы нагрузок, т.е. факторов, которые отмечены высокими нагрузками для одних и низкими для других признаков проводилось вращение факторов методом варимакс [12].

В результате факторного анализа нами были проанализированы собственные значения корреляционной матрицы признаков больше 1, процент общей дисперсии, кумулятивная сумма собственных значений и процентов, объясняемой факторами общей дисперсии, для группы пациентов ХИМ. Установлено, что число выделенных факторов у пациентов ХИМ равно 5, и они объясняют 69,86% общей дисперсии исходных признаков, что считается достаточным для ее характеристики. Данные представлены в таблице 5.4.

Таблица 5.4. - Собственные значения и процент общей дисперсии факторов для пациентов ХИМ [12]

Номер фактора	Собственные значения	Процент общей дисперсии	Кумулятивная сумма собственных значений	Кумулятивная сумма процентов общей дисперсии
1	15,36412	32,68962	15,36412	32,68962
2	6,77930	14,42405	22,14342	47,11367
3	5,41800	11,52766	27,56142	58,64132
4	2,64792	5,63387	30,20934	64,27519
5	2,62490	5,58490	32,83424	69,86009

С целью лучшего разделения признаков по факторам было проведено вращение факторов методом варимакс для исходных нагрузок. Выявлены факторные нагрузки для 5 факторов в группе пациентов ХИМ [12]. Данные представлены в таблице 5.5.

Основной, наиболее значимый фактор, объясняющий наибольшую долю дисперсии признаков, позволил описать 32,6% дисперсии рассматриваемой системы признаков. Признаки, имеющие наибольший корреляционный коэффициент (факторную нагрузку) в данном факторе, характеризуют вегетативную регуляцию в ночное время. Однонаправленное (отрицательное) влияние демонстрирует наличие таких параметров: SDNN ночью (-0,922436), RMSDD ночью (-0,865755), pNN50 ночь (-0,791454), TP ночь (-0,838717), ULF ночь (-0,715092), LF ночь (-0,806041), LF ночь (-0,891956), HF ночь (-0,845079), данные представлены в таблице 5.5. Таким образом, подтверждается существенный вклад ночной вегетативной регуляции в формирование ХИМ [12].

Таблица 5.5. - Факторные нагрузки признаков для пациентов ХИМ [12]

Признаки	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3	Фактор 4	Фактор 5
МЖПд, мм	0,317963	0,079767	0,716101*	-0,538641	0,001782
ЗСд, мм	0,297617	0,158975	0,535766	-0,391228	-0,000234
КДР, мм	0,098083	0,068923	0,910411*	-0,094030	-0,002903
КСР, мм	0,036454	0,056586	0,714058*	-0,288232	0,030544
УО, мл	0,082201	0,085198	0,813869*	0,177566	0,078784
ФВ, %	-0,026931	-0,012308	-0,338884	0,605924	0,136575
ФС, %	0,017694	-0,019958	-0,283982	0,603818	0,149601
Масса ЛЖ,	0,163062	0,086570	0,863098*	-0,307812	0,013877
ТДП: Е/А	-0,415996	0,020791	-0,168600	0,493354	0,230264
МДП: Е/А	-0,307151	0,163604	-0,109107	0,571702	0,238178
ПЖ, мм	0,035426	-0,071544	0,731942*	-0,156211	-0,130513

продолжение таблицы 5.5.

АК, мм	0,242516	0,076980	0,139580	-0,180539	-0,233111
dАорты,мм	0,053963	-0,152625	0,716703*	-0,377494	0,032794
ЛП, ммм	0,344620	0,207457	0,800375*	-0,280345	0,033211
dНПВ, мм	-0,179185	0,321804	0,189559	0,005952	-0,222741
ЧСС, уд в мин	-0,355810	0,208552	-0,082196	0,201177	-0,663171
АСБ ОСА справа, %	0,271195	0,200265	0,204400	-0,737822*	0,112625
АСБ ВСА справа, %	0,282711	0,149259	0,238730	-0,719329*	0,081257
АСБ НСА справа, %	0,232050	-0,198951	0,077205	-0,577379	-0,021770
АСБ ОСА слева, %	0,261645	-0,126485	0,376727	-0,798504*	-0,075169
АСБ ВСА слева, %	0,269225	-0,005415	0,274245	-0,746729*	-0,034177
АСБ НСА слева, %	0,254701	-0,143289	0,109814	-0,524387	-0,159676
mRR день	0,010754	-0,127494	0,282418	-0,127755	0,770473*
SDNN день	-0,584830	-0,140313	-0,262476	0,279980	0,599029
RMSDD день	-0,613971	0,357532	-0,178977	0,074952	0,400729
pNN50 день	-0,618867	0,337741	-0,244889	0,050365	0,424044
TP день	-0,620953	-0,119920	-0,240818	0,239126	0,594853
ULF день	-0,544868	-0,241194	0,027323	0,296039	0,591352
VLF день	-0,563207	-0,191324	-0,166986	0,347599	0,562637
LF день	-0,676248	0,008806	-0,421419	0,089848	0,355405
Lfnorm день	0,090528	-0,887101*	-0,167316	0,018779	0,029422
HF день	-0,588178	0,401658	-0,432093	0,079703	0,297401
Hfnorm день	0,045468	0,884190*	0,076736	-0,094853	0,003949

продолжение таблицы 5.5.					
LF/HF день	0,013760	-0,782520*	-0,058346	0,198048	-0,189348
IC день	0,258840	-0,796920*	0,079245	0,106878	0,024920
mRR ночь	-0,364664	-0,238124	0,195014	0,109394	0,788656*
SDNN ночь	-0,922436*	-0,190579	-0,087699	0,189074	0,144070
RMSDD ночь	-0,865755*	0,201027	-0,019325	0,235437	-0,056524
pNN50 ночь	-0,791454*	0,306558	-0,057683	0,257853	0,061534
TP ночь	-0,838717*	-0,231141	-0,234689	-0,036735	0,098959
ULF ночь	-0,715092*	-0,487410	-0,093791	-0,089503	0,230375
VLF ночь	-0,806041*	-0,237428	0,019890	0,227637	0,179931
LF ночь	-0,891956*	-0,175489	-0,124969	-0,005874	-0,055117
Lfnorm ночь	-0,127010	-0,765693*	-0,085676	-0,160591	0,427536
HF ночь	-0,845079*	0,300107	-0,081737	0,219778	-0,216872
Hfnorm ночь	0,120799	0,765491*	0,089709	0,164001	-0,428750
LF/HF ночь	-0,265576	-0,802996*	0,018037	-0,067007	0,250478

* - значимые факторные нагрузки, большие по абсолютной величине 0,7

Второй по значению фактор, объясняющий весомую долю дисперсии признаков, позволил описать 14,4% дисперсии рассматриваемой системы признаков, и он также отражает состояние вегетативной регуляции, но уже преимущественно в дневное время. Факторные нагрузки между признаками внутри фактора в большинстве своем носят однонаправленный характер: Lfnorm день (-0,887101), LF/HF день (-0,782520), IC день (-0,796920), Lfnorm ночь (-0,765693), LF/HF ночь (-0,802996). При этом показатель относительного уровня высокочастотного звена нейрогуморальной регуляции, свидетельствующий о парасимпатической регуляции, и днем, и ночью имеет положительный корреляционный коэффициент: Hfnorm день (0,884190), Hfnorm ночь (0,765491) т.е. он разнонаправлен коэффициентам указанных ранее признаков. Данные представлены в таблице 5.5. Второй фактор показывает весомый вклад меры симпатовагального баланса и днем, и ночью в формировании ХИМ [12]. Данные представлены в таблице 5.5.

Третий фактор позволил описать 11,5% дисперсии рассматриваемой системы признаков и сформировал признаки, характеризующие кардио-биомеханику сердца. Нами выявлены положительные факторные нагрузки: МЖПд (0,716101), КДР (0,910411), КСР (0,714058), УО (0,813869), масса ЛЖ (0,863098), переднезадний размер ПЖ (0,731942), dАорты (0,716703), переднезадний размер ЛП (0,800375) между признаками внутри фактора. Полученные данные подтверждают особое значение в развитии ХИМ изменения параметров, отображающих структурное и функциональное состояние сердца [12]. Данные представлены в таблице 5.5.

Анализ составляющих четвертого фактора, который позволил описать 5,6% дисперсии рассматриваемой системы признаков установил отрицательные факторные нагрузки показателей УЗИ брахиоцефальных сосудов: процент стеноза АСБ ОСА справа (-0,737822), процент стеноза АСБ ВСА справа (-0,719329), процент стеноза АСБ ОСА слева (-0,798504) и процент стеноза АСБ ВСА слева (-0,746729). Вполне обоснованно можно сделать вывод, что в развитии ХИМ выраженность атеросклеротических изменений в сонных артериях демонстрирует однонаправленное влияние. Данные представлены в таблице 5.5.

Последний из рассматриваемых факторов – пятый описывает 5,5% дисперсии рассматриваемой системы признаков. В него вошли всего два признака, имеющие статистически значимые положительные коэффициенты корреляции: mRR день (0,770473) и mRR ночь (0,788656) интегрально характеризующие уровень функционирования системы кровообращения и днем, и ночью. Данные представлены в таблице 5.5.

Таким образом, факторный анализ в диагностике ХИМ позволил разделить полученные диагностические признаки на группы, упорядочить их относительно важности в развитии заболевания. Применение ФА у пациентов ХИМ позволило из большого количества диагностических параметров суточной ВСР (днем и ночью) и УЗИ сердца и брахиоцефальных сосудов 5 наиболее информативных факторов. Следует отметить, что первый из них наиболее значимый в

формировании ХИМ – это фактор, отражающий вегетативную регуляцию нервной системы в ночное время. Вторым по значимости является фактор, состоящий из показателей суточной ВСР, который отображает симпатовагальный баланс в дневное и ночное время. ФА предоставил данные о важности параметров кардио - биомеханики сердца и выраженности атеросклеротических изменений в сонных артериях, полученные методом ультразвукового исследования. Применение ФА позволило сократить число переменных с помощью редукции данных из 47 параметров к пространству факторов существенно меньшей размерности, которая равна 5. На основании изложенного, для пациентов ХИМ целесообразно проводить комплекс диагностических исследований, который включает суточную ВСР (днем и ночью), УЗИ сердца и брахиоцефальных сосудов [12].

5.3. Результаты многомерного дискриминантного анализа суточной ВСР в диагностике ХИМ [27].

С целью выявления прогностически значимых параметров суточной ВСР в диагностике ХИМ мы использовали многомерный дискриминантный анализ [27].

Для уточнения диагноза ХИМ по результатам ВСР у обследуемых пациентов был проведен многофакторный дискриминантный анализ (МДА) [27]. Суть метода МДА заключается в нахождении для набора n исходных признаков показателей ВСР $X(1), X(2), \dots, X(n)$ небольшого количества новых переменных (дискриминантных функций (ДФ)), по которым выборки пациентов должны определяться с наибольшей достоверностью. Число ДФ равно числу выборок, и каждой группе пациентов соответствует своя ДФ, имеющая следующий вид:

$$Y(1) = a_{11}X_1 + a_{12}X_2 + a_{1n}X_n + C_1$$

$$Y(2) = a_{21}X_1 + a_{22}X_2 + a_{2n}X_n + C_2,$$

$$Y(3) = a_{31}X_1 + a_{32}X_2 + a_{3n}X_n + C_3,$$

где $Y(1)$, $Y(2)$ и $Y(3)$ – новые переменные, называемые дискриминантными функциями;

$a_{11}, a_{12}, \dots, a_{1n}$ – это коэффициент 1-ой ДФ для каждого из признаков $(1, 2, \dots, n)$;
 $a_{21}, a_{22}, \dots, a_{2n}$ – это коэффициент 2-ой ДФ для каждого из признаков $(1, 2, \dots, n)$;
 $a_{31}, a_{32}, \dots, a_{3n}$ – это коэффициент 3-ей ДФ для каждого из признаков $(1, 2, \dots, n)$;
 X_1, X_2, \dots, X_n – это признаки $(1, 2, \dots, n)$, например, X_1 – это значение SDDN день, X_2 – это значение SDDN ночь, X_n – это значение HF; C_1, C_2 и C_3 – это константы для 1-ой, 2 – ой и 3-ей ДФ [27].

Распределение пациентов по группам (ХИМ I стадии, ХИМ II стадии, КГ) выполнялось по максимальному значению ДФ после расчета значения ДФ для каждой группы по набору переменных (X_1, X_2, X_{20}). Проверка точности распределения пациентов по группам, установку диагноза с помощью МДА (чувствительность решающих правил) проводили с помощью линейных классификационных функций. Оценка достоверности распределения пациентов на 3 группы и информативность признаков оценивалась по F-критерию Фишера (критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p = 0,05$).

В ходе выполнения МДА для трех групп пациентов были выделены 5 из 10 наиболее значимых показателей дневной ВСР: mRR, SDNN, RMSDD, pNN50, TP, VLF, LF. Определены коэффициенты линейных классификационных функций для каждого из 5-ти использованных показателей дневной ВСР [27]. Данные представлены в таблице 5.6.

Таблица 5.6. - Коэффициенты линейных классификационных функций у пациентов ХИМ и КГ по дневным параметрам ВСР [27]

Признак (№)	Параметры ВСР	Классификационная функция		
		ХИМ I стадии (Gr1, n-66)	ХИМ II стадии (Gr2, n-60)	КГ (n-21)
X1	mRR (день), мс	0,076	0,071	0,066
X2	SDNN (день), мс	2,834	2,227	2,316
X3	TP (день), мс ²	-0,027	-0,022	-0,010
X4	VLF (день), мс ²	-0,05	-0,10	- 0,014
X5	LF (день), мс ²	0,025	0,021	0,012
Постоянная С		-120,377	-100,817	-133,191

При этом были получены следующие значения дискриминантной функции [27]:

$$ДФ_1 = 0,076 \times \text{mRR (день)} + 2,834 \times \text{SDNN (день)} - 0,027 \times \text{TP (день)} - 0,05 \times \text{VLF (день)} + 0,025 \times \text{LF (день)} - 120,377$$

$$ДФ_2 = 0,071 \times \text{mRR (день)} + 2,227 \times \text{SDNN (день)} - 0,022 \times \text{TP (день)} - 0,010 \times \text{VLF (день)} + 0,021 \times \text{LF (день)} - 100,817$$

$$ДФ_3 = 0,066 \times \text{mRR (день)} + 2,316 \times \text{SDNN (день)} - 0,010 \times \text{TP (день)} - 0,014 \times \text{VLF (день)} + 0,012 \times \text{LF (день)} - 133,191$$

Оценка чувствительности решающих правил в исследуемых группах показала, что при проверке линейными классифицирующими функциями к Gr1 было неверно отнесено 6 (9,1%) пациентов, Gr2– 8 (13,4%), КГ – 0 человек. При этом КГ правильно классифицировалась в 100% случаев, ХИМ I стадии правильно классифицировалась в 90,9% случаев, ХИМ II стадии – в 86,7% случаев, т.е. каждому 4-му пациенту ХИМ стадия заболевания с помощью дискриминантных функций (по параметрам дневной ВСР) была диагностирована неточно. Точность дифференциации пациентов на предмет наличия/отсутствия ХИМ составила в целом 89% [27].

Таким образом, при использовании дневных показателей ВСР точность диагностики ХИМ в целом оказалась недостаточно надежной. Поэтому в дальнейшем, в качестве объекта исследования использовались ночные показатели ВСР, а МДА был применен только для ночных показателей ВСР [27].

В ходе выполнения МДА для трех групп исследуемых были определены 6 из 10 наиболее информативных показателей ночной ВСР: mRR (ночь), SDNN (ночь), pNN50 (ночь), TP (ночь), VLF (ночь), LF (ночь). Для каждого из 6-ти использованных параметров ночной ВСР были рассчитаны коэффициенты линейных классификационных функций. Данные представлены в таблице 5.7. [27]

Таблица 5.7. - Коэффициенты линейных классификационных функций у пациентов ХИМ и КГ по ночным параметрам ВСР [27]

Признак (№)	Параметры ВСР	Классификационная функция		
		ХИМ I стадии (Gr1, n-66)	ХИМ II стадии (Gr2, n-60)	КГ (n-21)
X1	mRR (ночь), мс	0,0961	0,0869	0,1090
X2	SDNN (ночь), мс	2,7301	2,3406	2,2742
X3	pNN50 (ночь), %	- 0,3262	- 0,3118	- 0,1548
X4	TP (ночь), мс ²	- 0,0077	- 0,0070	- 0,0056
X5	VLF (ночь), мс ²	- 0,0242	- 0,0214	- 0,0208
X6	LF (ночь), мс ²	- 0,0075	- 0,0059	- 0,0069
Постоянная С		- 90,0746	- 69,0690	- 93,7110

Были получены следующие значения дискриминантной функции [27]:

$$ДФ_1 = 0,0961 \times mRR (\text{ночь}) + 2,7301 \times SDNN (\text{ночь}) - 0,3262 \times pNN50 (\text{ночь}) - 0,0077 \times TP (\text{ночь}) - 0,0242 \times VLF (\text{ночь}) - 0,0075 \times LF (\text{ночь}) - 90,0746$$

$$ДФ_2 = 0,0869 \times mRR (\text{ночь}) + 2,3406 \times SDNN (\text{ночь}) - 0,3118 \times pNN50 (\text{ночь}) - 0,0070 \times TP (\text{ночь}) - 0,0214 \times VLF (\text{ночь}) - 0,0059 \times LF (\text{ночь}) - 69,0690$$

$$\begin{aligned} \text{ДФ}_3 = & 0,1090 \times \text{mRR (ночь)} + 2,2742 \times \text{SDNN (ночь)} - 0,1548 \times \text{pNN50 (ночь)} - \\ & - 0,0056 \times \text{TP (ночь)} - 0,0208 \times \text{VLF (ночь)} - 0,0069 \times \text{LF (ночь)} - 93,7110 \end{aligned}$$

При оценке чувствительности решающих правил в соответствии со значениями линейных классифицирующих функций к Gr1 было неверно отнесено 12 (18,2%) пациентов, Gr2 – 16 (26,7%), КГ – 9 (42,9%) человек. При этом ХИМ I стадии правильно классифицировалась в 81,8 % случаев, ХИМ II стадии – в 73,3% случаев, КГ – в 57,1%, т.е. каждому 4-му пациенту ХИМ I стадии, каждому 3-му пациенту ХИМ II стадии и каждому 2-му обследуемому КГ диагноз и стадия заболевания с помощью дискриминантных функций (по параметрам ночной ВСР) были диагностированы неточно. Точность дифференциации пациентов на предмет наличия/отсутствия ХИМ составила в целом 75 %.

Нами установлено, что использование только ночных показателей ВСР в диагностике ХИМ менее надежно и информативно, чем использование дневных параметров ВСР. В связи с этим, в последующем анализе, в качестве объекта исследования использовались дневные и ночные показатели суточной ВСР, а МДА был применен для всех суточных параметров ВСР.

Применения МДА с дневными и ночными параметрами суточной ВСР у всех пациентов ХИМ и КГ выявило 12 из 20 наиболее информативных параметров суточной ВСР: mRR день, SDNN день и ночь, RMSDD день и ночь, TP день и ночь, ULF день, VLF день и ночь, LF день и HF день. Определены коэффициенты линейных классификационных функций для данных параметров суточной ВСР [27]. Данные представлены в таблице 5.8.

Таблица 5.8. - Коэффициенты линейных классификационных функций у пациентов ХИМ и КГ по суточным (дневным и ночным) параметрам ВСР [27]

Признак (№)	Параметры ВСР	Классификационная функция		
		ХИМ I стадии (Gr1, n-66)	ХИМ II стадии (Gr2, n-60)	КГ (n-21)
X1	mRR (день), мс	0,190	0,175	0,156
X2	SDNN (день), мс	11,150	10,618	7,015
X3	RMSDD (день), мс	- 3,732	- 3, 457	- 2,543
X4	TP (день), мс ²	0,083	0,079	0,062
X5	ULF (день), мс ²	- 0,221	- 0,214	- 0, 141
X6	VLF (день), мс ²	- 0,231	- 0,228	- 0,138
X7	LF (день), мс ²	- 0,046	- 0,047	- 0,011
X8	HF (день), мс ²	-0,309	- 0,239	- 0,299
X9	SDNN (ночь), мс	0, 967	0,460	2,031
X10	RMSDD (ночь), мс	3,006	2,876	2,013
X11	TP (ночь), мс ²	- 0,027	- 0,024	- 0,021
X12	VLF (ночь), мс ²	0,027	- 0,005	0,032
Постоянная С		-229, 164	- 184,301	- 188,308

При этом были получены следующие значения дискриминантной функции:

$$\begin{aligned}
 ДФ_1 = & 0,190 \times mRR \text{ (день)} + 11,150 \times SDNN \text{ (день)} - 3,732 \times RMSDD \text{ (день)} + \\
 & + 0,083 \times TP \text{ (день)} - 0,221 \times ULF \text{ (день)} - 0,231 \times VLF \text{ (день)} - 0,046 \times LF \text{ (день)} - \\
 & - 0,309 \times HF \text{ (день)} + 0, 967 \times SDNN \text{ (ночь)} + 3,006 \times RMSDD \text{ (ночь)} - 0,027 \times TP \\
 & \text{(ночь)} + 0,027 \times VLF \text{ (ночь)} - 229, 164
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 ДФ_2 = & 0,175 \times mRR \text{ (день)} + 10,618 \times SDNN \text{ (день)} - 3,457 \times RMSDD \text{ (день)} + \\
 & + 0,079 \times TP \text{ (день)} - 0,214 \times ULF \text{ (день)} - 0,228 \times VLF \text{ (день)} - 0,047 \times LF \text{ (день)} - \\
 & - 0,239 \times HF \text{ (день)} + 0,460 \times SDNN \text{ (ночь)} + 2,876 \times RMSDD \text{ (ночь)} - 0,024 \times TP \\
 & \text{(ночь)} - 0,005 \times VLF \text{ (ночь)} - 184,301
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{ДФ}_3 = & 0,156 \times \text{mRR (день)} + 7,015 \times \text{SDNN (день)} - 2,543 \times \text{RMSDD (день)} + \\ & + 0,062 \times \text{TP (день)} - 0,141 \times \text{ULF (день)} - 0,138 \times \text{VLF (день)} - 0,011 \times \text{LF (день)} - \\ & - 0,299 \times \text{HF (день)} + 2,031 \times \text{SDNN (ночь)} + 2,013 \times \text{RMSDD (ночь)} - 0,021 \times \\ & \times \text{TP (ночь)} + 0,032 \times \text{VLF (ночь)} - 188,308 \end{aligned}$$

Во время оценки чувствительности решающих правил, в соответствии со значениями линейных классифицирующих функций, к Gr 1 было неверно отнесено 3 (4,5%) пациента, Gr 2– 4 (6,7%), в КГ не отнесли ни одного человека. Таким образом, ХИМ I стадии правильно классифицировалась в 95,5%, ХИМ II стадии – в 93,3%, КГ – в 100% случаев. В целом точность дифференциации пациентов на предмет наличия/отсутствия ХИМ составила 95,4% [27].

Оценка по F –критерию показала высокую достоверность различий между группами (F –критерий между Gr1, Gr2 и КГ составил 11,230; $p < 0, 00000 \dots$). Оценка информативности каждого из признаков в трех группах показала, что наиболее информативными параметрами для точности диагностики ХИМ и ее дифференциации по стадиям заболевания являются показатели: SDNN день ($F=19,46775$; $p=0,000004$), ULF день ($F=12,93258$; $p=0,000089$), VLF ночь ($F=10,33236$; $p=0, 0,000386$) [27]. Данные представлены в таблице 5.9.

Таблица 5.9. – Оценка информативности признаков суточной variability сердечного ритма по F- критерию [27]

Признак (№)	Параметры суточной ВСР (день и ночь)	F- критерий	p
X1	mRR (день)	5,39905	0,009936
X2	SDNN (день)	19,46775	0,000004
X	RMSDD (день)	6,87558	0,003483
X4	TP (день)	1,33007	0,279609
X5	ULF (день)	12,93258	0,000089
X6	VLF (день)	9,41712	0,000670

продолжение таблицы 5.9.			
X7	LF (день)	2,45018	0,103364
X8	HF (день)	2,68506	0,084581
X9	SDNN (ночь)	2,57813	0,092636
X10	RMSDD (ночь)	5,96372	0,006597
X11	TP (ночь)	5,39905	0,011184
X12	VLF (ночь)	10,33236	0,000386
Общий показатель (F-критерий)		11, 230	0,0000...

В ходе проведенного многофакторного дифференциального анализа для трех групп пациентов нами выявлены 12 наиболее информативных параметров суточной ВСП (8 дневных и 4 ночных), а именно: mRR день, SDNN день и ночь, RMSDD день и ночь, TP день и ночь, ULF день, VLF день и ночь, LF день и HF день. Были получены дискриминантные функции и определены коэффициенты линейных классификационных функций для данных параметров суточной ВСП. Наиболее информативными показателями для диагностики ХИМ и ее дифференциации по стадиям заболевания являются параметры: SDNN день, ULF день, VLF ночь. Следует отметить, что точность постановки диагноза ХИМ и распределение пациентов в зависимости от стадии заболевания составила 95,4%, что стало возможным только при анализе как дневных, так и ночных параметров ВСП. Таким образом, наши исследования показывают необходимость изучения суточной ВСП как днем, так и ночью, для более точной диагностики вегетативных нарушений у пациентов на разных стадиях ХИМ [27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние годы цереброваскулярная патология во всем мире представляет серьезную социальную и медицинскую проблему, что, безусловно, связано с увеличением продолжительности жизни и широкой распространённостью сердечно - сосудистой патологии [11, 13]. Значительную долю в структуре цереброваскулярных расстройств занимает хроническая ишемия мозга, которая клинически проявляет себя снижением когнитивных функций, двигательными, координаторными и вегетативными расстройствами. Существующая тесная взаимосвязь между цереброваскулярной патологией и дисфункцией вегетативной нервной системы обуславливает необходимость изучения механизмов вегетативной регуляции у пациентов ХИМ.

Симптоматика вегетативных нарушений, в большей степени носит субъективный характер и основывается на внутренних ощущениях пациента, что значительно затрудняет конкретизацию клинической картины вегетативной дисфункции. На сегодняшний день, наиболее информативным и неинвазивным методом объективизации вегетативной дисфункции является суточная вариабельность сердечного ритма. Кроме того, данный метод позволяет изучить вегетативную регуляцию в течение суток, с оценкой дневных и ночных показателей отдельно у пациентов ХИМ.

В наше исследование включены 126 пациентов в возрасте от 60 до 75 лет (средний возраст $66,9 \pm 3,1$) с диагнозом хроническая ишемия мозга I, II стадий и 21 «практически здоровый» доброволец. Среди обследованных было 65 женщин (51,6%) и 61 мужчина (48,4%). У всех пациентов была диагностирована хроническая ишемия мозга в соответствии с классификацией сосудистых поражений головного и спинного мозга, разработанная в НИИ неврологии РАМН.

По результатам комплексного изучения неврологического и нейрокогнитивного статуса, данных нейровизуализационных исследований (МРТ головного мозга) и дополнительных ультразвуковых исследований (сердца и

брахиоцефальных сосудов) все пациенты были распределены на две группы: Gr1 включала 66 пациентов (52,4%) с ХИМ I стадии в возрасте $62 \pm 2,4$ лет, Gr2 – представлена 60 пациентами (47,6%) в возрасте $66,5 \pm 1,6$ лет.

При исследовании неврологического статуса пациентов в Gr1 выявлены основные неврологические синдромы: вестибулярные нарушения, нарушения в двигательной сфере, в виде повышения сухожильных рефлексов с верхних и нижних конечностей, астенический синдром и тревожно - депрессивный синдром. У всех пациентов данной группы были выявлены когнитивные нарушения легкой степени выраженности. В Gr2 ведущими неврологическими синдромами были: атактический синдром, нарушения в двигательной сфере, в виде повышения сухожильных рефлексов с верхних и нижних конечностей и легких парезов (1 балл), депрессивно- тревожный синдром. У всех пациентов выявлено умеренное снижение когнитивной деятельности.

По результатам нейрокогнитивного тестирования с помощью шкал MMSE, MoCA, теста «Батареи лобной дисфункции» у всех исследуемых пациентов выявлены когнитивные нарушения: легкой степени у пациентов ХИМ I стадии, умеренной - у пациентов ХИМ II стадии. Согласно полученным данным установлено, что по мере прогрессирования ХИМ нарастает выраженность когнитивных проявлений.

Для выявления и оценки тяжести тревожно - депрессивного синдрома использовали госпитальную шкалу тревоги и депрессии HADS и шкалу Цунга для самооценки депрессии. Установлено, что у пациентов ХИМ I стадии чаще выявлялись легкие депрессивные расстройства с субклинически выраженной тревогой, тогда как в группе пациентов ХИМ II преобладали умеренные депрессивные расстройства с клинически выраженной тревогой. Отмечено, что при нарастании тяжести заболевания, имеет место нарастание тревожных и депрессивных расстройств, что подтверждает высокую сопряженность между заболеваниями сердечно - сосудистого генеза и психоэмоциональными расстройствами.

Все исследуемые пациенты предъявляли жалобы на вегетативные нарушения. Наиболее частыми жалобами вегетативного характера в двух группах были: гиперемия лица, чувство озноба, дрожи, ощущение нехватки воздуха, чувство перебоев в работе сердца, снижение работоспособности, лабильность АД. Следует отметить, что у пациентов ХИМ I стадии преобладали жалобы характерные для вегетативной дисфункции симпатикотонической направленности, тогда как пациенты ХИМ II стадии чаще предъявляли жалобы парасимпатикотонического характера.

Анализируя кардиоваскулярные параметры УЗИ сердца нами установлено, что у пациентов Gr2 структурные показатели сердца, а именно: толщина МЖПд, толщина ЗСд, масса ЛЖ, ПЖ, АК, ЛП имели статистически значимые ($p < 0,05$) худшие показатели, чем в Gr1. При оценке диастолической функции по показателю митрального диастолического потока (МДП): Е/А и трикуспидального диастолического потока (ТДП): Е/А выявлены статистически значимые ($p < 0,05$) различия между исследуемыми группами, при этом у пациентов ХИМ II стадии данный показатель имел меньше значений, чем в группе ХИМ I стадии. Ультразвуковое исследование сердца и сосудов брахиоцефального ствола показало, что по мере прогрессирования ХИМ наблюдается ухудшение структурных (толщина МЖПд, толщина ЗСд, КДР, ЛП) и функциональных (систолические и диастолические) показателей сердца, а также нарастание атеросклеротических изменений в сонных артериях.

Согласно результатов анализа данных МРТ головного мозга пациентов ХИМ нами установлено, что у всех обследуемых выявлены единичные и множественные мелкие участки патологической интенсивности округлой формы с нечеткими контурами в проекциях перивентрикулярного и субкортикального белого вещества в зонах лобных, теменных и затылочных долей больших полушарий мозга сосудистого генеза. У большинства пациентов ХИМ I стадии выявлены зоны лейкоареоза различной локализации, однако чаще встречалась передняя локализации. У всех пациентов ХИМ II стадии выявлены зоны лейкоареоза, с преимущественно задней локализаций. Согласно полученным

результатам установлено, что по мере нарастания стадии ХИМ отмечается увеличение церебральной атрофии, в виде расширения субарахноидальных пространств и желудочковой системы мозга, выраженности зон лейкоареоза и увеличения очаговых изменений вещества мозга различной локализации.

При проведении суточной ВСП выявлено, что у всех пациентов ХИМ имеет место дисфункция ВНС. Суточные параметры ВСП КГ характеризовались преобладанием в спектральном анализе волн очень низкой частоты с соотношением составляющих спектра: VLF>ULF>LH>HF. Следует отметить, что суточная структура составляющего спектра (в том числе и днем, и ночью) не изменялась в зависимости от стадии ХИМ.

Нами установлено, что выраженность изменений суточной ВСП находится во взаимосвязи с тяжестью заболевания, причем степень вегетативных нарушений усугубляется в зависимости от стадии ХИМ. У пациентов ХИМ I и II стадий по сравнению с КГ выявлено значительное снижение общей мощности ВСП, снижение влияния нейрогуморальной регуляции со снижением симпатической активности и ослаблением вагусного влияния, снижением адаптационных возможностей сердечно-сосудистой системы. Нами установлены статистически значимые отличия в ночных и дневных показателях суточной ВСП, с достоверно худшими параметрами в дневное время у пациентов ХИМ II стадии. Следует отметить, что при нарастании тяжести заболевания отмечается снижение симпатического - вагусного баланса в ночное время. Следовательно, при оценке вегетативного обеспечения целесообразно учитывать как дневные, так и ночные параметры временных и частотных областей суточной ВСП.

При изучении взаимосвязи между показателями ВСП и когнитивными нарушениями у пациентов ХИМ с помощью корреляционного анализа установлено, что показатели MMSE и MoCA достоверно и положительно коррелировали с параметрами симпатической нервной системы (SDNN, SDANN, LF и соотношение LF/HF), однако не коррелировали с параметрами парасимпатической нервной системы RMSSD и HF в обеих группах. Выявлены положительные корреляционные связи между временными и спектральными

показателями ВСР с когнитивными характеристиками, а именно наличием более сильной корреляционной связи между симпатическими показателями ВСР и лучшими когнитивными результатами. В то же время, нами не обнаружены корреляционные связи между показателями парасимпатического влияния и когнитивной деятельностью. Таким образом, усиление работы симпатического звена нервной системы, а не снижение парасимпатического влияния, подразумевает хороший вклад симпатической вегетативной регуляции в общую когнитивную функцию.

Изучая влияние депрессивных расстройств на дизрегуляцию вегетативной нервной системы у пациентов ХИМ выявлены достоверные различия между показателями суточной ВСР у пациентов ХИМ I и II стадии, как с депрессивными расстройствами, так и без них. По данным суточного мониторинга ВСР у пациентов ХИМ с депрессивными расстройствами выявлено снижение ВСР. Следует отметить, что степень снижения ВСР коррелировала с неврологической симптоматикой: при умеренных проявлениях депрессии показатели ВСР были ниже, чем при легких депрессивных расстройствах. Анализ частоты распределения индивидуальных пиков суточных ритмов позволил установить нарушения внутренней и внешней синхронизации суточной ритмики показателей ВСР. С одновременным повышением тонуса симпатической части ВНС снижалась активность парасимпатической части ВНС.

С целью выявления взаимосвязей между функциями ВНС и структурно-функциональным состоянием сердца у пациентов ХИМ и КГ был проведен корреляционный анализ параметров суточной ВСР и УЗИ сердца. Выявлено большое количество корреляционных связей высокой и средней силы между исследуемыми параметрами, что указывает на обширное и сильное регуляторное влияние ВНС на сердечную деятельность у пациентов КГ без признаков ХИМ. Установлено, что по мере прогрессирования ХИМ уменьшалось количество, снижалась сила и изменялась направленность корреляционных связей между параметрами ВСР и УЗИ сердца, что свидетельствует об ухудшении регуляторных влияний ВНС на структурно-функциональное состояние сердца.

Резкое снижение количества и силы взаимосвязей между кардиальными параметрами и частотным показателем общей мощности спектра ВСП (TP) в Gr1, а затем и их полное отсутствие в Gr2 (по сравнению с КГ), указывает на выраженное снижение общей мощности нейрогуморальной регуляции ВНС. Отмечается значительное уменьшение взаимодействия парасимпатического звена регуляции (HF), показателя симпато-вагального баланса (LF/HF) с кардио - биомеханическими параметрами.

С целью выявления наиболее значимых вегетативно регулирующих и кардиоваскулярных факторов, влияющих на развитие ХИМ по данным суточной вариабельности сердечного ритма и УЗИ сердца, брахиоцефальных сосудов, нами был применен метод факторного анализа, который позволил разделить полученные диагностические признаки на группы, упорядочить их относительно важности в развитии заболевания. Нами выделено 5 наиболее информативных факторов. Следует отметить, что первый из них наиболее значимый в формировании ХИМ – это фактор, отражающий вегетативную регуляцию нервной системы в ночное время. Вторым по значимости является фактор, состоящий из показателей суточной ВСП, который отображает симпатовагальный баланс в дневное и ночное время. Третий фактор сформировал признаки, характеризующие кардио- биомеханику сердца, а полученные данные подтверждают особое значение в развитии ХИМ изменения параметров, отображающих структурное и функциональное состояние сердца. Анализ составляющих четвертого фактора, установил отрицательные факторные нагрузки показателей УЗИ брахиоцефальных сосудов, а именно процент стеноза АСБ в ВСА и ОСА. В последний из рассматриваемых факторов – пятый вошли два признака, имеющие статистически значимые положительные коэффициенты корреляции, интегрально характеризующие уровень функционирования системы кровообращения и днем, и ночью. ФА предоставил данные о важности параметров кардио - биомеханики сердца и выраженности атеросклеротических изменений в сонных артериях, полученные методом ультразвукового исследования. Применение ФА позволило сократить число переменных с

помощью редукции данных из 47 параметров к пространству факторов существенно меньшей размерности, которая равна 5.

У пациентов ХИМ по результатам ВСР был проведен многофакторный дискриминантный анализ. Применение МДА с дневными и ночными параметрами суточной ВСР у всех пациентов ХИМ и КГ выявило 12 из 20 наиболее информативных параметров суточной ВСР: mRR день, SDNN день и ночь, RMSSD день и ночь, TP день и ночь, ULF день, VLF день и ночь, LF день и HF день. Определены коэффициенты линейных классификационных функций для данных параметров суточной ВСР и построены математические модели диагностики ХИМ I, II стадий. Таким образом, ХИМ I стадии правильно классифицировалась в 95,5%, ХИМ II стадии – в 93,3%, КГ – в 100% случаев. В целом точность дифференциации пациентов на предмет наличия/отсутствия ХИМ составила 95,4%, что стало возможным только при анализе как дневных, так и ночных параметров ВСР.

Разработанные математические модели для ранней диагностики и стратификации стадий ХИМ, обладают достаточной надежностью и чувствительностью, что дает возможность использовать их в практике невролога и терапевта. Таким образом, наше исследование показывает необходимость изучения суточной ВСР как днем, так и ночью, для более точной диагностики вегетативных нарушений у пациентов на разных стадиях ХИМ.

ВЫВОДЫ

В диссертационной работе изложено новое решение актуальной научной задачи – на основании сопоставления клинико- неврологических, нейропсихологических, вегетативных и инструментальных (с использованием суточной ВСП) методов обследования, определена роль вегетативной регуляции в развитии и прогрессировании ХИМ у пожилых пациентов и разработана ее математическая модель.

1. У пожилых пациентов ХИМ I стадии основными клинико- неврологическими синдромами были: когнитивные нарушения (100%), вестибулярная дисфункция (69,7%) и астенический (68,1%) синдром. У пациентов ХИМ II стадии: когнитивные нарушения (100%), атактический синдром (71,6%), депрессивно - тревожные расстройства (55%), двигательные расстройства (65%). По мере прогрессирования заболевания отмечалось нарастание выраженности когнитивных нарушений, увеличение клинической выраженности неврологических синдромов и усиление проявлений тревожно-депрессивных расстройств у пожилых пациентов ХИМ II стадии.

1. У всех пожилых пациентов ХИМ I, II стадий выявлены вегетативные нарушения. По данным суточной ВСП у пожилых пациентов ХИМ I стадии выявлено статистически значимое ($p < 0,05$) снижение дневных показателей временной области (SDNN день, RMSDD день), а также дневных и ночных параметров частотной области (TP день и ночь; ULF день и ночь; LF день и ночь) суточной ВСП по сравнению с КГ. ХИМ II стадии характеризовалась дальнейшим снижением показателей суточной ВСП. Важной особенностью суточной ВСП является значимое ($p < 0,05$) снижение всех показателей временной (SDNN день и ночь; RMSDD день и ночь; pNNN50 день и ночь) и частотной (TP день и ночь; ULF день и ночь; VLF день и ночь; HF день и ночь; LF день и ночь) областей днем и ночью.

2. У всех пожилых пациентов ХИМ выявлены атеросклеротические изменения в сосудах брахиоцефального ствола по данным УЗИ, чаще встречалось поражение атеросклеротическими бляшками общих сонных артерий (100%), несколько реже во внутренних сонных артериях (у пациентов ХИМ I стадии - в 90% случаев, а у пациентов ХИМ II стадии в 76%). Кардиоваскулярные параметры УЗИ сердца у пожилых пациентов ХИМ II стадии были хуже чем у пациентов ХИМ I стадии ($p < 0,05$). По мере прогрессирования ХИМ изменялись кардиоваскулярные параметры, включающие в себя ухудшение структурных (толщина МЖПд, толщина ЗСд, КДР, ЛП) и функциональных (систолические и диастолические) показателей сердца, а также нарастание атеросклеротических изменений в сонных артериях.

4. По мере прогрессирования ХИМ у всех пожилых пациентов отмечается ухудшение регуляторных влияний ВНС на структурно-функциональное состояние сердца. При прогрессировании ХИМ отмечается нарастание органической патологии сердца, вследствие снижения чувствительности к нейрогуморальным воздействиям и нарушения симпатовагального баланса. Снижение количества и силы взаимосвязей между кардиальными параметрами и частотным показателем общей мощности спектра (TP) ВСР у пациентов ХИМ I стадии (при $p < 0,05$), а затем и их полное отсутствие у пациентов ХИМ II стадии (при $p < 0,05$), указывает на выраженное снижение общей мощности нейрогуморальной регуляции ВНС.

5. При проведении факторного анализа выявлено 5 наиболее значимых факторов в формировании ХИМ. Наиболее значимый - отражающий вегетативную регуляцию нервной системы в ночное время, позволил описать 32,6% дисперсии рассматриваемой системы признаков, а именно SDNN ночью, RMSDD ночью, pNN50 ночь, TP ночь, ULF ночь, LF ночь, LF ночь, HF ночь. Вторым по значимости является фактор, состоящий из показателей суточной ВСР, который отображает симпатовагальный баланс в дневное и ночное время, позволил описать 14,4% дисперсии рассматриваемой системы признаков: Lfnorm день, LF/HF день, IC день, Lfnorm ночь, LF/HF ночь. Третий фактор позволил

описать 11,5% дисперсии, сформировал признаки, характеризующие кардио-биомеханику сердца: МЖПд, КДР, КСР, УО, масса ЛЖ, переднезадний размер ПЖ, диаметр аорты, переднезадний размер ЛП, что показывает особое значение в развитии ХИМ изменения параметров, отображающих структурное и функциональное состояние сердца. Следующий фактор, позволил описать 5,6% дисперсии, установив отрицательные факторные нагрузки показателей УЗИ брахиоцефальных сосудов: процент стеноза АСБ ОСА справа, процент стеноза АСБ ВСА, процент стеноза АСБ ОСА слева и процент стеноза АСБ ВСА слева.

6. Разработана математическая модель для ранней диагностики и стратификации стадий ХИМ у пожилых пациентов. Выявлены 12 наиболее информативных параметров суточной ВСР: средняя длина интервала RR в дневное время (mRR день), стандартное отклонение средней длины R–R интервала в дневное и ночное время (SDNN день и ночь), квадратный корень среднеквадратических отклонений последовательных R–R интервалов в ночное и дневное время (RMSDD день и ночь), общая мощность спектра ритма сердца в дневное и ночное время (TP день и ночь), мощность сверхнизкой частоты в дневное время (ULF день), мощность очень низкой частоты в дневное и ночное время (VLF день и ночь), мощность низкой частоты в дневное время (LF день) и мощность высокой частоты в дневное время (HF день). Точность постановки диагноза ХИМ и распределение пациентов в зависимости от стадии заболевания составила 95,4%, что стало возможным благодаря анализу как дневных, так и ночных параметров ВСР.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Показано для ранней и своевременной диагностики ХИМ у пожилых пациентов в комплекс клинико - диагностических обследований включать исследование ВНС с изучением суточной ВСР.

2. Рекомендуется определение дневных и ночных параметров суточной ВСР у пожилых пациентов, что позволит диагностировать ХИМ на доклинической стадии заболевания.

3. Рекомендуется использовать разработанную нами математическую модель для определения ХИМ I, II стадий с использованием дневных (mRR, SDNN, RMSDD, TP, ULF, VLF, LF, HF) и ночных (SDNN, RMSDD, TP, VLF) параметров суточной ВСР в практике врачей - неврологов, врачей - терапевтов, семейных врачей.

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АД	артериальное давление
АК	систолическое раскрытие створок аортального клапана
АСБ	атеросклеротическая бляшка
ВНС	вегетативная нервная система
ВСА	внутренняя сонная артерия
ВСР	вариабельность сердечного ритма
ЗСд	толщина задней стенки левого желудочка в диастолу
КДР	переднезадний размер левого желудочка в диастолу
КИМ	комплекс интима – медиа
КСР	переднезадний размер левого желудочка в систолу
ЛЖ	левый желудочек
ЛП	переднезадний размер левого предсердия
МДА	многофакторный дискриминантный анализ
МРТ	магнитно-резонансная томография
ОНМК	острое нарушение мозгового кровообращения
ОСА	общая сонная артерия
Масса ЛЖ	масса миокарда левого желудочка
МжПд	толщина межжелудочковой перегородки в конце
МПД Е/А	диастолы отношение максимальной скорости раннего диастолического наполнения левого желудочка во время систолы к максимальной скорости наполнения левого предсердия
ПЖ	переднезадний размер правого желудочка
ПНС	парасимпатическая нервная система
СНС	симпатическая нервная система
УЗИ	ультразвуковое исследование
УО	ударный объём

ФА	факторный анализ
ФВ	фракция выброса
ХИМ	хроническая ишемия мозга
ЦНС	центральная нервная система
ЧСС	частота сердечных сокращений
dАорты	диаметр аорты на уровне створок
dНПВ	диаметр нижней полой вены
HF	мощность высокочастотного домена спектра
LF	мощность низкочастотного домена спектра
LF/HF	отношение мощностей низко- и высокочастотного доменов
mRR	средняя длина интервала R-R
pNN50	число последовательных пар RR – интервалов, отличающихся более, чем на 50 мс, деленное на общее число всех RR-интервалов
RMSSD	квадратный корень среднеквадратических отклонений последовательных R–R интервалов
SDNN	стандартное отклонение средней длины R–R интервала
TP	общая мощность спектра
ULF	мощность сверх низкочастотного домена спектра
VLF	мощность очень низкочастотного домена спектра

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Антипова, О. С. Проблемы и перспективы изучения вегетативной регуляции при депрессиях [Текст] / О. С. Антипова // Медицинский совет. – 2019. – № 6 (161). – С. 42–46.
2. Бурдаков, В. В. Когнитивные и вестибулярные нарушения у больных с хронической ишемией мозга / В. В. Бурдаков, Ю. С. Севастьянова // Оренбургский медицинский вестник. – 2020. – Т. 8, № 1 (29). – С. 20–24.
3. Вариабельность сердечного ритма у пациентов с сахарным диабетом и инсультом / В. И. Прекина, И. Ю. Чернова, О. Г. Самолькина [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, 6. – С. 14–14.
4. Васемазова, Е. Н. Оценка состояния вегетативной нервной системы посредством анализа variability ритма сердца при хронической ишемии мозга у пациентов разных возрастных групп : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук : специальность 14.01.11 «нервные болезни» / Васемазова Екатерина Николаевна ; ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Самара, 2020. – 142 с.
5. Вегетативные расстройства: клиника, лечение, диагностика / А. М. Вейн, Т. Г. Вознесенская, О. В. Воробьева [и др.] ; под ред. В. Л. Голубева. – Москва : ООО «Медицинское информационное агентство», 2010. – 642 с.
6. Вегетативная регуляция сердечной деятельности у пациентов с хронической ишемией мозга / Е. А. Статинова, Н. А. Кузьменко, А. И. Шульженко [и др.] // Архив клинической медицины. – 2022. – № 3 (31). – С. 237–243.
7. Взаимосвязь между показателями variability сердечного ритма и когнитивными нарушениями у пациентов с хронической ишемией мозга / Н. А. Кузьменко, В. С. Сохина, О. О. Кузьменко [и др.] // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. – 2022. – №1. – С. 88–94.
8. Взаимосвязь нейротрофического фактора и вегетативного дисбаланса у пациентов с обструктивным апноэ сна и коморбидной патологией / С. С. Рубина, Л. В.

- Чичановская, И. И. Макарова, Н. Н. Слюсарь // Медицинский альманах. – 2024. – № 2 (79). – С. 15–25.
9. Возможности методики вариабельности сердечного ритма в исследовании вегетативных нарушений у пациентов с хронической ишемией мозга / Е. А. Статинова, Н. А. Кузьменко, А. И. Шульженко [и др.] // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – 2023. – № 2 (7). – С. 135–144.
 10. Грибачева, И. А. Возможности мультимодальной нейропротекции у пациентов с хронической ишемией головного мозга на фоне артериальной гипертензии и атеросклероза / Т. Ф. Попова, Е. В. Петрова, А. В. Звонкова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2023. – № 15 (2). – С. 19–26.
 11. Диагностика и лечение хронической ишемии головного мозга / В. В. Захаров, Н. В. Вахнина, А. Г. Гоголева, С. К. Межмидинова // Медицинской совет. – 2020. – №8. – С. 44–49.
 12. Дифференциально-диагностическая значимость кардиоваскулярных показателей в развитии когнитивных нарушений у больных хронической ишемией мозга / Е. А. Статинова, Н. А. Кузьменко, А. И. Шульженко [и др.] // Журнал психиатрии и медицинской психологии. – 2021. – № 4 (56). – С. 62–70.
 13. Евзельман, М. А. Нейропротективная терапия хронической ишемии головного мозга / М. А. Евзельман, А. Ш. Мусхаджиева // Национальная ассоциация ученых. – 2020. – № 51-2 (51). – С. 30–35.
 14. Ерёмина, Н. М. Вариабельность сердечного ритма у пациентов с артериальной гипертензией разных гемодинамических фенотипов / Н. М. Ерёмина, Р. В. Хурса, И. Л. Месникова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – Т. 18, № S1. – С. 66–67.
 15. Изменения со стороны вегетативной нервной системы при хронической ишемии мозга / И. Е. Повереннова, Е. В. Хивинцева, А. В. Захаров [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2019. – № 1. – С. 165–172.
 16. Исследование вариабельности сердечного ритма во время сна: возможности и перспективы (обзор) / Д. А. Буцко, А. Ю. Горькавая, С. В. Кныш, Н. С. Чепурнова // Современные вопросы биомедицины. – 2024. – №8 (1). – С. 35–47.

17. Ключева, Е. Г. Цереброваскулярные заболевания. Головная боль : учебное пособие по частной неврологии / Е. Г. Ключева, М. В. Александров, Е. Б. Панина. – Санкт-Петербург : Издательство СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2019. – Ч. 1. – 47 с.
18. Количественные параметры variability сердечного ритма во время дыхательных проб / В. О. Самойлов, Е. М. Лесова, В. П. Катунцев, С. В. Божокин // Интегративная физиология. – 2021. – Т. 2, № 2. – С. 173–180.
19. Коломенцев, С. В. Клинико-нейрофизиологическая оценка вегетативной дисфункции при ишемическом инсульте : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук : специальность 14.01.11 «нервные болезни» / Коломенцев Сергей Витальевич ; Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова. - Санкт-Петербург, 2013. - 24 с.
20. Кондратюк, В. Е. Взаимосвязь между variability ритма и структурно-функциональным состоянием сердца у пациентов с церебральным атеросклерозом / В. Е. Кондратюк, М. С. Егорова, Е. А. Кононенко // Семейная медицина. – 2019. – № 3 (83). – С. 74–80.
21. Корепанов, А. Л. Variability сердечного ритма при когнитивной нагрузке / А. Л. Корепанов, Ю. В. Бобрик // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2022. – Т. 27, № 2. – С. 80–80.
22. Кузьменко, Н. А. Применение факторного анализа в диагностике хронической ишемии мозга / Н. А. Кузьменко // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – 2022. – №1 (7). – С. 125–131.
23. Курушина, О. В. Стратегии терапии пациента с хронической ишемией мозга / О. В. Курушина, А. Е. Барулин, Ю. С. Воробьева // Медицинский совет. – 2019. – № 21. – С. 86–93.
24. Лапанов, П. С. Влияние эмоционального реагирования на variability сердечного ритма как фактор риска сердечно-сосудистой патологии / П. С. Лапанов // Проблемы здоровья и экологии. – 2020. – № 1 (63). – С. 71–76.

25. Маркин, С. П. Современный подход к диагностике и лечению хронической ишемии мозга / С. П. Маркин // Русский медицинский журнал. Неврология. – 2010. – Т. 18, № 6. – С. 1–7.
26. Михайлова, А. В. Показатели вариабельности сердечного ритма у пациентов с болезнью Паркинсона / А. В. Михайлова, И. С. Медведева // Российский кардиологический журнал. – 2020. – № 2. – С. 11–11.
27. Многомерный дискриминантный анализ вариабельности сердечного ритма в диагностике хронической ишемии мозга / Е. А. Статинова, Н. А. Кузьменко, В. С. Сохина [и др.] // Архив клинической медицины. – 2022. – № 2 (31). – С.144–150.
28. Новиков, А. А. Подходы к оценке показателей вариабельности сердечного ритма (обзор литературы) / А. А. Новиков, А. В. Смоленский, А. В. Михайлова // Вестник новых медицинских технологий. – 2023. – Т. 17, № 3. – С. 85–94.
29. Новые патогенетические аспекты при хронической ишемии мозга / М. Р. Хыбыртова, И. Н. Долгова, В. А. Батурин [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2022. – № 1. – С. 14–16.
30. Особенности суточной вариабельности сердечного ритма у пациентов с хронической ишемией мозга / Е. А. Статинова, Н. А. Кузьменко, В. С. Сохина [и др.] // Университетская клиника. – 2022. – № 3 (44). – С. 32–38.
31. Петри, А. Наглядная медицинская статистика / Авива Петри, Керолайн Сэбин ; перевод с английского под редакцией В. П. Леонова. – 4-е издание, перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 214 с.
32. Пилюк, Т. М. Вариабельность сердечного ритма у пациентов с метаболическим синдромом и хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса / Т. М. Пилюк, А. М. Пристром // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2022. – Т. 20, № 5. – С. 512–518.
33. Регуляция вегетативной нервной системы у пациентов с хронической ишемией мозга с депрессивными расстройствами / Е. А. Статинова, Н. А. Кузьменко, В. С. Сохина [и др.] // Журнал психиатрии и медицинской психологии. – 2021. – № 3 (55). – С. 68–74.

34. Руководство пользователя системы холтеровского мониторирования «Кардиосенс + К»: инструкция к аппарату. – Харьков, 2017. – 5 с.
35. Соловьева, Э. Ю. Церебральная микроангиопатия в развитии хронической ишемии мозга: подходы к лечению / Э. Ю. Соловьева, И. П. Амелина // Медицинский совет. – 2020. – № 2. – С. 15–23.
36. Самородская, Н. А. Оценка влияния стресса на вариабельность сердечного ритма при гипертонической болезни / Н. А. Самородская // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2022. – Т. 19, № 1. – С. 92–94.
37. Современные методы исследования вегетативной регуляции у пациентов с хронической ишемией мозга / Н. А. Кузьменко, Е. А. Статинова, А. И. Шульженко [и др.] // Давиденковские чтения. XXV Юбилейный конгресс с международным участием / под редакцией проф. Ключевой Е.Г., проф. Голдобина В.В. – Санкт-Петербург, 2023. – С. 163–165.
38. Состояние вегетативной регуляции у больных с ишемическим инсультом в острейшем и остром периодах: наблюдательное когортное исследование / Н. Т. Чекеева, С. Г. Шлейфер, Е. В. Андрианова, А. Т. Жусупова // Кубанский научный медицинский вестник. – 2022. – Т. 29, № 5. – С. 123–136.
39. Чухонцева, Е. С. Комплексная лучевая диагностика хронической ишемии головного мозга / Е. С. Чухонцева // Смоленский медицинский альманах. – 2020. – № 1. – С. 301–305.
40. Шутов, А. Б. Определение факторных влияний центров вегетативной нервной системы в управлении ритмом сердца при выполнении ортостатической пробы / А. Б. Шутов, А. А. Мацканюк, К. В. Корней // Инновационная наука. – 2021. – № 3. – С. 141-151.
41. Шутов, А. Б. Роль центров вегетативной нервной системы в управлении сердечным ритмом при выполнении стандартной физической нагрузки / А. Б. Шутов, К. В. Корней, А. А. Мацканюк // Восточно-европейский научный журнал. – 2021. – № 3-2 (67). – С. 53–63.
42. Эмоциональные нарушения у пациентов с соматоформными расстройствами и их лечение / Л. С. Чутко [и др.] // Нервные болезни. – 2022. – № 1. – С. 39–44.

43. Яблчанский, Н. И. Вариабельность сердечного ритма в помощь практическому врачу / Н. И. Яблчанский, А. В. Мартыненко. – Харьков, 2010. – 131 с.
44. A meta-analysis of heart rate variability in major depression / C. Koch, M. S. Salzman [et al.] // *Psychological Medicine*. – 2019. – Vol. 49, N 12. – P. 1948–1957.
45. A randomized controlled trial of an exercise intervention promoting activity, independence and stability in older adults with mild cognitive impairment and early dementia (PrAISED) - A Protocol / R. K. Bajwa, S. E. Goldberg, V. Van der Wardt [et al.] // *Trials*. – 2019. – Vol. 20, N 1. – P. 815. doi: 10.1186/s13063-019-3871-9
46. A randomized placebo-controlled trial of using B vitamins to prevent cognitive decline in older mild cognitive impairment patients / T. Kwok, Y. Wu, J. Lee [et al.] // *Clin. Nutr.* – 2020. – Vol. 39, N 8. – P. 2399–2405. doi: 10.1016/j.clnu.2019.11.005
47. Age differences in cardiac autonomic regulation during intermittent exercise in the heat / A. Kaltsatou, A. D. Flouris, C. L. Herry [et al.] // *Eur. J. Appl. Physiol.* – 2020. – Vol. 120, N 2. – P. 453–465. doi: 10.1007/s00421-019-04290-8
48. Affective symptoms and risk of progression to mild cognitive impairment or dementia in subjective cognitive decline: A systematic review and meta-analysis / R. Desai, T. Whitfield, G. Said [et al.] // *Ageing Res. Rev.* – 2021. – Vol. 71. – P. 101419. doi: 10.1016/j.arr.2021.101419
49. An Amygdala-Hippocampus Subnetwork that Encodes Variation in Human Mood / L. A. Kirkby, F. J. Luongo, M. B. Lee [et al.] // *Cell*. – 2018. – Vol. 175, N 6. – P. 1688–1700.e14. doi: 10.1016/j.cell.2018.10.005
50. Analysis of Heart Rate Variability and Implication of Different Factors on Heart Rate Variability / R. Tiwari, R. Kumar, S. Malik [et al.] // *Curr. Cardiol. Rev.* – 2021. – Vol. 17, N 5. – e160721189770. doi: 10.2174/1573403X16999201231203854
51. Assessment of Gastrointestinal Autonomic Dysfunction: Present and Future Perspectives / D. S. Kornum, A. J. Terkelsen, D. Bertoli [et al.] // *J. Clin. Med.* – 2021. – Vol. 10, N 7. – P. 1392. doi: 10.3390/jcm10071392
52. Association Between Heart Rate Variability and Parkinson's Disease: A Meta-analysis / Y. Li, J. Wang, X. Li [et al.] // *Curr. Pharm. Des.* – 2021. – Vol. 27, N 17. – P. 2056–2067. doi: 10.2174/1871527319666200905122222

53. Autonomic Disturbances in Acute Cerebrovascular Disease / J. Mo, L. Huang, J. Peng [et al.] // *Neurosci Bull.* – 2019. – Vol. 35, N 1. – P. 133–144. doi: 10.1007/s12264-018-0299-2
54. Autonomic Dysfunction in α -Synucleinopathies / J. J. Mendoza-Velásquez, J. F. Flores-Vázquez, E. Barrón-Velázquez [et al.] // *Front Neurol.* – 2019. – N 10. – P. 363. doi: 10.3389/fneur.2019.00363
55. Autonomic Imbalance and Risk of Dementia and Stroke: The Framingham Study / G. Weinstein, K. Davis-Plourde, A. S. Beiser, S. Seshadri // *Stroke.* – 2021. – Vol. 52, N 6. – P. 2068–2076. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030601
56. Autonomic Nervous System Dysfunction: JACC Focus Seminar / J. J. Goldberger, R. Arora, U. Buckley, K. Shivkumar // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2019. – Vol. 73, N 10. – P. 1189–1206. doi: 10.1016/j.jacc.2018.12.064
57. Autonomic Nervous System Responses to Whole-Body Vibration and Mental Workload: A Pilot Study / H. Jalilian, Z. Zamanian, O. Gorjizadeh [et al.] // *Int. J. Occup. Environ. Med.* – 2019. – Vol. 10, N 4. – P. 174–184. doi: 10.15171/ijoem.2019.1688
58. Autonomic Regulation of Glucose Homeostasis: a Specific Role for Sympathetic Nervous System Activation / R. Carnagarin, V. B. Matthews, L. Y. Herat [et al.] // *Curr. Diab. Rep.* – 2018. – Vol. 18, N 11. – P. 107. doi: 10.1007/s11892-018-1069-2
59. Backhouse, E. V. Cerebral Small Vessel Disease: Early-Life Antecedents and Long-Term Implications for the Brain, Aging, Stroke, and Dementia / J. P. Boardman, J. M. Wardlaw // *Hypertension.* – 2024. – Vol. 81, N 1. – P. – 54–74. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19940
60. Balance of Autonomic Nervous Activity, Exercise, and Sleep Status in Older Adults: A Review of the Literature / M. Sato, F. Betriana, R. Tanioka [et al.] // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* – 2021. – Vol. 18, N 24. – P. 12896. doi: 10.3390/ijerph182412896
61. Benarroch, E. E. Physiology and Pathophysiology of the Autonomic Nervous System / E. E. Benarroch // *Continuum (Minneapolis Minn).* – 2020. – Vol. 26, N 1. – P. 12–24. doi: 10.1212/CON.0000000000000817

62. Blood Pressure and Risks of Cognitive Impairment and Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis of 209 Prospective Studies / Y. N. Ou, C. C. Tan, X. N. Shen [et al.] // *Hypertension*. – 2020. – Vol. 76, N 1. – P. 217–225. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14993
63. Bosch, R. Autonomes Nervensystem und Reflexsynkope / R. Bosch // *Herzschrittmacherther Elektrophysiol*. – 2021. – Bd. 32, N 3. — P. 330–334. doi: 10.1007/s00399-021-00775-2
64. Brain-Heart Axis and Biomarkers of Cardiac Damage and Dysfunction after Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis / C. Hu, A. Zheng, T. He, Z. Cao // *Int. J. Mol. Sci*. – 2020. – Vol. 21, N 7. – P. 2347. doi: 10.3390/ijms21072347
65. Breton, A. Cognitive tests for the detection of mild cognitive impairment (MCI), the prodromal stage of dementia: Meta-analysis of diagnostic accuracy studies / A. Breton, D. Casey, N. A. Arnaoutoglou // *Int. J. Geriatr. Psychiatry*. – 2019. – Vol. 34, N 2. – P. 233–242. doi: 10.1002/gps.5016
66. Buitrago-Ricaurte, N. Heart rate variability as an autonomic biomarker in ischemic stroke / N. Buitrago-Ricaurte, F. Cintra, G. S. Silva // *Arq. Neuropsiquiatr*. – 2020. – Vol. 78, N 11. – P. 724-732. doi: 10.1590/0004-282X20200087
67. Camacho, M. The Gastrointestinal Dysfunction Scale for Parkinson's Disease / M. Camacho, J. C. Greenland, C. H. Williams-Gray // *Mov. Disord*. – 2021. – Vol. 36, N 10. – P. 2358-2366. doi: 10.1002/mds.28675
68. Camilleri, M. Gastrointestinal motility disorders in neurologic disease / M. Camilleri // *J. Clin. Invest*. – 2021. – Vol. 131, N 4. – e143771. doi: 10.1172/JCI143771
69. Capilupi, M. J. Vagus Nerve Stimulation and the Cardiovascular System / M. J. Capilupi, S. M. Kerath, L. B. Becker // *Cold Spring Harb. Perspect. Med*. – 2020. – Vol. 10, N 2. – a034173. doi: 10.1101/cshperspect.a034173
70. Cardioneuroablation for Reflex Syncope: Efficacy and Effects on Autonomic Cardiac Regulation-A Prospective Randomized Trial / R. Piotrowski, J. Baran, A. Sikorska [et al.] // *JACC Clin. Electrophysiol*. – 2023. – Vol. 9, N 1. — P. 85–95. doi: 10.1016/j.jacep.2022.08.011

71. Cardiovascular autonomic dysfunction in insomnia patients with objective short sleep duration / D. C. Jarrin, H. Ivers, M. Lam [et al.] // *J. Sleep. Res.* – 2018. – Vol. 27, N 3. – e12663. doi: 10.1111/jsr.12663
72. Cheng, Y. C. Heart rate variability in patients with dementia or neurocognitive disorders: A systematic review and meta-analysis / Y. C. Cheng, Y. C. Huang, W. L. Huang // *Aust. N. Z. J. Psychiatry.* – 2022. – Vol. 56, N 1. – P. 16–27. doi: 10.1177/0004867420976853
73. Cheshire, W. P. Jr. Autonomic uprising: the tilt table test in autonomic medicine / W. P. Cheshire Jr., D. S. Goldstein // *Clin. Auton. Res.* – 2019. – Vol. 29, N 2. – P. 215–230. doi: 10.1007/s10286-019-00598-9
74. Cheshire, W. P. Sudomotor Dysfunction / W. P. Cheshire // *Semin. Neurol.* – 2020. – Vol. 40, N 5. – P. 560–568. doi: 10.1055/s-0040-1713847
75. Chow, K. E. Basic Tests of Autonomic Function / K. E. Chow, R. Dhyani, T. C. Chelimsky // *J. Clin. Neurophysiol.* – 2021. – Vol. 38, N 4. – P. 252–261. doi: 10.1097/WNP.0000000000000789
76. Chung, K. A. Gastrointestinal dysfunction in the synucleinopathies / K. A. Chung, R. F. Pfeiffer // *Clin. Auton. Res.* – 2021. – Vol. 31, N 1. – P. 77–99. doi: 10.1007/s10286-020-00745-7
77. Cognitive-exercise dual-task attenuates chronic cerebral ischemia-induced cognitive impairment by activating cAMP/PKA pathway through inhibiting EphrinA3/EphA4 / Z. Zhu, X. Tao, T. Dai [et al.] // *Exp. Neurol.* – 2024. – Vol. 372. – P. 114617. doi: 10.1016/j.expneurol.2023.114617
78. Cognitive impairment in heart failure is associated with altered Wnt signaling in the hippocampus / C. Toledo, C. Lucero, D. C. Andrade [et al.] // *Aging (Albany NY).* – 2019b. – N 11. – P. 5924–5942.
79. Comorbid Dysphagia and Malnutrition in Elderly Hospitalized Patients / L. Bomze, S. Dehom, W. P. Lao [et al.] // *Laryngoscope.* – 2021. – Vol. 131, N 11. – P. 2441–2447. doi: 10.1002/lary.29329

80. Comparison between physical and cognitive treatment in patients with MCI and Alzheimer's disease / C. Fonte, N. Smania, A. Pedrinolla [et al.] // *Aging* (Albany NY). – 2019. – Vol. 11, N 10. – P. 3138–3155. doi: 10.18632/aging.101970
81. Comparison of pain-provoked versus standard 40-min tilt table test for the conformation of vasovagal syncope / I. Adamec, A. Junaković, M. Krbot Skorić [et al.] // *Neurol. Sci.* – 2022. – Vol. 43, N 8. – P. 4847–4851. doi: 10.1007/s10072-022-06079-8
82. Coon, E. A. Autonomic Dysfunction in the Synucleinopathies / E. A. Coon // *Semin Neurol.* – 2020. – Vol. 40, N 5. – P. 492–501. doi: 10.1055/s-0040-1713844
83. Coon, E. A. Pure Autonomic Failure / E. A. Coon, W. Singer, P. A. Low // *Mayo Clin. Proc.* – 2019. – Vol. 94, N 10. – P. 2087–2098. doi: 10.1016/j.mayocp.2019.03.009
84. Correlation analysis between cerebral microangiopathy and autonomic nervous dysfunction / N. Liu, H. Wang, B. Han [et al.] // *Brain Behav.* – 2024. – Vol. 14, N 2. – P. 3391. doi: 10.1002/brb3.3391
85. Day and night heart rate variability using 24-h ECG recordings: a systematic review with meta-analysis using a gender lens / B. De Maria, M. Parati, L. A. Dalla Vecchia, M. T. La Rovere // *Clin. Auton. Res.* – 2023. – Vol. 33, N 6. – P. 821–841. doi: 10.1007/s10286-023-00969-3.
86. Dalise, A. M. Autonomic Nervous System and Cognitive Impairment in Older Patients: Evidence From Long-Term Heart Rate Variability in Real-Life Setting / A. M. Dalise // *Frontiers in Aging Neuroscience.* – 2020. – N 12. doi:10.3389/fnagi.2020.00040
87. DeLalio, L. J. Sympathetic Nervous System Contributions to Hypertension: Updates and Therapeutic Relevance / L. J. DeLalio, A. F. Sved, S. D. Stocker // *Can. J. Cardiol.* – 2020. – Vol. 36, N 5. – P. 712–720. doi: 10.1016/j.cjca.2020.03.003
88. Do informant-reported subjective cognitive complaints predict progression to mild cognitive impairment and dementia better than self-reported complaints in old adults? A meta-analytical stud / L. Pérez-Blanco, A. Felpete, S. B. Patten [et al.] // *Ageing Res. Rev.* – 2022. – Vol. 82. – P. 101772. doi: 10.1016/j.arr.2022.101772
89. Dual-Task Exercise Reduces Cognitive-Motor Interference in Walking and Falls After Stroke / M. Y. C. Pang, L. Yang, H. Ouyang [et al.] // *Stroke.* – 2018. – Vol. 49, N 12. – P. 2990–2998. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.022157

90. Dysphagia in Older Adults / S. Thiyagalingam, A. E. Kulinski, B. Thorsteinsdottir [et al.] // *Mayo Clin. Proc.* – 2021. – Vol. 96, N 2. – P. 488–497. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.08.001
91. Dysphagia in the elderly population: A Videofluoroscopic study / S. Mehraban-Far, J. Alrassi, R. Patel [et al.] // *Am. J. Otolaryngol.* – 2021. – Vol. 42, N 2. – P. 102854. doi: 10.1016/j.amjoto.2020.102854
92. Effect of selective sleep deprivation on heart rate variability in post-90s healthy volunteers / F. Liu, B. Qu, L. Wang [et al.] // *Math Biosci. Eng.* — 2022. – Vol. 19, N 12. – P. 13851–13860. doi: 10.3934/mbe.2022645
93. Effects of autonomic nervous system activation on endothelial function in response to acute exercise in hypertensive individuals: study protocol for a randomized double-blind study / G. Waclawovsky, S. G. Neto, L. F. C. Boll, M. C. Irigoyen // *Trials.* – 2021. – Vol. 22, N 1. — P. 548. doi: 10.1186/s13063-021-05516-x
94. Effects of Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia on Sleep, Symptoms, Stress, and Autonomic Function Among Patients With Heart Failure / N. S. Redeker, S. Conley, G. Anderson [et al.] // *Behav. Sleep Med.* – 2020. – Vol. 18, N 2. – P. 190–202. doi: 10.1080/15402002.2018.1546709
95. Effects of creative expression therapy for older adults with mild cognitive impairment at risk of Alzheimer's disease: a randomized controlled clinical trial / J. Zhao, H. Li, R. Lin [et al.] // *Clin. Interv. Aging.* – 2018. – Vol. 13. – P. 1313–1320. doi: 10.2147/CIA.S161861
96. Effects of different exercise interventions on heart rate variability and cardiovascular health factors in older adults: a systematic review / B. Grässler, B. Thielmann, I. Böckelmann, A. Hökelmann // *Eur. Rev. Aging. Phys. Act.* – 2021. – Vol. 18, N 1. – P. 24. doi: 10.1186/s11556-021-00278-6
97. Effects of Heart Rate Variability Biofeedback in Patients With Acute Ischemic Stroke: A Randomized Controlled Trial / W. L. Chang, J.-T. Lee, C.-R. Li [et al.] // *Biol. Res. Nurs.* – 2020. — Vol. 22, N 1. – P. 34–44. doi: 10.1177/1099800419881210
98. Effects of Lifestyle Modification on Patients With Resistant Hypertension: Results of the TRIUMPH Randomized Clinical Trial / J. A. Blumenthal, A. L. Hinderliter, P. J.

- Smith [et al.] // *Circulation*. – 2021. – Vol. 144, N 15. – P. 1212–1226. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055329
99. Effects of low- and high-intensity physical exercise on physical and cognitive function in older persons with dementia: a randomized controlled trial / L. M. J. Sanders, E. Karssemeijer, T. Hortobagyi [et al.] // *Alzheimers Res. Ther.* – 2020. – Vol. 12, N 1. – P. 28. doi: 10.1186/s13195-020-00597-3
100. Effects of physical activity and exercise on the cognitive function of patients with Alzheimer disease: a meta-analysis / S. Jia, J.-H. Liang, Y. Xu, Y.-Q. Wang // *BMC Geriatr.* – 2019. – Vol. 19, N 1. — P. 181. doi: 10.1186/s12877-019-1175-2
101. Effects of Resistance Training Intensity on Heart Rate Variability at Rest and in Response to Orthostasis in Middle-Aged and Older Adults / L. L. Lin, Y.-J. Chen, T.-Y. Lin, T.-C. Weng // *Int. J. Environ. Res. Public Health*. – 2022. – Vol. 19, N 17. – P. 10579. doi: 10.3390/ijerph191710579
102. Effects of resistance training protocols on nonlinear analysis of heart rate variability in metabolic syndrome / N. Turri-Silva, D. M. Garner, S. H. Moosavi [et al.] // *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. – 2018. – Vol. 51. – P. 111–119
103. Effects of Spermidine Supplementation on Cognition and Biomarkers in Older Adults With Subjective Cognitive Decline: A Randomized Clinical Trial / C. Schwarz, G. S. Benson, N. Horn [et al.] // *JAMA Netw Open*. – 2022. – Vol. 5, N 5. – e2213875. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.13875
104. Effects of voluntary slow breathing on heart rate and heart rate variability: A systematic review and a meta-analysis / S. Laborde, M. S. Allen, U. Borges [et al.] // *Neurosci Biobehav. Rev.* – 2022. – Vol. 138. – P. 104711. doi: 10.1016/j.neubiorev.2022.104711
105. Effects of weight changes in the autonomic nervous system: A systematic review and meta-analysis / J. Costa, A. Moreira, P. Moreira [et al.] // *Clin. Nutr.* – 2019. – Vol. 38, N 1. – P. 110—126. doi: 10.1016/j.clnu.2018.01.006
106. Efficacy of Propranolol, Bisoprolol, and Pyridostigmine for Postural Tachycardia Syndrome: a Randomized Clinical Trial / J. Moon, D.-Y. Kim, W.-J. Lee [et al.] // *Neurotherapeutics*. – 2018. – Vol. 15, N 3. – P. 785–795. doi: 10.1007/s13311-018-0612-9

107. Electrodiagnostic assessment of the autonomic nervous system: A consensus statement endorsed by the American Autonomic Society, American Academy of Neurology, and the International Federation of Clinical Neurophysiology / W. P. Cheshire, R. Freeman, C. H. Gibbons [et al.] // *Clin. Neurophysiol.* – 2021. – Vol. 132, N 2. – P. 666–682. doi: 10.1016/j.clinph.2020.11.024
108. Factors that affect heart rate variability following acute resistance exercise: A systematic review and meta-analysis / S. U. Marasingha-Arachchige, J. Á. Rubio-Arias, P. E. Alcaraz, L. H. Chung // *J. Sport Health Sci.* – 2022. – Vol. 11, N 3. – P. 376–392. doi: 10.1016/j.jshs.2020.11.008
109. Farooq, S. Clinical neurophysiology of multiple system atrophy / S. Farooq, T. C. Chelimsky // *Handb. Clin. Neurol.* – 2019. – Vol. 161. – P. 423-428. doi: 10.1016/B978-0-444-64142-7.00065-5
110. Galin, S. The Predictive Potential of Heart Rate Variability for Depression / S. Galin, H. Keren // *Neuroscience.* – 2024. – Vol. 546. – P. 88–103. doi: 10.1016/j.neuroscience.2024.03.013
111. Gastrointestinal Tract Disorders in Older Age / I. Dunic, T. Nordin, M. Jecmenica [et al.] // *Can. J. Gastroenterol Hepatol.* – 2019. – Vol. 2019. – P. 6757524. doi: 10.1155/2019/6757524
112. Gibbons, C. H. Basics of autonomic nervous system function / C. H. Gibbons // *Handb Clin. Neurol.* – 2019. – Vol. 160. – P. 407—418. doi: 10.1016/B978-0-444-64032-1.00027-8
113. Goldstein, D. S. How does homeostasis happen? Integrative physiological, systems biological, and evolutionary perspectives / D. S. Goldstein // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2019. – Vol. 316, N 4. – R301–R317. doi: 10.1152/ajpregu.00396.2018
114. Hartmann, R. Heart Rate Variability as Indicator of Clinical State in Depression / R. Hartmann // *Front Psychiatry.* – 2019. – N 9. – P. 735. doi: 10.3389/fpsy.2018.00735
115. Hayano, J. Pitfalls of assessment of autonomic function by heart rate variability / J. Hayano, E. Yuda // *J. Physiol. Anthropol.* – 2019. – Vol. 38, N 1. – P. 3. doi: 10.1186/s40101-019-0193-2

116. Heart rate and high frequency heart rate variability during stress as biomarker for clinical depression. A systematic review / C. Schiweck, D. Piette, D. Berckmans [et al.] // *Psychol. Med.* – 2019. – Vol. 49, N 2. – P. 200–211. doi: 10.1017/S0033291718001988
117. Heart rate distribution in paced and non-paced patients with severe recurrent reflex syncope and tilt-induced asystole: Findings from the BIOSync CLS study / V. Russo, I. Anguera, F. J. de Lange [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2021. – Vol. 335. – P. 52–54. doi: 10.1016/j.ijcard.2021.04.032
118. Heart rate variability: are you using it properly? Standardisation checklist of procedures / A. M. Catai, C. M. Pastre, M. F. de Godoy [et al.] // *Braz. J. Phys. Ther.* – 2020. – Vol. 24, N 2. – P. 91–102. doi: 10.1016/j.bjpt.2019.02.006
119. Heart rate variability and cardiovascular diseases: A Mendelian randomization study / Y. Zhao, H. Yu, A. Gong [et al.] // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2024. – Vol. 54, N 1. – P. 14085. doi: 10.1111/eci.14085
120. Heart rate variability biofeedback in chronic disease management: A systematic review / C. Fournié, F. Chouchou, G. Dalleau [et al.] // *Complement Ther. Med.* – 2021. – Vol. 60. — P. 102750. doi: 10.1016/j.ctim.2021.102750
121. Heart Rate Variability Features as Predictors of Intermittent Theta-Burst Stimulation Response in Posttraumatic Stress Disorder / C. Cosmo, A. V. Seligowski, E. M. Aiken [et al.] // *Neuromodulation.* – 2022. – Vol. 25, N 4. – P. 588–595. doi: 10.1111/ner.13529
122. Heart rate variability for medical decision support systems: A review / O. Faust, W. Hong, H. W. Loh [et al.] // *Comput. Biol. Med.* – 2022. – Vol. 145. – P. 105407. doi: 10.1016/j.compbiomed.2022.105407
123. Heart rate variability in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis / T. Benichou, B. Pereira, M. Mermillod [et al.] // *PLoS One.* – 2018. – Vol. 13, N 4. – P. e0195166. doi: 10.1371/journal.pone.0195166
124. Hypertension and Mild Cognitive Impairment: State-of-the-Art Review / S. Shajahan, R. Peters, C. Carcel [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 2024. – Vol. 37, N 6. – P. 385–393. doi:10.1093/ajh/hpae007

125. Hypertension Treatment Effects on Orthostatic Hypotension and Its Relationship With Cardiovascular Disease / S. P. Juraschek, L. J. Appel, E. R. Miller 3rd. [et al.] // Hypertension. – 2018. – Vol. 72, N 4. – P. 986-993. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11337
126. Illigens, B. M. W. Autonomic testing, methods and techniques / B. M. W. Illigens, C. H. Gibbons // Handb Clin. Neurol. – 2019. – Vol. 160. – P. 419–433. doi: 10.1016/B978-0-444-64032-1.00028-X
127. Imai, J. Regulation of systemic metabolism by the autonomic nervous system consisting of afferent and efferent innervation / J. Imai, H. Katagiri // Int. Immunol. – 2022. – Vol. 34, N 2. – P. 67—79. doi: 10.1093/intimm/dxab023
128. Impairments in cognitive performance in chronic fatigue syndrome are common, not related to co-morbid depression but do associate with autonomic dysfunction / L. J. Robinson, P. Gallagher, S. Watson [et al.] // PLoS One. – 2019. – Vol. 14, N 2. – e0210394. doi: 10.1371/journal.pone.0210394
129. Implementation of supervised physical training to reduce vasovagal syncope recurrence: A randomized controlled trial / F. Aghajani, H. Tavolinejad, S. Sadeghian [et al.] // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2022. – Vol. 33, N 8. – P. 1863–1870. doi: 10.1111/jce.15578
130. Inter- and intraindividual variability in daily resting heart rate and its associations with age, sex, sleep, BMI, and time of year: Retrospective, longitudinal cohort study of 92,457 adults / G. Quer, P. Gouda, M. Galarnyk [et al.] // PLoS One. – 2020. – Vol. 15, N 2. – e0227709. doi: 10.1371/journal.pone.0227709
131. Interactions between central nervous system and peripheral metabolic organs / W. Zeng, F. Yang, W. L. Shen [et al.] // Sci China Life Sci. – 2022. – Vol. 65, N 10. – P. 1929–1958. doi: 10.1007/s11427-021-2103-5
132. Jongsiriyanyong, S. Mild Cognitive Impairment in Clinical Practice: A Review Article / S. Jongsiriyanyong, P. Limpawattana // Am. J. Alzheimers Dis. Other Demen. – 2018. – Vol. 33, N 8. – P. 500–507. doi: 10.1177/1533317518791401
133. Jung, W. Heart and Brain Interaction of Psychiatric Illness: A Review Focused on Heart Rate Variability, Cognitive Function, and Quantitative Electroencephalography / W.

- Jung, K. I. Jang, S. H. Lee // *Clin. Psychopharmacol. Neurosci.* – 2019. – Vol. 17, N 4. – P. 459–474. doi: 10.9758/cpn.2019.17.4.459.
134. Kabir, M. A. Pure autonomic failure / M. A. Kabir, T. C. Chelimsky // *Handb Clin. Neurol.* – 2019. – Vol. 161. – P. 413–422. doi: 10.1016/B978-0-444-64142-7.00064-3
135. Kim, M. S. Early differentiation of dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease: Heart rate variability at mild cognitive impairment stage / M. S. Kim, J. H. Yoon, J. M. Hong // *Clinical Neurophysiology.* – 2018. – Vol. 129. – P. 1570–1578.
136. Kohno, R. Tilt table testing for syncope and collapse / R. Kohno, W. O. Adkisson, D. G. Benditt // *Herzschrittmacherther Elektrophysiol.* – 2018. – Bd. 29, N 2. – S. 187–192. doi: 10.1007/s00399-018-0568-9
137. Lee, D. Effect of afferent electrical stimulation with mirror therapy on motor function, balance, and gait in chronic stroke survivors: a randomized controlled trial / D. Lee, G. Lee // *Eur. J. Phys. Rehabil. Med.* – 2019. – Vol. 55, N 4. – P. 442–449. doi: 10.23736/S1973-9087.19.05334-6
138. Low-Frequency Vibration Facilitates Post-Exercise Cardiovascular Autonomic Recovery / K. C. Liu, J.-S. Wang, C.-Y. Hsu [et al.] // *J. Sports Sci. Med.* – 2021. – Vol. 20, N 3. – P. 431–437. doi: 10.52082/jssm.2021.431
139. Madden, C. J. Central nervous system circuits that control body temperature / C. J. Madden, S. F. Morrison // *Neurosci Lett.* – 2019. – Vol. 696. – P. 225–232. doi: 10.1016/j.neulet.2018.11.027
140. Major, G. I. bleeding in older persons using aspirin: incidence and risk factors in the ASPREE randomised controlled trial / S. E. Mahady // *Gut.* – 2021. – Vol. 70, N 4. – P. 717–724. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321585
141. Management of mild cognitive impairment (MCI): The need for national and international guidelines / S. Kasper, C. Bancher, A. Eckert [et al.] // *World J. Biol. Psychiatry.* – 2020. – Vol. 21, N 8. – P. 579–594. doi: 10.1080/15622975.2019.1696473
142. Mayo, O. Interpersonal autonomic nervous system synchrony and its association to relationship and performance - a systematic review and meta-analysis / O. Mayo, M. Lavidor, I. Gordon // *Physiol. Behav.* – 2021. – Vol. 235. – P. 113391. doi: 10.1016/j.physbeh.2021.113391

143. McAllen, R. M. Reflex regulation of systemic inflammation by the autonomic nervous system / R. M. McAllen, M. J. McKinley, D. Martelli // *Auton Neurosci.* – 2022. – Vol. 237. – P. 102926. doi: 10.1016/j.autneu.2021.102926
144. Measures of CNS-Autonomic Interaction and Responsiveness in Disorder of Consciousness / F. Riganello, S. K. Larroque, C. Di Perri, V. Prada // *Front Neurosci.* – 2019. – Vol. 13. – P. 530. doi: 10.3389/fnins.2019.00530
145. Mind-body exercise improves cognitive function and modulates the function and structure of the hippocampus and anterior cingulate cortex in patients with mild cognitive impairment / J. Tao, J. Liu, X. Chen [et al.] // *Neuroimage Clin.* – 2019. – Vol. 23. – P. 101834. doi: 10.1016/j.nicl.2019.101834
146. Modified Valsalva maneuver for treatment of supraventricular tachycardias: A Meta-analysis / Q. Lan, B. Han, F. Wu [et al.] // *Am. J. Emerg. Med.* – 2021. – Vol. 50. – P. 507–512. doi: 10.1016/j.ajem.2021.08.067
147. Morley, J. E. An Overview of Cognitive Impairment / J. E. Morley // *Clin. Geriatr. Med.* – 2018. – Vol. 34, N 4. – P. 505–513. doi: 10.1016/j.cger.2018.06.003
148. Motiejunaite, J. Adrenergic receptors and cardiovascular effects of catecholamines / J. Motiejunaite, L. Amar, E. Vidal-Petiot // *Ann. Endocrinol. (Paris).* – 2021. – Vol. 82, N 3-4. – P. 193-197. doi: 10.1016/j.ando.2020.03.012
149. Negative Emotions and the Course of Depression During Psychotherapy in Suicidal Older Adults With Depression and Cognitive Impairment / E. Arslanoglou, S. Banerjee, J. Pantelides [et al.] // *Am. J. Geriatr. Psychiatry.* – 2019. – Vol. 27, N 12. – P. 1287–1295. doi: 10.1016/j.jagp.2019.08.018
150. Neurocognitive disorders in heart failure: Novel pathophysiological mechanisms underpinning memory loss and learning impairment / C. Toledo, D. C. Andrade, H. S. Díaz [et al.] // *Molecular Neurobiology.* – 2019a. – Vol. 56. – P. 8035–8051.
151. Nouriel, J. E. The interplay between autonomic imbalance, cardiac dysfunction, and blood pressure variability in sepsis / J. E. Nouriel, J. H. Paxton // *Am. J. Emerg. Med.* – 2018. – Vol. 36, N 2. – P. 322–323. doi: 10.1016/j.ajem.2017.11.055

152. Orthostatic Hypotension, Cardiovascular Outcomes, and Adverse Events: Results From SPRINT / S. P. Juraschek, A. A. Taylor, J. T. Wright Jr. [et al.] // *Hypertension*. – 2020. – Vol. 75, N 3. – P. 660-667. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14309
153. Orthostatic Hypotension and Falls in Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis / A. Mol, P. T. S. B. Hoang, S. Sharmin [et al.] // *J. Am. Med. Dir. Assoc.* – 2019. – Vol. 20, N 5. – P. 589–597.e5. doi: 10.1016/j.jamda.2018.11.003
154. Orthostatic hypotension in older people: considerations, diagnosis and management / M. Dani, A. Dirksen, P. Taraborrelli [et al.] // *Clin. Med. (Lond)*. – 2021. – Vol. 21, N 3. – e275–e282. doi: 10.7861/clinmed.2020-1044
155. Owens, A. P. The Role of Heart Rate Variability in the Future of Remote Digital Biomarkers / A. P. Owens // *Front. Neurosci.* – 2020. – Vol. 14. – P. 582145. doi: 10.3389/fnins.2020.582145
156. Peltier, A. C. Autonomic Dysfunction from Diagnosis to Treatment / A. C. Peltier // *Prim. Care*. – 2024. – Vol. 51, N 2. – P. 359–373. doi: 10.1016/j.pop.2024.02.006
157. Percutaneous mastoid electrical stimulator alleviates autonomic dysfunction in patients with acute ischemic stroke / L. He, J. Wang, Y. Liu [et al.] // *Neurol. Res.* – 2018. – Vol. 40, N 11. – P. 995–1000. doi: 10.1080/01616412.2018.1508548
158. Porges, S. W. Heart Rate Variability: A Personal Journey / S. W. Porges, D. Benton // *Appl. Psychophysiol. Biofeedback*. – 2022. – Vol. 47, N 4. – P. 259–271. doi: 10.1007/s10484-022-09559-x
159. Prevalence of initial orthostatic hypotension in older adults: a systematic review and meta-analysis / J. Tran, S. L. Hillebrand, C. G. M. Meskers [et al.] // *Age Ageing*. – 2021. – Vol. 50, N 5. – P. 1520–1528. doi: 10.1093/ageing/afab090
160. Recommendations for tilt table testing and other provocative cardiovascular autonomic tests in conditions that may cause transient loss of consciousness : Consensus statement of the European Federation of Autonomic Societies (EFAS) endorsed by the American Autonomic Society (AAS) and the European Academy of Neurology (EAN) / R. D. Thijs, M. Brignole, C. Falup-Pecurariu [et al.] // *Clin. Auton. Res.* – 2021. – Vol. 31, N 3. – P. 369–384. doi: 10.1007/s10286-020-00738-6

161. Regulation of sympathetic vasomotor activity by the hypothalamic paraventricular nucleus in normotensive and hypertensive states / R. A. Dampney, L. C. Michelini, D.-P. Li, H.-L. Pan // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2018. – Vol. 315, N 5. – H1200–H1214. doi: 10.1152/ajpheart.00216.2018
162. Regulation of the Autonomic Nervous System on Intestine / H. Duan, X. Cai, Y. Luan [et al.] // *Front Physiol.* – 2021. – N 12. – P. 700129. doi: 10.3389/fphys.2021.700129
163. Reliability, validity, and responsiveness of three scales for measuring balance in patients with chronic stroke / A. H. Alghadir, E. S. Al-Eisa, S. Anwer, B. Sarkar // *BMC Neurol.* – 2018. – Vol. 18, N 1. – P. 141. doi: 10.1186/s12883-018-1146-9
164. Restoration of sympatho-parasympathetic balance in heart rate variability in the development of psychoemotional stress against the background of taurine in experiment / E. Avetisyan, A. Petrosyan, L. Avanesyan [et al.] // *Georgian Med. News.* – 2018. – Vol. 1 (274). — P. 168–173.
165. Reynolds, G. O. Mindfulness and Cognitive Training Interventions in Mild Cognitive Impairment: Impact on Cognition and Mood / G. O. Reynolds, K. Willment, S. A. Gale // *Am. J. Med.* – 2021. – Vol. 134, N 4. P. 444–455. doi: 10.1016/j.amjmed.2020.10.041
166. Risk and predictors of dementia and parkinsonism in idiopathic REM sleep behaviour disorder: a multicentre study / R. B. Postuma, A. Iranzo, M. Hu [et al.] // *Brain.* – 2019. – Vol. 142, N 3. — P. 744–759. doi: 10.1093/brain/awz030
167. Saedon, N. I. The Prevalence of Orthostatic Hypotension: A Systematic Review and Meta-Analysis / N. I. Saedon, M. Pin Tan, J. Frith // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* – 2020. – Vol. 75, N 1. — P. 117–122. doi: 10.1093/gerona/gly188
168. Safarpour, D. Gastrointestinal Dysfunction in Parkinson's Disease / D. Safarpour, K. Sharzehi, R. F. Pfeiffer // *Drugs.* – 2022. – Vol. 82, N 2. – P. 169–197. doi: 10.1007/s40265-021-01664-1
169. Safety, Efficacy, and Feasibility of Intranasal Insulin for the Treatment of Mild Cognitive Impairment and Alzheimer Disease Dementia: A Randomized Clinical Trial / S. Craft, R. Raman, T. W. Chow [et al.] // *JAMA Neurol.* – 2020. – Vol. 77, N 9. – P. 1099–1109. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1840

170. Scott-Solomon, E. The sympathetic nervous system in development and disease / E. Scott-Solomon, E. Boehm, R. Kuruvilla // *Nat. Rev. Neurosci.* – 2021. – Vol. 22, N 11. – P. 685–702. doi: 10.1038/s41583-021-00523-y
171. Siciliano, R. E. Autonomic nervous system correlates of posttraumatic stress symptoms in youth: Meta-analysis and qualitative review / R. E. Siciliano, A. S. Anderson, B. E. Compas // *Clin. Psychol. Rev.* – 2022. – Vol. 92. – P. 102125. doi: 10.1016/j.cpr.2022.102125
172. Smith, D. M. Valence encoding in the amygdala influences motivated behavior / D. M. Smith, M. M. Torregrossa // *Behav. Brain. Res.* – 2021. – Vol. 411. – P. 113370. doi: 10.1016/j.bbr.2021.113370
173. Spallone, V. Blood Pressure Variability and Autonomic Dysfunction / V. Spallone // *Curr. Diab. Rep.* – 2018. – Vol. 18, N 12. – P. 137. doi: 10.1007/s11892-018-1108-z
174. Spallone, V. Update on the Impact, Diagnosis and Management of Cardiovascular Autonomic Neuropathy in Diabetes: What Is Defined, What Is New, and What Is Unmet / V. Spallone // *Diabetes Metab. J.* – 2019. – Vol. 43, N 1. – P. 3-30. doi: 10.4093/dmj.2018.0259
175. Stress, hypoglycemia, and the autonomic nervous system / A. Haas, D. Borsook, G. Adler, R. Freeman // *Auton. Neurosci.* – 2022. – Vol. 240. – P. 102983. doi: 10.1016/j.autneu.2022.102983
176. Stroke-Heart Syndrome: Recent Advances and Challenges / J. F. Scheitz, L. A. Sposato, J. Schulz-Menger [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* – 2022. – Vol. 11, N 17. – e026528. doi: 10.1161/JAHA.122.026528
177. Study of heart rate recovery and cardiovascular autonomic modulation in healthy participants after submaximal exercise / T. P. Facioli, S. V. Philbois, A. C. Gastaldi [et al.] // *Sci Rep.* – 2021. – Vol. 11, N 1. – P. 3620. doi: 10.1038/s41598-021-83071-w
178. Study on the effect of acupuncture treatment on autonomic nerve dysfunction in convalescent period of stroke based on heart rate variability assessment technique / S. Jia, W. Lu, M. Hang [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2022. – Vol. 101, N 50. – e32355. doi: 10.1097/MD.00000000000032355

179. Subjective Cognitive Decline: Level of Risk for Future Dementia and Mild Cognitive Impairment, a Meta-Analysis of Longitudinal Studies / K. E. Pike, M. G. Cavuoto, L. Li [et al.] // *Neuropsychol Rev.* – 2022. – Vol. 32, N 4. – P. 703–735. doi: 10.1007/s11065-021-09522-3
180. Sympathovagal imbalance in early ischemic stroke is linked to impaired cerebral autoregulation and increased infarct volumes / P. Castro, J. Serrador, F. Sorond [et al.] // *Auton. Neurosci.* – 2022. – Vol. 241. – P. 102986. doi: 10.1016/j.autneu.2022.102986
181. Tangalos, E. G. Mild Cognitive Impairment in Geriatrics / E. G. Tangalos, R. C. Petersen // *Clin. Geriatr. Med.* – 2018. – Vol. 34, N 4. – P. 563–589. doi: 10.1016/j.cger.2018.06.005
182. The benefit of closed loop stimulation in patients with cardioinhibitory vasovagal syncope confirmed by head-up tilt table testing: a systematic review and meta-analysis / M. Ruzieh, M. Ghahramani, M. Nudy [et al.] // *J. Interv. Card. Electrophysiol.* – 2019. – Vol. 55, N 1. – P. 105–113. doi: 10.1007/s10840-019-00531-0
183. The sympathetic nervous system in the 21st century: Neuroimmune interactions in metabolic homeostasis and obesity / N. Martinez-Sanchez, O. Sweeney, D. Sidarta-Oliveira [et al.] // *Neuron.* – 2022. – Vol. 110, N 21. – P. 3597–3626. doi: 10.1016/j.neuron.2022.10.017
184. Using virtual reality-based training to improve cognitive function, instrumental activities of daily living and neural efficiency in older adults with mild cognitive impairment / Y. Y. Liao, H.-Y. Tseng, Y.-J. Lin [et al.] // *Eur. J. Phys. Rehabil. Med.* – 2020. – Vol. 56, N 1. – P. 47–57. doi: 10.23736/S1973-9087.19.05899-4
185. Variable heart rate and a flexible mind: Higher resting-state heart rate variability predicts better task-switching / L. S. Colzato, B. J. Jongkees, M. de Wit [et al.] // *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience.* – 2018. – N 18. – P. 730–738.
186. Yamamoto, T. Editorial: Autonomic dysfunction in multiple system atrophy / T. Yamamoto, M. T. Pellecchia, R. Sakakibara // *Front. Neurol.* – 2022. – Vol. 13. – P. 1048895. doi: 10.3389/fneur.2022.1048895

187. Young, H. A. Heart-rate variability: a biomarker to study the influence of nutrition on physiological and psychological health? / H. A. Young, D. Benton // *Behav. Pharmacol.* – 2018. – Vol. 29, Spec. Issue 2-3. – P. 140–151. doi: 10.1097/FBP.0000000000000383
188. Zhu, J. Heart rate variability monitoring for emotion and disorders of emotion / J. Zhu, L. Ji, C. Liu // *Physiol. Meas.* – 2019. – Vol. 40, N 6. – P. 064004. doi: 10.1088/1361-6579/ab1887