



А.В. САФРОНЕНКО, Ю.С. МАКЛЯКОВ

Ростовский государственный медицинский университет

УДК 612.014.421:616.12-008.331.1

Электрофизиологические методики как инструмент тактики выбора терапии и ее контроля у больных рефрактерной артериальной гипертензией

Макляков Юрий Степанович

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии
344718, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29, тел. 8-961-310-00-17, e-mail: andrejsaf@mail.ru

У 32 больных рефрактерной артериальной гипертензией (АГ) проводили кардиоинтервалометрию для оценки тонуса центральных и периферических отделов вегетативной регуляции сердечного ритма. При снижении общей мощности спектра вариабельности сердечного ритма, усилении центральных симпатических нервных влияний, низкой активности парасимпатического и периферического симпатического контуров регуляции сердечного ритма при лечении больных с рефрактерной АГ показано включение в комбинацию антигипертензивных препаратов центрального симпатолитика моксонидина вместо адrenoблокаторов для преодоления рефрактерности к лечению. После коррекции лечения через 12 недель наблюдается рост межполушарной когерентности биоэлектрической активности мозга во фронтальных и центральных отделах, степени кооперативного взаимодействия коры мозга с подкорковыми структурами, что коррелирует со снижением тревожности и повышением когнитивного потенциала.

Ключевые слова: рефрактерная артериальная гипертензия, тактика лечения, комбинированная антигипертензивная терапия, биоэлектрическая активность мозга.

A.V. SAFRONENKO, Y.S. MAKLYAKOV

Rostov State Medical University

Electrophysiological techniques as a tool for tactics of choice of therapy and its control in patients with resistant arterial hypertension

In 32 patients with refractory hypertension (AH) was performed to assess the tonus of central and peripheral parts of the autonomic regulation of cardiac rhythm by cardiointervalometry. By reducing the total power spectrum of heart rate variability, strengthening the central sympathetic nervous influences, low activity of the parasympathetic and sympathetic peripheral circuits regulating heart rhythm in patients with refractory hypertension showed the inclusion of combination antihypertensives of central sympatholytic moxonidine instead adreno blockers to overcome the refractoriness to treatment. After correction of the treatment through 12 weeks was observed increase in interhemispheric coherence of brain bioelectric activity in the frontal and central parts, the extent of the cooperative interaction between the cortex and subcortical structures, which correlates with a decrease in anxiety and an increase in cognitive capacity.

Keywords: resistant arterial hypertension, treatment, combined hypotensive therapy, bioelectric brain activity.

Главной задачей при лечении пациента с артериальной гипертензией (АГ) является достижение целевого уровня артериального давления (АД). Опыт крупных клинических исследова-

ний показал, что для достижения целевых показателей системной гемодинамики у подавляющего большинства пациентов (ALLHAT — 62%, STOP-Hypertension — 66%, INVEST — 80%,



Таблица 1.

Корреляция между сдвигами психологических характеристик и динамикой электрофизиологических у больных рефрактерной АГ, получавших в составе антигипертензивной терапии центральный симпатолитик

Показатели	Δ амплитуды α-ритма	Δ амплитуды β-ритма	Δ амплитуды θ-ритма	Δ амплитуды дельта-ритма	Δ ЛП ВП
Снижение реактивной тревожности					
r	-0,76	-0,54	0,52	0,78	0,80
p	0,002	0,002	0,03	0,001	0,001
Снижение личностной тревожности					
r	-0,68	-0,59	0,55	0,79	0,83
p	0,006	0,03	0,04	0,002	0,002
Снижение депрессивности					
r	-0,77	-0,64	0,47	0,83	0,85
p	0,023	0,04	0,051	0,001	0,001
Повышение когнитивного счета					
r	0,65	0,51	-0,48	-0,74	0,76
p	0,003	0,02	0,04	0,01	0,004

Примечание: r — коэффициент корреляции Спирмена, p — уровень доверительной значимости

LIFE — 92%) требуется назначение двух и более антигипертензивных препаратов [1]. При рефрактерной АГ комбинация трех антигипертензивных препаратов разных классов, включая диуретик, в оптимальных дозах не позволяет достичь целевого АД [2]. При этом для оптимизации лечения рекомендуется прием 4 и более препаратов, наращивание дозы лекарственных веществ либо индивидуальный дифференцированный подбор препаратов [3]. Комбинированная антигипертензивная терапия позволяет сразу воздействовать на большое количество самых различных звеньев патогенеза АГ — активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатoadреналовой систем, нарушение функции эндотелия и почек, гипертрофию миокарда и сосудистой стенки [4, 5]. В настоящее время большинству врачей хорошо известны оптимальные комбинации антигипертензивных препаратов: ингибиторы АПФ и диуретики, β-адреноблокаторы и диуретики, антагонисты ангиотензин II рецепторов и диуретики, антагонисты кальция и ингибиторы АПФ [6, 7]. При этом важным звеном в клинической практике остается оптимальный подбор препаратов, входящих в состав комбинации, что позволяет индивидуализировать фармакотерапию конкретного пациента [8, 9]. В связи с вышеизложенным актуальным направлением в терапии и кардиологии являются исследования, посвященные выработке тактических рекомендаций для подбора комбинированной антигипертензивной терапии в зависимости от индивидуальных особенностей организации нервной регуляции системной гемодинамики.

Целью работы явилось у пациентов с рефрактерной АГ на основе анализа результатов кардиоинтервалографии (КИГ) разработать тактический алгоритм выбора комбинированной антигипертензивной терапии, включающей центральный симпатолитик, и оценить эффективность антигипертензивной терапии с помощью контроля фоновой и вызванной биоэлектрической активности мозга, когнитивной функции.

У 32 пациентов с рефрактерной АГ анализировали результаты суточной кардиоинтервалографии для оценки активности регуляторных влияний на сердце центральных и периферических симпатических и парасимпатических структур. Возраст больных колебался от 50 до 74 лет (в среднем 63,1±6,2 года). Длительность артериальной гипертензии соответствовала 9-15 годам.

У всех больных АГ была 3-й степени 2-й стадии, пациенты имели 4-ю степень риска по утвержденной системе стратификации. Контрольную группу составили 30 обследуемых в возрасте 50-65 лет без кардиологической патологии.

У всех пациентов осуществляли суточное мониторирование АД и ЭКГ. При суточном мониторировании ЭКГ дополнительно проводили оценку вариабельности ритма сердца (BPC). Рассчитывали показатели временного и спектрального анализа BCP. Кроме того, определяли среднюю частоту сокращений сердца (ЧСС) в дневное, ночное время суток, циркадный индекс (ЦИ) как отношение среднедневной к средноночной ЧСС. Применение спектрального анализа BPC позволило количественно оценить различные частотные составляющие колебаний ритма сердца и соотношение активности разных звеньев регуляции сердечного ритма. Выделяли три главные спектральные компоненты: высокочастотные (High Frequency — HF), низкочастотные (Low Frequency — LF) и очень низкочастотные (Very Low Frequency — VLF) колебания. HF гармоника связана с дыхательными движениями и отражает вагусный контроль сердечного ритма. LF имеет смешанное происхождение и связана как с вагусным, так и симпатическим контролем ритма сердца. VLF отражает степень активации высших вегетативных центров или эрготропных систем, ответственных за адаптацию. Общая мощность спектра (TP) отражает суммарное влияние регуляторных систем на сердечный ритм. Кроме того, вычисляли индекс симпато-парасимпатического соотношения LF/HF.

У больных рефрактерной АГ производили запись ЭЭГ и когнитивных вызванных потенциалов на момент поступления в клинику и после 12 недель лечения. Запись ЭЭГ и ВП осуществлялась от 16 монополярных отведений, расположенных по международной схеме 10-20% с помощью аппаратно-программного комплекса «Энцефалан 131-03». Первичная обработка включала автоматическое удаление артефактов от электроокулограммы, вычисление нормированной спектральной мощности (HCM) и значений функций когерентности для ЭЭГ в диапазоне от 1 до 24 Гц, вычисление амплитуды и латентности компонента P300 когнитивного ВП.

При сопоставлении спектрально-когерентных характеристик обследованных больных в динамике или по сравнению с нормой использовали параметрический t-критерий Стьюдента.



Всем пациентам было проведено стандартное клиническое и психологическое обследование. Психологическое тестирование осуществлялось при помощи тестов: реактивной и личностной тревожности Спилберга — Ханина, депрессии Бэка. Оценка когнитивных нарушений выполнялась с использованием краткой шкалы оценки когнитивного дефицита (MMSE), которая позволяет оценить внимание, краткосрочную и отсроченную слухоречевую память, счет, письмо, праксис, зрительно-пространственную ориентацию. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программы STATISTICA 7.0.

У больных с рефрактерной АГ, в отличие от здоровых людей, в дневное и ночное время частота сокращений сердца была выше: среднедневная ЧСС — $87,2 \pm 2,9$ и $76,5 \pm 3,1$, средненочная — $76,9 \pm 2,9$ и $61 \pm 2,7$ удара в минуту соответственно. ЦИ у больных клинической группы был ниже по сравнению с контрольной группой ($1,12 \pm 0,03$ против $1,27 \pm 0,01$). По результатам анализа ВСП у больных рефрактерной АГ выявлено снижение функции разброса и усиление функции концентрации ритма, очевидно, вследствие ослабления тонических влияний парасимпатической нервной системы. Спектральный анализ ВСП позволил выделить две подгруппы пациентов с характерными паттернами колебательных процессов. У 26 больных 1-й подгруппы было обнаружено снижение общей мощности спектра менее $400 \text{ мс}^2/\text{Гц}$, повышение мощности сверхнизкочастотной компоненты VLF в спектре ритма сердца более 60%, а также снижение мощности спектра медленных (LF) и быстрых (HF) волн спектра, отражающих, соответственно, периферические симпатические и парасимпатические влияния на сердце. У 6 пациентов 2-й подгруппы в спектре ВСП самый высокий удельный вес был у LF компоненты (70% и выше), отражающей симпатическую сегментарную активность. При этом у всех больных с рефрактерной АГ представленность быстрых волн HF была низкой, что свидетельствовало о низкой активности парасимпатических влияний на сердце. Больным 1-й подгруппы в комбинированную антигипертензивную схему был включен центральный симпатолитик моксонидин. У пациентов 2-й подгруппы для ограничения симпатических периферических влияний назначали блокатор β -адренорецепторов бисопролол 5 мг. Остальные антигипертензивные препараты были представлены лизинорилом 20 мг и индапамидом 1,5 мг.

Особенности фоновой ЭЭГ у больных с рефрактерной АГ заключались в изменении частотно-амплитудных характеристик доминирующей активности и нарушении зональных различий ЭЭГ. У 19 (59,4%) пациентов доминирующей была активность альфа-диапазона. Однако альфа-ритм в большинстве случаев носил дезорганизованный характер, не был четко структурирован в веретена, альфа-колебания имели заостренную форму. Спектральный анализ ЭЭГ показал нарушение зонального распределения альфа-активности. Максимальная мощность ее наблюдалась не в затылочных отведениях, как в норме, а в теменно-центральных. На фоне изменений доминирующей активности ЭЭГ у этих больных регистрировались отдельные патологические феномены: вспышки заостренных колебаний частотой 13-18 Гц, на 20-50% превышающих амплитуду фоновой активности, билатерально-синхронные волны дельта-и тета-диапазонов, более выраженные в центральных отведениях, комплексы типа быстрые волны — медленная волна. Эти признаки свидетельствовали о патологической импульсации из срединных неспецифических структур ствола мозга и снижении порога судорожной готовности у больных с рефрактерной АГ.

У 13 (40,6%) пациентов с рефрактерной АГ регистрировалась «плоская» низкоамплитудная ЭЭГ по всем отведениям, представленная полиморфной активностью, по амплитуде не превышающая 25 мкВ. Бета-активность была представлена

в виде групп волн среднего индекса, средней амплитуды, низкой частоты, наиболее выраженная в левой задневисочной и левой затылочной областях. Зональные различия практически отсутствовали.

В ходе проведенного спектрального анализа фоновой ЭЭГ у больных с рефрактерной АГ по сравнению с группой здоровых испытуемых были установлены достоверные различия. Так, у больных клинической группы происходило увеличение мощностей 1 Гц и 2 Гц частотных составляющих дельта-ритма. Наряду с этим мощность 3 Гц составляющей уменьшалась практически во всех отведениях. Кроме того, отмечалось увеличение НСМ частотных составляющих тета-ритма в затылочных отведениях. Происходило уменьшение мощности альфа-ритма (9,11 и 12 Гц) практически во всех отведениях. Исходно мощности частотного диапазона от 20 до 24 Гц у больных с рефрактерной АГ были значимо меньше по сравнению с группой здоровых испытуемых.

Использование методики когерентности позволило осуществить исследование пространственно-временной организации электрической активности головного мозга при рефрактерной АГ. Значимые изменения функции когерентности (по t -критерию) в различных частотных диапазонах у больных с рефрактерной АГ, по сравнению со здоровыми испытуемыми, были следующими: в клинической группе в диапазоне доминирующего ритма при коротких расстояниях (отведения Fp1-F3; Fp2-F4; F3-C3; F4-C4; C3-P3; C4-P4; P3-O1; P4-O2; F4-P4; C4-T4; T4-P4; F3-T3; T3-C3; T3-P3) интеграционные процессы в разных парах имели разнонаправленную выраженность и колебались в широких пределах (от 0 до 0,9). В норме у здоровых людей при коротких кортико-кортикальных связях значения когерентности редко были ниже 0,4 (0,5-0,8). При средних расстояниях (Fp2-C4; C4-O2; Fp1-C3; C3-O1; Fp2-T4; T4-O2; Fp1-T3; T3-O1) когерентность доминирующей частоты имела низкий уровень интеграции (от 0 до 0,4; у здоровых людей в контрольной группе 0,2-0,5). В длинных межполушарных парах (F3-F4; T3-T4; C3-C4; P3-P4; T5-T6; O1-O2) регистрировались разнонаправленные процессы интеграции в разных зонах (от 0,9 до 0,1; в норме 0,2-0). Широкие колебания показателей когерентности у пациентов с рефрактерной АГ были свидетельством дезинтеграции биоэлектрической активности головного мозга. На стороне поражения не был обнаружен градиент когерентности и корреляции в сагиттальном направлении: в лобных областях показатели синхронности были ниже, чем в контрольной группе.

Продуктивным методом исследования функционального состояния мозга является метод регистрации вызванных или событийно-связанных (когнитивных) потенциалов. Событийно-связанные потенциалы — это реакции разных зон коры на внешнее событие, сопоставимые по длительности с реальным психологическим процессом переработки информации или поведенческим актом. В составе этих реакций можно выделить компоненты двух типов: ранние специфические (экзогенные) и поздние неспецифические (эндогенные) компоненты. Экзогенные компоненты связаны с первичной обработкой, а эндогенные отражают этапы более сложной обработки стимулов: формирование образа, сличение его с эталонами памяти, принятием перцептивного решения. Обширный массив экспериментальных исследований связан с изучением наиболее известного информационного эндогенного колебания волны P300, или P3, позднего позитивного колебания, регистрируемого в интервале 300-600 мс. Многочисленные факты свидетельствуют о том что волна P3 может рассматриваться как психофизиологический коррелят таких когнитивных процессов, как ожидание, обучение, рассогласование, снятие неопределенности и принятие решения [10].



При сопоставлении параметров когнитивной составляющей ответа (P300) у больных рефрактерной АГ и у здоровых было выявлено удлинение латентного периода усредненных пиков P3 на $7,2 \pm 0,2$ мс. У больных клинической группы среднее значение латентного периода P300 составило $350,3 \pm 6,1$ мс, а у здоровых людей — $343,2 \pm 8,2$ мс. Преимущественное удлинение латентных периодов P300 происходило в теменных отведениях. У больных с рефрактерной АГ удлинение латентных периодов P300 по всем отведениям не было статистически значимым. Достоверное удлинение данного показателя наблюдали лишь в теменных отведениях.

Последующее наблюдение за больными в течение 3 месяцев после назначенной схемы терапии выявило благоприятное снижение систолического АД с уровня $148,3 \pm 3,2$ до $132,8 \pm 2,9$ мм рт. ст., диастолического АД — с $98,7 \pm 2,1$ до $89,3 \pm 1,9$ мм рт. ст.

Сравнительный анализ показателей спектральной мощности фоновой ЭЭГ по 24 часам после лечения комбинированными антигипертензивными препаратами, включая центральный симпатолитик, у 26 пациентов выявил значимые различия практически во всех областях коры. Через 12 недель лечения уменьшилась амплитуда дельта ритма (мощности частотной составляющей 1 Гц практически во всех отведениях, 2 Гц — в отведениях P3, F4, T3, F7), снизилась амплитуда частотных составляющих тета-ритма (5 Гц, 6 Гц) в лобной и височной областях головного мозга. Отмечена гиперсинхронизация высокочастотного альфа-ритма, которая проявлялась в усилении мощности 11-12 Гц составляющих и смещении фокуса альфа активности в центральные и лобные отделы мозга. После лечения значения HCM бета-диапазона (21-23 Гц) в основном приближались к значениям, характерным для группы практически здоровых. Данные изменения были характерны преимущественно для правого полушария головного мозга, тогда как в левом полушарии разница между значениями HCM до и после лечения была незначима.

После 12 недель лечения у больных при назначении центрального симпатолитика было обнаружено, что когерентность увеличивалась во фронтальных и центральных отделах и снижалась в затылочных, происходил рост длиннодистантной тета-коннективности между префронтальной и задней ассоциативной корой. Согласно современным представлениям, функция когерентности отражает степеньсонастроенности мозга в реализации психофизиологического процесса. Более высокие значения когерентности между двумя сигналами, записанными от двух симметричных областей мозга, означают более высокую степень интеграции или большее функциональное взаимодействие между этими корковыми областями. Рост когерентности в передних и центральных отделах мозга после лечения свидетельствовал о более высоком функциональном взаимодействии полушарий мозга, причем его передних отделов. Известно, что передняя часть мозга принимает участие в сложных интегративных процессах. Известно также, что фронтальные отделы в тесной связи с лимбическими структурами, принимают участие в эмоциональной регуляции психологических функций. Кроме того, рост межполушарной когерентности ЭЭГ во фронтальных и центральных отделах отражал увеличение функциональной активности подкорковых структур мозга и большую степень кооперативного взаимодействия коры и подкорковых структур. Снижение когерентности в затылочной области, по-видимому, указывало на снижение функциональной активности зрительной коры.

Таким образом, на основании проведенного исследования можно заключить, что после 12 недель лечения антигипертензивными препаратами, включая центральный симпатолитик, усиливалась функциональная активность подкорковых лимби-

ческих структур, выросла степень кооперативного взаимодействия коры мозга с подкорковыми структурами, увеличивалось функциональное взаимодействие полушарий мозга в передних и центральных отделах.

Взаимосвязь между изменениями психологических характеристик и динамикой электрофизиологических показателей у больных 1-й подгруппы представлена в табл. 1. Изменение амплитуды альфа-, бета-, тета- и дельта-ритма коррелировало с повышением когнитивного счета, снижением реактивной, личностной тревожности и депрессивности.

При изучении динамики латентных периодов различных компонентов зрительных ВП было установлено, что у больных 1-й подгруппы в процессе лечения происходило укорочение латентных периодов N2, N3 и P2 в отведении F4, латентного периода негативного компонента N2 в отведениях Fp1 и Fp2. Укорочение латентного периода P300 происходило в отведениях C4 и T3.

Таким образом, результаты работы продемонстрировали существование статистически значимых взаимосвязей между динамикой биоэлектрической активности головного мозга, рядом психологических показателей и снижением АД в процессе лечения.

Выводы

1. При снижении общей мощности спектра вариабельности сердечного ритма, усилении центральных симпатических нервных влияний, низкой активности парасимпатического и периферического симпатического контуров регуляции сердечного ритма показано включение в комбинацию антигипертензивных препаратов при лечении больных с рефрактерной АГ центрального симпатолитика моксонидина.

2. Изменения ЭЭГ у больных рефрактерной АГ неспецифичны и не отражают грубых нарушений, а выявленные отклонения свидетельствуют о повышении активности ретикулярной формации или нарастании диффузных общемозговых нарушений. При лечении больных с рефрактерной АГ с помощью схемы, включающей центральный симпатолитик, наблюдается увеличение амплитуды α -ритма наряду со смещением фокуса альфа-активности в центральные и лобные отделы мозга, рост межполушарной когерентности ЭЭГ во фронтальных и центральных отделах, степени кооперативного взаимодействия коры мозга с подкорковыми структурами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gradman A.H., Basile J.N., Carter B.L. Combination therapy in hypertension // J. Am. Soc. Hypertens. — 2010. — N 4. — С. 42-50.
2. Безродная Л.В. Резистентная (рефрактерная) артериальная гипертензия // Артериальная гипертензия. — 2011. — Т. 19, № 5. — С. 5-9.
3. Бритов А.Н., Быстрова М.М. Резистентная артериальная гипертензия: современные подходы к диагностике и лечению // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2007. — № 2. — С. 38-42.
4. Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document // J. Hypertension. — 2009. — Vol. 27. — P. 2121-2158.
5. Calhoun D., Jones D., Textor S. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional educational committee of the Council for high blood pressure research // Hypertension. — 2008. — Vol. 51. — N 6. — P. 1403-1419.

Полный список литературы на сайтах
www.mfvt.ru, www.pmatchive.ru