

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

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Донецк — 2025

Работа выполнена на кафедре неврологии и медицинской генетики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Статинова Елена Анатольевна - доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой неврологии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Минздрава России.

Официальные оппоненты:

Курушина Ольга Викторовна - доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой неврологии, нейрохирургии, медицинской генетики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Карпов Сергей Михайлович - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение "Институт неотложной и восстановительной хирургии имени В.К. Гусака" Минздрава России.

Защита состоится «24» апреля 2025 года в 10.00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.400.05 при ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Минздрава России по адресу: 283003, ДНР г.о. Донецк, пр. Ильича, 16, морфологический корпус, электронный зал библиотеки на базе ФГБОУ ВО ДонГМУ им. М.Горького. Тел./факс: +7(856)344-41-51, e-mail: spec-sovet-01-026-06@dnmu.ru; original7771@mail.ru

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО ДонГМУ им. М.Горького Минздрава России по адресу: 283003, ДНР, г.о. Донецк, пр. Ильича, 16 (<http://dnmu.ru/>).

Автореферат разослан «___» _____ 2025 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета 21.2.400.05
к.м.н., доцент

Коценко Юлия Игоревна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Цереброваскулярные заболевания являются важнейшей медико-социальной проблемой современного общества, в связи с их широкой распространенностью, инвалидизацией, значительными показателями временной нетрудоспособности и высокой смертностью. 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 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 ВСР, однако определение роли регуляторных механизмов и наиболее информативных параметров ВСР, 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 нередко 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 о 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.

Связь с научными программами, планами, темами. Диссертационная работа выполнена на кафедре неврологии и медицинской генетики ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России и является фрагментом научно-исследовательской работы: «Индивидуальная (персонализированная) коррекция интенсивной терапии с помощью медицинской экспертной системы у пациентов с острой и хронической церебральной недостаточностью различного генеза» (шифр работы УН 21.01.08). Тема диссертации и научный руководитель утверждены на заседании Ученого совета ГОО ВПО ДОННМУ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО, протокол №2 от 25.02.2021г.

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 ВСП 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.

Объект исследования: хроническая ишемия мозга (МКБ 10 - цереброваскулярные болезни I67)

Предмет исследования: неврологические, нейропсихологические, вегетативные и инструментальные (параметры суточной ВСР, УЗИ сердца и брахиоцефальных сосудов) характеристики пожилых пациентов ХИМ.

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. Выявленные особенности вегетативной регуляции методом суточной ВСР в дневное и ночное время у пациентов ХИМ дополняют базовые сведения о роли ВНС в патогенезе хронической недостаточности мозгового кровообращения. Исследование суточной ВСР с анализом ночных и дневных параметров позволяет персонифицировать диагностический алгоритм для раннего выявления и стратификации стадий ХИМ.

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, клинико-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, 2021г.);

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, 2021г.); 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 вариабельности 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 положение, 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, неврологические отделения 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, одна из которых - без соавторов, 7 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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В исследование включены 126 пациентов в возрасте от 60 до 75 лет (средний возраст $66,9 \pm 3,1$) с диагнозом ХИМ I, II стадий (65 женщин (51,6%) и 61 мужчина (48,4%)) и 21 «практически здоровый» доброволец в возрасте от 60 до 75 лет (средний возраст $65,7 \pm 2,8$).

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.

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.

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. Контрольную группу (КГ) составил 21 «практически здоровый» доброволец: 11 женщин (52%) в возрасте $65,1 \pm 2,7$ лет и 10 мужчин (48%) в возрасте $66,1 \pm 3,6$ лет.

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. 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 рефлексы.

Функцию ВНС оценивали на основании жалоб пациента и объективного осмотра. Для исследования вегетативной реактивности изучали вегетативные реакции, возникающие в ответ на внешние раздражители с помощью проведения холодовой и тепловой пробы; глазосердечного рефлекса Даньини -Ашнера и синокаротидного рефлекса (Чермака-Геринга). Вегетативную обеспеченность изучали с помощью проведения орто – и клиностатической пробы. С целью определения вегетативного тонуса у пациентов использовали «Вопросник для выявления признаков вегетативных изменений» А.М. Вейна (1998г.), и «Схему исследования для выявления признаков вегетативных нарушений» А.М. Вейна (1998г.).

Когнитивную функцию оценивали с помощью стандартизированных шкал и тестов: краткой шкалы оценки психического статуса MMSE (Mini-mental state examination), Монреальской шкалы оценки когнитивных функций MoCA (Montreal Cognitive Assessment), теста «Рисование часов» и теста «Батарея лобной дисфункции». С целью объективизации астении, оценки степени общей усталости, физической и умственной утомляемости, использовали Многомерный опросник на утомляемость MFI-20 (Субъективную шкалу оценки астении - Multidimensional Fatigue Inventory – MFI). Для выявления тревожно- депрессивных расстройств и

оценки степени их выраженности использовали шкалу Цунга для самооценки депрессии и госпитальную шкалу тревоги и депрессии HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale).

Ультразвуковое исследование сердца проводили на аппарате «Aloka Prosound F37» с каналом доплера (Япония), с помощью секторного датчика частотой 2-4 МГц согласно рекомендациям Американского общества эхокардиографии. УЗИ брахицефальных сосудов проводили с помощью ультразвукового сканера «Aloka Prosound F37» с каналом доплера (Япония) линейным датчиком частотой 5-10 МГц. Общие, внутренние сонные артерии (ОСА, ВСА) оценивались в продольной и поперечной плоскостях. Информацию о форме, диаметре, правильности хода артерии изучали в В-режиме и режиме цветового доплеровского картирования. Использовали критерии наличия АСБ согласно рекомендациям Американского общества эхокардиографии, а ультразвуковую характеристику типов АСБ определяли согласно классификации Gray-Weale.

Для оценки состояния суточных механизмов регуляции физиологических функций организма пациента, общей активности регуляторных механизмов нейрогуморальной регуляции сердца, а также соотношений между симпатическим и парасимпатическим отделами ВНС всем пациентам была приведена методика суточной вариабельности сердечного ритма (ВСР). Исследование суточной ВСР проводилось на аппарате холтеровского мониторинга «Кардиосенс К» (ХАИ-МЕДИКА, Украина 2017г.) для суточного мониторинга ЭКГ с использованием статистического анализа временной области и спектрального анализа (24 часового мониторинга) последовательности электрокардиографических интервалов R–R. Анализ суточной ВСР 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. Артефакты и кратковременные аритмии были обнаружены визуально и удалены с помощью фильтров коррекции, предоставленных и включенных в программное обеспечение. Для оценки показателей суточной ВСР нами использовались методы анализа временных и частотных областей. Определяли следующие показатели суточного временного анализа (день и ночь): среднюю длину интервала RR (mRR, мс), стандартное отклонение средней длины R–R интервала (SDNN, 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; мощность высокой частоты (HF, мс^2) в диапазоне 0,15– 0,4 Гц и соотношение LF/HF, IC – индекс централизации.

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-Уилка. Результаты измерений представлены в виде «среднее значение $\pm$ стандартное отклонение» ($M \pm \Sigma^0$). Статистическая обработка данных выполнена с использованием непараметрических статистических данных. Для оценки достоверности различий между группами и внутри групп использовали непараметрический ранговый многофакторный дисперсионный анализ Краскеля-Уоллиса. Различия считали достоверно значимыми при $p < 0,05$. Определяли среднеквадратические отклонения, t- критерий Стьюдента и коэффициент корреляции между показателями. Для построения математической модели производили расчет показателей с помощью многофакторного дискриминантного анализа (МДА), оценка достоверности распределения пациентов оценивалась по F-критерию Фишера (критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p = 0,05$).

Результаты исследования и их обсуждение

При исследовании неврологического статуса пациентов в Gr1 выявлены основные неврологические синдромы: вестибулярные нарушения у 46 (69,7%) пациентов, нарушения в двигательной сфере, в виде повышения сухожильных рефлексов с верхних и нижних конечностей у 34 (51,5%) человек, астенический синдром у 45 (68,1%) и тревожно- депрессивный синдром у 25 (45%) больных. У всех пациентов данной группы были выявлены когнитивные нарушения легкой степени выраженности. В Gr2 ведущими неврологическими синдромами были: атактический синдром у 43 (71,6%) пациентов, нарушения в двигательной сфере (в виде повышения сухожильных рефлексов с верхних и нижних конечностей, «+» патологических кистевых и стопных знаков, клонусов стоп) у 39 (65%) человек, депрессивно-тревожный синдром у 34 (55%) пациентов. У всех пациентов выявлено умеренное снижение когнитивной деятельности.

По результатам нейрокогнитивного тестирования с помощью шкалы MMSE у всех пациентов Gr1 выявлены когнитивные нарушения, из них легкой степени у 60 (91%), а умеренной степени у 6 (9%) пациентов, средний балл составил $27,1 \pm 1,03$. В Gr2 у всех исследуемых выявлены умеренные когнитивные нарушения, средний балл составил $25,2 \pm 1,3$. По данным шкалы MoCA у пациентов ХИМ I стадии выявлены преимущественно легкие когнитивные нарушения у 61 (92%) пациента, средний балл составил $24,1 \pm 0,9$, у пациентов ХИМ II стадии

превалировали умеренные когнитивные нарушения у 57 (95%), средний балл составил $21,6 \pm 1,16$.

Анализируя результаты теста «Рисование часов» установлено, что у 44 (67%) исследуемых пациентов Gr 1 средний балл составил $9,4 \pm 0,6$, тогда как в Gr2 - 27 (45%) пациентов смогли набрать достаточное количество баллов и средний балл которых составил $8,7 \pm 1,3$.

По результатам теста «Батарея лобной дисфункции» установлено, что у пациентов ХИМ I стадии средний балл составил $15,04 \pm 0,8$, что соответствует легким когнитивным нарушениям, 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. Следует отметить, что при выполнении нейрокогнитивных тестов в исследуемых группах пациенты ХИМ I стадии затрачивали меньше времени для решения поставленных задач, чем пациенты 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.

По данным шкалы Цунга для самооценки депрессии и госпитальной шкалы тревоги и депрессии HADS у 62 (49%) пациентов ХИМ выявлены депрессивные расстройства 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%), средний балл составил $58,4 \pm 1,5$, у 4 (6%) пациентов - 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%), средний показатель составил $55,2 \pm 1,3$, умеренные у 12 (20%), средний показатель составил $64,1 \pm 2,1$.

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%). Депрессивные расстройства у пациентов ХИМ II стадии диагностированы у 34 (57%) человек из них: субклинически выраженная депрессия у 24 (40%), клинически выраженная депрессии у 10 (17%). Выявлено, что при прогрессировании заболевания, отмечается нарастание тревожных и депрессивных расстройств, что подтверждает высокую сопряженность между заболеваниями церебро-кардиального генеза и психоэмоциональными расстройствами.

По данным УЗИ брахиоцефальный сосудов у всех пациентов выявлены атеросклеротические изменения. По локализации чаще встречалось поражение АСБ ОСА и ВСА. Исследование просвета ОСА в Gr 1 выявило, что АСБ перекрывающие просвет $<50\%$ диагностированы у 60 (91%) пациентов, стеноз ОСА 50 - 69% у 6 (9%) исследуемых. В Gr 2 исследование ОСА выявило у 40 (67%) пациентов АСБ $<50\%$; у 12 (20%) пациентов АСБ 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 ВСА 50-69% у 12 (18%) пациентов Gr 1 и у 14 (23%) пациентов Gr 2.

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 был меньше значений чем в группе ХИМ I стадии. 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 принимают участие кардиоваскулярные параметры, включающие в себя ухудшение структурных (толщина МЖПд, толщина ЗСд, масса ЛЖ, ПЖ, АК, ЛП) и функциональных (систолических и диастолических) показателей. Ультразвуковое исследование сердца и брахиоцефальных сосудов установило, что по мере прогрессирования ХИМ наблюдается ухудшение структурных (толщины МЖПд, толщины ЗСд, КДР, ЛП) и функциональных (систолических и диастолических) показателей сердца, а также нарастание атеросклеротических изменений в сонных артериях.

При проведении суточной ВСР 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.

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

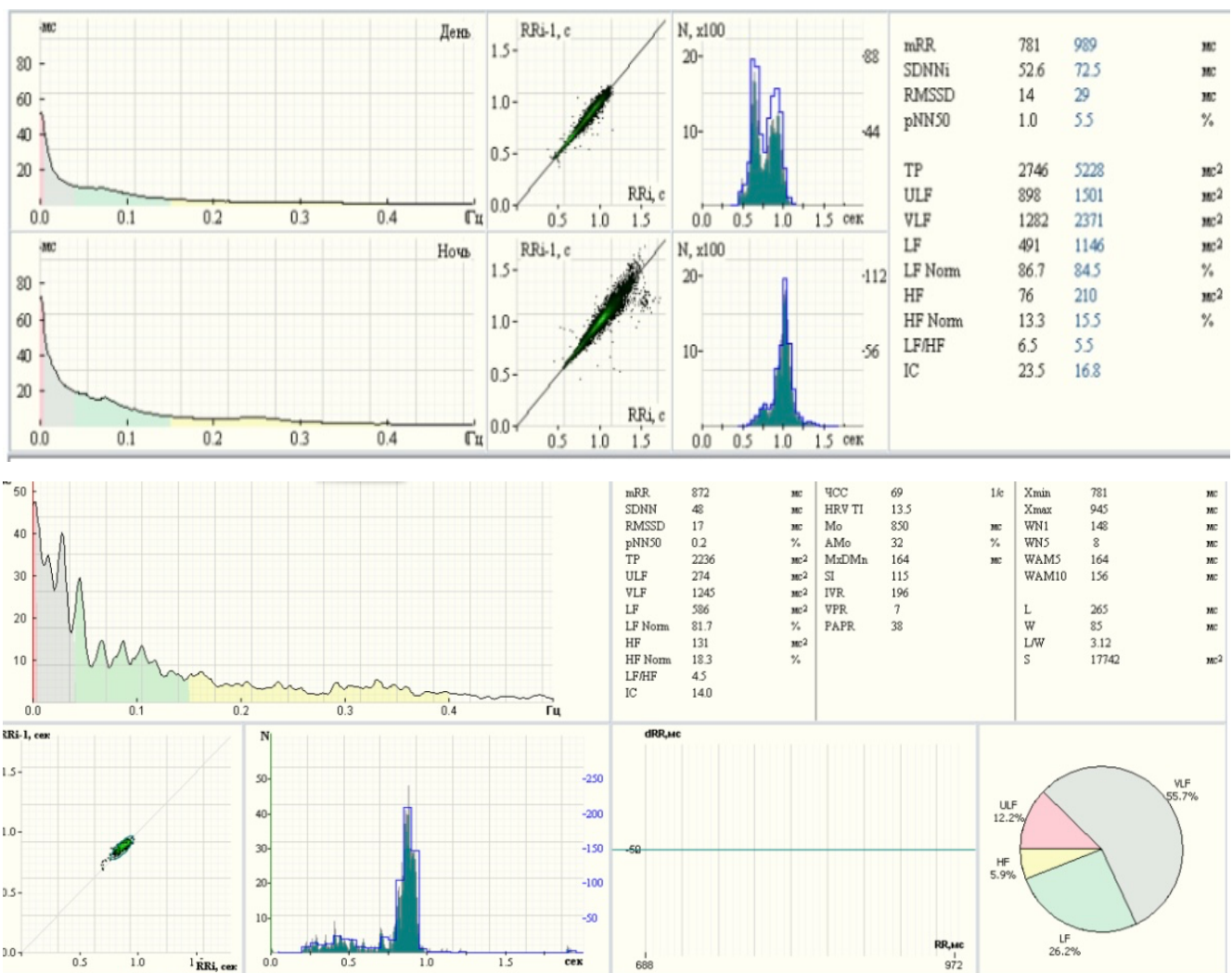


Рисунок – Графики, скатерограммы и диаграмма основных временных и спектральных характеристик дневной и ночной суточной ВСР у пациента ХИМ I стадии.

Полученные результаты у пациентов ХИМ II стадии характеризовались 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), RMSSD (день = $16,1 \pm 7,4$ мс; ночь = $23,8 \pm 9,0$ мс), pNNN50 (день = $0,7 \pm 0,3\%$; ночь = $4,2 \pm 2,9\%$) и частотной TP (день = $1285,5 \pm 443,2 \text{ мс}^2$; ночь = $1828, \pm 942,8 \text{ мс}^2$), ULF (день = $395,3 \pm 181,9 \text{ мс}^2$; ночь = $389,9 \pm 259,4 \text{ мс}^2$), VLF (день = $547,3 \pm 228,8 \text{ мс}^2$; ночь = $867,9 \pm 447,5 \text{ мс}^2$), HF (день = $73,6 \pm 34,9 \text{ мс}^2$; ночь = $230,4 \pm 192,9 \text{ мс}^2$), LF (день = $218,8 \pm 115,4 \text{ мс}^2$; ночь = $338,1 \pm 201,7 \text{ мс}^2$) областей как днем, так и ночью.

У пациентов в Gr1 и Gr2 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 симпато-вагусного баланса. Полученные данные следует учитывать в оценке функционирования суточных ритмов ВНС.

Таким образом, выраженность изменений суточной ВСР 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 ВСР, 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 ВСР, с достоверно худшими параметрами в дневное время у пациентов ХИМ II стадии. Следует отметить, что при нарастании тяжести заболевания отмечается снижение симпато-вагусного баланса в ночное время. Следовательно, при оценке вегетативного обеспечения целесообразно учитывать как дневные, так и ночные параметры временных и частотных областей суточной ВСР.

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. В КГ выявлено множество сильных корреляционных связей между параметрами ВСР 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 RMSSD 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: ТР 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 ($r = -0,625$). 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.

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 ($r = 0,444$), ТР ($r = 0,447$). Также выявлены обратные корреляционные связи между mRR и МДП:Е/А ($r = -0,551$); между ПЖ и RMSSD ($r = -0,431$), 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 ($r = -0,427$).

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 ($r = -0,571$).

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 (ТР) 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.

Для выявления наиболее значимых вегетативно регулирующих и кардиоваскулярных факторов, влияющих на развитие ХИМ по данным суточной ВСР и УЗИ сердца, брахиоцефальных сосудов нами был применен метод

факторного анализа (ФА). В результате которого были проанализированы собственные значения корреляционной матрицы признаков больше 1, процент общей дисперсии, кумулятивная сумма собственных значений и процентов, объясняемая 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.

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 ночь (- 0,922436), RMSSD ночь (- 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). Таким образом, подтверждается существенный вклад ночной вегетативной регуляции в формирование ХИМ.

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. Второй фактор показывает весомый вклад меры симпатовагального баланса и днем, и ночью в развитии ХИМ.

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 изменение параметров, отображающих структурное и функциональное состояние сердца.

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.

Последний пятый фактор 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.

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, брахиоцефальных сосудов выделить 5 наиболее информативных факторов. Следует отметить, что первый из них наиболее значим 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. Применение ФА позволило сократить число переменных с помощью редукции данных из 47 параметров к пространству факторов существенно меньшей размерности, которая равна 5.

С целью выявления прогностически значимых параметров суточной ВСР в диагностике ХИМ мы использовали многомерный дискриминантный анализ. Для уточнения диагноза ХИМ по результатам ВСР у обследуемых пациентов был проведен многофакторный дискриминантный анализ (МДА). 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, 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.

Были получены следующие значения дискриминантной функции (ДФ):

$$\text{ДФ1} = 0,190 \times \text{mRR (день)} + 11,150 \times \text{SDNN (день)} - 3,732 \times \text{RMSSD (день)} + \\ + 0,083 \times \text{TP (день)} - 0,221 \times \text{ULF (день)} - 0,231 \times \text{VLF (день)} - 0,046 \times \text{LF (день)} - \\ - 0,309 \times \text{HF (день)} + 0,967 \times \text{SDNN (ночь)} + 3,006 \times \text{RMSSD (ночь)} - 0,027 \times \\ \times \text{TP (ночь)} + 0,027 \times \text{VLF (ночь)} - 229,164.$$

$$\text{ДФ2} = 0,175 \times \text{mRR (день)} + 10,618 \times \text{SDNN (день)} - 3,457 \times \text{RMSSD (день)} + \\ + 0,079 \times \text{TP (день)} - 0,214 \times \text{ULF (день)} - 0,228 \times \text{VLF (день)} - 0,047 \times \text{LF (день)} - \\ - 0,239 \times \text{HF (день)} + 0,460 \times \text{SDNN (ночь)} + 2,876 \times \text{RMSSD (ночь)} - 0,024 \times \\ \times \text{TP (ночь)} - 0,005 \times \text{VLF (ночь)} - 184,301.$$

$$\text{ДФ3} = 0,156 \times \text{mRR (день)} + 7,015 \times \text{SDNN (день)} - 2,543 \times \text{RMSSD (день)} + \\ + 0,062 \times \text{TP (день)} - 0,141 \times \text{ULF (день)} - 0,138 \times \text{VLF (день)} - 0,011 \times \text{LF (день)} - \\ - 0,299 \times \text{HF (день)} + 2,031 \times \text{SDNN (ночь)} + 2,013 \times \text{RMSSD (ночь)} - 0,021 \times \\ \times \text{TP (ночь)} + 0,032 \times \text{VLF (ночь)} - 188,308.$$

Во время оценки чувствительности решающих правил, в соответствии со значениями линейных классифицирующих функций, к Gr1 (ДФ1) было неверно отнесено 3 (4,5%) пациента, Gr2 (ДФ2) – 4 (6,7%), в КГ (ДФ3) 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%. Оценка по F –критерию показала высокую достоверность различий между группами (F –критерий между Gr1, Gr2 и КГ составил 11,230; $p < 0,0000...$).

Таблица - Оценка информативности признаков суточной ВСР по F- критерию

Признак (№)	Параметры суточной ВСР	F- критерий	p
X1	mRR (день)	5,39905	0,009936
X2	SDNN (день)	19,46775	0,000004
X	RMSSD (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
X7	LF (день)	2,45018	0,103364
X8	HF (день)	2,68506	0,084581
X9	SDNN (ночь)	2,57813	0,092636
X10	RMSSD (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...

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 ($F=10,33236$; $p=0,000386$) (табл.).

ВЫВОДЫ

В диссертационной работе изложено новое решение актуальной научной задачи – на основании сопоставления клинико-неврологических, нейропсихологических, вегетативных и инструментальных (с использованием суточной ВСР) 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%), вестибулярные нарушения (69,7%), нарушения в двигательной сфере (51,5%), астенический (68,1%) и тревожно-депрессивный (45%) синдромы. У пациентов ХИМ II стадии: когнитивные нарушения (100%), атактический синдром (71,6%), нарушения в двигательной сфере (65%), депрессивно - тревожные расстройства (55%). 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.

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

3. У всех пожилых пациентов ХИМ выявлены атеросклеротические изменения в брахиоцефальных сосудах по данным УЗИ. Наиболее часто встречалось поражение атеросклеротическими бляшками общих сонных артерий (100%), несколько реже - внутренних сонных артерий ХИМ I стадии - в 90% случаев, ХИМ II стадии в 76% случаев. Кардиоваскулярные параметры УЗИ сердца у 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 нарушение симпато-вагального баланса. Снижение количества и силы взаимосвязей между кардиальными параметрами и частотным показателем общей мощности спектра (ТР) 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 развитии ХИМ. Наиболее значимый - отражающий вегетативную регуляцию нервной системы в ночное время, позволил описать 32,6% дисперсии рассматриваемой системы признаков, а именно SDNN ночь, RMSDD ночь, pNN50 ночь, ТР 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. Пятый 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 (RMSSD день и ночь), общая мощность спектра ритма сердца в дневное и ночное время (ТР 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 с анализом дневных и ночных параметров.

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

3. Рекомендуется использовать разработанную математическую модель для определения стадий ХИМ с использованием дневных (mRR, SDNN, RMSSD, TP, ULF, VLF, LF, HF) и ночных (SDNN, RMSSD, TP, VLF) параметров суточной ВСР в практике врача-невролога, врача- терапевта, семейного врача.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в рецензируемых журналах ВАК Минобрнауки РФ

1. Регуляция вегетативной нервной системы у пациентов с хронической ишемией мозга с депрессивными расстройствами [Текст] / Статинова Е.А., Кузьменко Н.А., Сохина В.С., Шульженко А.И., Кузьменко О.О.// Журнал психиатрии и медицинской психологии. - 2021.- №3 (55). - С. 68 – 74. *(Диссертант провела исследование и анализ неврологического, нейрокогнитивного статуса, вариабельности сердечного ритма, оформила статью).*

2. Применение факторного анализа в диагностике хронической ишемии мозга [Текст]/ Кузьменко Н.А. // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – 2022.- №1 (7). – С. 125- 131. *(Диссертант выполнила работу над статьей самостоятельно).*

3. Особенности суточной вариабельности сердечного ритма у пациентов с хронической ишемией мозга [Текст] / Статинова Е.А., Кузьменко Н.А., Сохина В.С., Шульженко А.И., Кузьменко О.О. // Университетская клиника. - 2022.- №3 (44). - С. 32-38. *(Диссертант выполнил анализ данных, подготовила статью в печать).*

4. Многомерный дискриминантный анализ вариабельности сердечного ритма в диагностике хронической ишемии мозга [Текст] / Статинова Е.А., Кузьменко Н.А., Сохина В.С., Шульженко А.И., Кузьменко О.О. // Архив клинической медицины. – 2022. - №2 (31). - С.144-150. *(Диссертантом)*

сформулированы цели и задачи исследования, проведен анализ полученных результатов, подготовка статьи в печать).

5. Дифференциально-диагностическая значимость кардиоваскулярных показателей в развитии когнитивных нарушений у больных хронической ишемией мозга [Текст] / Статинова Е.А., Кузьменко Н.А., Шульженко А.И., Сохина В.С., Кузьменко О.О.// Журнал психиатрии и медицинской психологии. – 2021.- №4 (56). - С.62-70. *(Диссертант выполнила анализ данных, подготовила статью).*

6. Вегетативная регуляция сердечной деятельности у пациентов с хронической ишемией мозга [Текст] / Статинова Е.А., Кузьменко Н.А., Шульженко А.И., Сохина В.С., Кузьменко О.О.// Архив клинической медицины. - 2022.- №3 (31). - С.237- 243. *(Диссертантом сформулированы цели и задачи, проведен анализ полученных результатов, подготовка статьи в печать).*

7. Возможности методики вариабельности сердечного ритма в исследовании вегетативных нарушений у пациентов с хронической ишемией мозга [Текст] / Статинова Е.А., Кузьменко Н.А., Шульженко А.И., Сохина В.С., Кузьменко О.О. Коценко Ю.И.// Вестник неотложной и восстановительной хирургии. - 2023.- №2 (7). - С. 135- 144. *(Диссертантом сформулированы цели и задачи исследования, проведен анализ полученных результатов, подготовка статьи в печать).*

8. Взаимосвязь между показателями вариабельности сердечного ритма и когнитивными нарушениями у пациентов с хронической ишемией мозга [Текст] / Кузьменко Н.А., Сохина В.С., Кузьменко О.О., Коценко Ю.И., Масенко В.В. // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. - 2022.- №1.- С. 88-94. *(Диссертант выполнила анализ данных, подготовила статью).*

Рационализаторские предложения

1. Способ ранней диагностики хронической ишемии мозга (РП № 6567).
2. Метод ранней диагностики когнитивных нарушений у пациентов с хронической ишемией мозга (РП № 6568).

Тезисы в сборниках и материалах конференций, конгрессов, форумов

1. Показатели вариабельности сердечного ритма у пациентов с когнитивными нарушениями обусловленными хронической ишемией мозга [Текст]/ Статинова Е.А., Кузьменко Н.А., Коценко Ю.И., Сохина В.С., Кузьменко О.О.// Материалы четырнадцатой научно- практической конференции неврологов Северо- Западного Федерального округа Российской Федерации с международным участием «Актуальные проблемы неврологии» 1-2 апреля 2021г.- С.88-89. *(Диссертантом сформулированы цели и задачи исследования, проведен анализ полученных результатов, подготовка тезисов в печать).*

2. Вариабельность сердечного ритма у пациентов с хронической ишемией мозга и сахарным диабетом 2-го типа [Текст] / Статинова Е.А., Кузьменко Н.А., Шульженко А.И., Кузьменко О.О. // Материалы XXIII конгресса с международным

участием Давиденковские чтения неврология – 23-24 сентября 2021.- С.160-161. *(Диссертантом сформулированы цели и задачи исследования, проведен анализ полученных результатов, подготовка тезисов в печать).*

3. Влияние депрессивных расстройств на дизрегуляцию вегетативной нервной системы у пациентов с хронической ишемией мозга [Текст]/ Статинова Е.А., Кузьменко Н.А., Сохина В.С., Кузьменко О.О., Шульженко А.И.// Университетская клиника. – 2021.- Приложение (Наука побеждать... болезнь: материалы IV Международного медицинского форума Донбасса, 12-13 ноября 2020г.). – С.438. *(Диссертантом сформулированы цели и задачи исследования, проведен анализ полученных результатов, подготовка тезисов в печать).*

4. Состояние вегетативной нервной системы у пациентов с хронической ишемией мозга [Текст] / Статинова Е.А., Кузьменко Н.А., Сохина В.С., Шульженко А.И. // Сборник научных трудов по материалам международной научно- практической конференции «Медицинская наука в век цифровой трансформации» - 2021. - Курск. - С.311-313. *(Диссертант выполнила анализ данных, подготовил тезисы).*

5. Характеристика вегетативно- регулирующих факторов у пациентов с хронической ишемией мозга [Текст]/Кузьменко Н.А., Сохина В.С., Коценко Ю.И., Кузьменко О.О.//VIII Всероссийская научная конференция молодых ученых и студентов с международным участием «VolgaMedScience» - г. Нижний Новгород 17- 18 марта 2022.- С.337-339. *(Диссертантом сформулированы цели и задачи, проведен анализ полученных результатов, подготовка тезисов в печать).*

6. Диагностическая значимость показателей суточной вариабельности сердечного ритма в выявлении хронической ишемии мозга [Текст]/ Кузьменко Н.А., Статинова Е.А., Сохина В.С., Шульженко А.И., Кузьменко О.О., Коценко Ю.И.// Материалы пятнадцатой научно- практической конференции неврологов Северо- Западного Федерального округа Российской Федерации с международным участием «Актуальные проблемы неврологии» 7-8 апреля 2022г.- С.48-50. *(Диссертант выполнила анализ данных, подготовила тезисы в печать).*

7. Прогностически значимые показатели суточной вариабельности сердечного ритма в диагностике хронической ишемии мозга II стадии [Текст]/ Статинова Е.А., Кузьменко Н.А., Шульженко А.И., Сохина В.С., Кузьменко О.О.// Материалы XXIV конгресса с международным участием Давиденковские чтения неврология – 22-23 сентября 2022.- С.282-284. *(Диссертантом сформулированы цели и задачи, проведен анализ полученных результатов, подготовка статьи в печать).*

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АК	систолическое раскрытие створок аортального клапана
АСБ	атеросклеротическая бляшка
ВНС	вегетативная нервная система
ВСА	внутренняя сонная артерия
ВСР	вариабельность сердечного ритма
ДФ	дискриминантная функция
ЗСд	толщина задней стенки левого желудочка в диастолу
КГ	контрольная группа
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
Масса ЛЖ	масса миокарда левого желудочка
МжПд	толщина межжелудочковой перегородки в конце диастолы
МПД Е/А	отношение максимальной скорости раннего диастолического наполнения левого желудочка во время систолы к максимальной скорости наполнения левого предсердия
МДА	многофакторный дискриминантный анализ
МРТ	магнитно-резонансная томография
ПЖ	переднезадний размер правого желудочка
ОСА	общая сонная артерия
УЗИ	ультразвуковое исследование
УО	ударный объём
ФА	факторный анализ
ФВ	фракция выброса
ХИМ	хроническая ишемия мозга
dАорты	диаметр аорты на уровне створок
dНПВ	диаметр нижней полой вены
HF	мощность высокочастотного домена спектра
mRR	средняя длина интервала R-R
LF	мощность низкочастотного домена спектра
LF/HF	отношение мощностей низко- и высокочастотного доменов
pNN50	число последовательных RR – интервалов, отличающихся более, чем на 50 мс, деленное на общее число всех RR-интервалов
RMSSD	квадратный корень среднеквадратических отклонений 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

