Остроумова Т.М.[1], Остроумова О.Д.[1,2], Парфенов В.А.[1]
[1]ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Минздрава России, Москва, Россия; [2]ФГБОУ ВО «Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России – ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр», Москва, Россия
[1]119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; [2]129226, Москва, ул. 1-я Леонова, 16

Ранние признаки поражения головного мозга как органа-мишени при артериальной гипертензии

Представлены обзор данных литературы и результаты собственных исследований о признаках поражения головного мозга при артериальной гипертензии (АГ) на ее ранних стадиях. Признаками раннего поражения головного мозга при АГ можно считать ухудшение управляющих функций, наличие гиперинтенсивных изменений белого вещества (ГИБВ) головного мозга по данным стандартных режимов магнитно-резонансной томографии (МРТ), снижение фракционной анизотропии в лобных долях головного мозга при диффузионно-тензорной МРТ, снижение перфузии головного мозга. Два последних признака выявляются даже у больных АГ без ГИБВ. Тестирование когнитивных функций и проведение МРТ головного мозга с использованием специальных режимов позволяют выявить группу больных АГ с повышенным риском развития цереброваскулярных осложнений уже на ранних стадиях заболевания.

Ключевые слова: *артериальная гипертензия; головной мозг; когнитивные нарушения; магнитно-резонансная томография; гиперинтенсивные изменения белого вещества головного мозга; диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография; фракционная анизотропия; спиновая маркировка артериальной крови; церебральный кровоток.*
Контакты: *Ольга Дмитриевна Остроумова;* ***ostroumova.olga@mail.ru***
Для ссылки: *Остроумова ТМ, Остроумова ОД, Парфенов ВА. Ранние признаки поражения головного мозга как органа-мишени при артериальной гипертензии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(Прил. 3):32–37.*

Early signs of damage to the brain as a target organ in hypertension

Ostroumova T.M.[1], Ostroumova O.D.[1,2], Parfenov V.A.[1]
[1]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;
[2]Russian Research and Clinical Center of Gerontology, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
[1]8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991; [2]16, First Leonov St., Moscow 129226

The paper reviews the data available in the literature on and the results of the authors' own investigations of the signs of brain damage in hypertension in its early stages. The signs of early brain damage in hypertension can be considered as deteriorated control functions, white matter hyperintensities (WMH), as evidenced by the standard modes of magnetic resonance imaging (MRI), decreased fractional anisotropy in the frontal lobes, as shown by diffusion tensor MRI, and reduced cerebral perfusion. The latter two signs are detected even in hypertensive patients without WMH. Cognitive function testing and brain MRI using special regimens make it possible to identify a group of hypertensive patients at higher risk for cerebrovascular complications just in the early stages of the disease.

Keywords: *hypertension; brain; cognitive impairment; magnetic resonance imaging; white matter hyperintensities; diffusion tensor magnetic resonance imaging; fractional anisotropy; arterial spin labeling; cerebral blood flow.*
Contact: *Olga Dmitrievna Ostroumova;* ***ostroumova.olga@mail.ru***
For reference: *Ostroumova TM, Ostroumova OD, Parfenov VA. Early signs of damage to the brain as a target organ in hypertension. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2019;11(Suppl. 3):32–37.*
DOI: *10.14412/2074-2711-2019-3S-32-37*

Актуальность ранней диагностики артериальной гипертензии и ее прогноза

Ранняя диагностика артериальной гипертензии (АГ) и стратификация риска развития осложнений – одна из наиболее значимых медико-социальных проблем во всем мире, и в частности в России, что обусловлено как высокой распространенностью данного заболевания в популяции, так и тем, что АГ является важнейшим фактором риска (ФР) инсульта и инфаркта миокарда, определяющих высокую смертность в нашей стране и за рубежом [1, 2]. Распространенность АГ значительно выше у лиц пожилого и старческого возраста, однако у лиц молодого и среднего возраста она также очень высока. Так, по данным российского эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ, в котором изучались представительные выборки населения России в возрасте 25–64 лет, распространенность АГ у лиц данной возрастной группы составила 44% [3]. К 2025 г. прогнозируется увеличение числа пациентов с АГ на 15–20%; таким образом, оно составит около 1,5 млн человек в мире [4].

Согласно российским и европейским рекомендациям по диагностике и лечению АГ [1, 2], всем пациентам с АГ необходимо проводить стратификацию риска развития осложнений. Проводить оценку риска развития сердечно-сосудистых осложнений рекомендуется с использованием шкалы SCORE для тех пациентов с эссенциальной АГ, которые пока еще не имеют высокого или очень высокого риска (нет установленного сопутствующего диагноза сердечно-сосудистого, цереброваскулярного или почечного заболевания либо сахарного диабета) [2]. Пациенты с АГ и документированными заболеваниями, перечисленными выше, автоматически считаются имеющими очень высокий или высокий сердечно-сосудистый риск и не нуждаются в оценке риска по шкале SCORE. Для всех других пациентов рекомендуется дополнительная оценка сердечно-сосудистого риска с учетом поражения органов-мишеней (ПОМ), поскольку их наличие может увеличивать сердечно-сосудистый риск до высокого [2].

На величину общего риска развития тех или иных фатальных и нефатальных цереброваскулярных и сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ влияет не только уровень артериального давления (АД), но и ряд других факторов, к числу которых прежде всего относят ПОМ, или поражение органов, обусловленное АГ [1, 2]. Органами-мишенями называют те органы и системы органов, которые избирательно поражаются при АГ. Поскольку именно на них, в первую очередь и в большей степени, нацелено негативное влияние повышенного АД, эти органы и получили образное название «органов-мишеней». Такими органами-мишенями при АГ являются головной мозг, а также сердце, почки, сосуды [1, 2]. В европейских рекомендациях по АГ (2018) введен новый термин, который является синонимом ПОМ – «поражение органов, обусловленное гипертензией» (ПООГ) [2].

В новых европейских рекомендациях [1] специально подчеркивается, что абсолютное большинство исследований по снижению сердечно-сосудистого риска выполнено либо у пациентов пожилого и старческого возраста, либо на разнородном в возрастном плане контингенте больных с АГ, однако подавляющее большинство из них также были старше 60 лет. Поэтому влияние антигипертензивной терапии на смертность и частоту осложнений у больных молодого и среднего возраста нуждается в дальнейшем изучении. В связи с этим крайне важными представляются результаты Кокрейновского обзора (2017) [5]. Целью данного анализа было изучение влияния антигипертензивной терапии на общую смертность и риск развития осложнений у пациентов в возрасте 18–59 лет с АГ 1–2-й степени. В него были включены результаты 7 рандомизированных клинических плацебоконтролируемых исследований, опубликованных до января 2017 г. [the Cochrane Hypertension Specialised Register, the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE (from 1946), Embase (from 1974), the World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform, and ClinicalTrials.gov], в которых приняли участие 17 327 больных (84% из них – с АГ 1-й степени) с неосложненной АГ, средний возраст – 50 лет, исходный уровень АД – 160/90 мм рт. ст., средний период наблюдения – 5 лет. У пациентов, получавших антигипертензивную терапию, по сравнению с группой плацебо, определен статистически значимо меньший риск сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности – 4,1 и 3,2% [относительный риск (ОР) 0,78; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,67–0,91] за счет снижения риска цереброваскулярных осложнений, в том числе фатальных (1,3% в группе контроля vs 0,6% в группе антигипертензивной терапии; ОР 0,46; 95% ДИ 0,34–0,64). В заключение авторы подчеркивают, что исследований, посвященных изучению влияния антигипертензивной терапии на риск осложнений, в том числе цереброваскулярных, и смертность у пациентов среднего и молодого возраста, крайне мало и что эта проблема нуждается в дальнейшем активном изучении.

В связи с повышенным риском развития цереброваскулярных осложнений АГ, даже у лиц молодого и среднего возраста, крайне остро встает вопрос о выделении маркеров поражения головного мозга как органа-мишени при АГ, которые выявляются на самых ранних стадиях АГ, для более точной оценки риска развития инсульта и деменции и выработки дифференцированной тактики ведения этих пациентов.

Когнитивные нарушения в молодом и среднем возрасте

Одним из признаков поражения головного мозга как органа-мишени АГ считают когнитивные нарушения [1, 2]. Исследования, посвященные данной проблеме, в основном были сосредоточены на изучении взаимосвязи АД и когнитивных функций у пациентов пожилого и старческого возраста с АГ, больных с длительно существующей АГ, в условиях полиморбидности и полипрагмазии. Состояние когнитивных функций у пациентов молодого и среднего возраста с ранними стадиями АГ изучено мало. Так, в исследование J. Cui и соавт. [6] были включены 278 пациентов среднего возраста (в среднем 54,2±4,2 года) с эссенциальной АГ, а также 155 здоровых добровольцев (средний возраст 55,8±5,5 года; контрольная группа). Авторы тестировали когнитивные функции с помощью следующих шкал: краткая шкала оценки психического статуса (КШОПС; англ. Mini-Mental State Examination – MMSE), тест Векслера и Chinese Clinical Memory Scale. У пациентов с АГ, не получавших антигипертензивные препараты, по сравнению со здоровыми людьми той же возрастной группы, обнаружен статистически значимо меньший балл в разделе КШОПС, оценивающим ориентацию (9,71±0,66 и 9,93±0,28 соответственно; $p<0,05$). A. Shebab и соавт. [7] изучали состояние когнитивных функций у пациентов молодого и среднего возраста с АГ 1-й степени [систолическое АД >140 и <160 мм рт. ст. и/или диастолическое АД >90 и <99 мм рт. ст., при офисном измерении и по данным суточного мониторирования АД (СМАД) – в период бодрствования]. Авторы выявили, что, по сравнению с лицами с нормальным уровнем АД, пациенты с АГ 1-й степени хуже справлялись с когнитивными тестами, оценивающими скорость реакции. По нашим данным [8], пациентам среднего возраста с неосложненной ранее не леченной АГ, по сравнению со здоровыми лицами той же возрастной группы, требовалось статистически значимо больше времени для выполнения части В теста прокладывания пути (Trail Making Test – TMT) – 119,4±43,9 и 105,5±31,4 с соответственно ($p<0,05$), у них также выявлена статистически значимая более высокая разница между временем выполнения частей В и А TMT (80,7±42,5 и 62,9±27,9 с соответственно; $p<0,01$), что свидетельствует об ухудшении управляющих функций, а также статистически значимо более низкий средний балл по MoCA (28,4±1,4 и 28,9±1,3 балла

соответственно; p<0,05) [8]. В этом исследовании мы обследовали 103 больных с АГ, ранее не получавших медикаментозной антигипертензивной терапии, в возрасте 40–59 лет (в том числе 46 мужчин, средний возраст 53,6±0,8 года) и 50 практически здоровых людей (из них 17 мужчин, средний возраст 51,5±1,0 года) с нормальным уровнем АД (контрольная группа). Средняя длительность АГ составила 2,9±5,7 года, половине больных диагноз АГ был поставлен впервые [8].

Признаки раннего поражения головного мозга у пациентов с артериальной гипертензией по данным магнитно-резонансной томографии

Гиперинтенсивные изменения белого вещества головного мозга. При проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) проявлением поражения головного мозга как органа-мишени при АГ являются очаги повышенной интенсивности в белом веществе – гиперинтенсивные изменения белого вещества (ГИБВ), которые очень часто обнаруживают у пожилых больных АГ, а также «немые» инфаркты, большинство из которых имеют небольшие размеры и располагаются в глубоких отделах мозга (лакунарные инфаркты) [2].

Впервые изменения перивентрикулярного белого вещества головного мозга, обнаруживаемые при компьютерной томографии (КТ) и получившие название «лейкоареоз», были описаны V.C. Hachinski и соавт. [9]. Подобные изменения белого вещества выглядят на МРТ как зоны патологического сигнала, поскольку она обладает большей чувствительностью к изменениям мягких тканей, чем КТ [10]. Измененный сигнал преобладает в перивентрикулярных и глубоких отделах белого вещества, поэтому обычно его называют «очаговое поражение белого вещества». Эти зоны гиперинтенсивны на Т2-взвешенных изображениях (Т2-ВИ) и в режиме инверсии-восстановления с редукцией сигнала от свободной жидкости (Fluid attenuation inversion recovery – FLAIR) при МРТ, поэтому их принято называть ГИБВ [10].

Наличие ГИБВ ассоциировано с прогрессированием когнитивных нарушений, увеличением риска развития деменции в 2 раза и увеличением риска развития инсульта в 3 раза [11]. B. Sabayan и соавт. [12] констатировали повышение риска смертности от всех причин в 1,22 раза на каждый миллилитр увеличения объема ГИБВ в год.

В литературе имеется большое количество упоминаний о более высокой частоте выявления ГИБВ у пациентов с АГ, по сравнению с лицами с нормальным АД. Однако в большинстве исследований не было разделения на группы (пациенты с АГ и лица с нормальным уровнем АД), не оценивались подгруппы больных, получавших и не получавших антигипертензивные препараты, был достаточно широкий возрастной диапазон или в исследования включались только пожилые пациенты. Поэтому вопрос о том, являются ли ГИБВ головного мозга ранним маркером его поражения при АГ, оставался нерешенным. В доступной литературе имеются лишь два исследования, в которых этот вопрос изучался у пациентов среднего возраста с неосложненной АГ.

Особый интерес представляет исследование C. Sierra и соавт. [13], которые с помощью МРТ (1,5 Тесла) обследовали 60 нелеченых больных в возрасте 50–60 лет с неосложненной эссенциальной АГ: распространенность ГИБВ составила 40,9%. Однако в этом исследовании не было контрольной группы, состоящей из лиц того же возраста без АГ, поэтому остается неясным, насколько распространенность ГИБВ у больных среднего возраста с АГ превышает таковую у лиц той же возрастной группы без АГ. В связи с этим также остается нерешенным вопрос, можно ли считать ГИБВ ранним маркером поражения головного мозга при АГ. Нами обследованы 73 человека в возрасте 40–59 лет (33 больных с неосложненной эссенциальной АГ 1–2-й степени, не получавших ранее медикаментозную антигипертензивную терапию, и 40 здоровых лиц – группа сравнения), которым была проведена МРТ головного мозга (МР-томограф 3,0 Тесла) в разных режимах (T1-MPRAGE, T2-TSE, T2-FLAIR, DTI, ASL): ГИБВ головного мозга выявлены у 7,5% здоровых лиц и у 51,5% больных АГ (p=0,0002) [14]. На основании полученных данных сделан вывод о том, что ГИБВ – ранний маркер поражения головного мозга как органа-мишени при АГ.

Снижение фракционной анизотропии при диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии. В настоящее время продолжается поиск маркеров еще более раннего поражения головного мозга при АГ, которые появляются до развития ГИБВ. В последние годы исследуются возможности метода диффузионно-тензорной МРТ (ДТ-МРТ) в выявлении микроструктурных изменений белого вещества головного мозга у больных с АГ, в том числе не имеющих очагового поражения при исследовании в стандартных режимах МРТ. ДТ-МРТ, или трактография, – метод оценки направленности диффузии молекул воды в головном мозге [15]. Данная импульсная последовательность позволяет визуализировать микроскопическую структуру проводящих путей белого вещества головного мозга, не определяемую рутинными (стандартными) импульсными последовательностями МРТ (T1, T2, FLAIR) [15]. При ДТ-МРТ используют ряд количественных параметров, в частности, коэффициент фракционной анизотропии (ФА), который оценивается в большинстве работ [16, 17]. ФА – это величина, характеризующая «направленную» организацию структуры головного мозга, которая зависит от количества и ориентации проводящих путей (трактов) белого вещества головного мозга [17]. Особо важен тот факт, что ДТ-МРТ позволяет оценить целостность белого вещества головного мозга на микроструктурном уровне, даже в отсутствие очагового поражения головного мозга на Т1- и Т2-ВИ.

В единичных исследованиях выявлено, что у больных с неосложненной АГ, по сравнению с контрольной группой лиц без АГ, имеет место снижение показателя ФА [18–21]. Так, в 1985–1986 гг. было начато популяционное исследование CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study) [18], в котором приняли участие 5115 человек в возрасте 18–30 лет. В 2010–2011 гг. 72% из них пришли на очередной визит – 25 лет наблюдения, на котором 680 обследуемым (средний возраст – 50,3±3,5 года) была проведена МРТ головного мозга на томографе с мощностью магнитного поля 3 Тесла в режимах T1, T2, MPRAGE, FLAIR, DTI, pCASL. Эти пациенты вошли в так называемое исследование CARDIA Brain MRI [19]. Среди включенных в это исследование больных 219 (32,2%) пациентов имели АГ, 384 (56,6%) человека имели уровень АД <130/80 мм рт. ст. (оптимальное АД), а у 77 пациентов зафиксировано высокое нор-

мальное АД (130–139/85–89 мм рт. ст.). На момент включения в CARDIA Brain MRI в общей группе пациентов средние значения АД находились в пределах нормы (118,1±14,7/73,5±10,7 мм рт. ст.), у 10,2% больных был сахарный диабет. Авторы обнаружили, что у больных среднего возраста с АГ показатель ФА достоверно ниже, чем у лиц с нормальным АД. Подобной закономерности в подгруппе с высоким нормальным АД не обнаружено.

Заслуживает упоминания и исследование R. Gons и соавт. [20], которые обследовали 499 больных в возрасте 50–85 лет (в том числе в возрасте 50–60 лет – 32,3%, средний возраст – 65,6±8,8 года) с болезнью малых сосудов, которые поступили в неврологическое отделение и им была выполнена МРТ головного мозга (1,5 Тесла, в режимах F1, FLAIR и DTI). Средний уровень АД составил 140,7±20,7/78,1±9,5 мм рт. ст., АГ страдали 73,5% (367 человек). Согласно полученным результатам, пациенты с АГ имели статистически значимо меньшие значения ФА как в подгруппе с наличием очагового поражения белого вещества, так и в подгруппе с нормально выглядящим белым веществом, по сравнению с пациентами без АГ (mean difference: $-0{,}80 \cdot 10^{-2}$, $p<0{,}001$; $-0{,}91 \cdot 10^{-2}$, $p=0{,}004$). Авторы отдельно оценили показатели ФА у обследованных лиц в четырех областях: лобной, теменно-затылочной, лобной и теменно-затылочной перивентрикулярных. У больных АГ отмечены статистически значимо меньшие значения ФА в лобной перивентрикулярной и теменно-затылочной областях, по сравнению с контролем. К сожалению, пациенты в этом исследовании имели сопутствующие заболевания, которые могли повлиять на полученные авторами результаты, например транзиторные ишемические атаки (219 человек), сахарный диабет (73 человека), что не позволяет сделать вывод о том, является ли снижение ФА ранним маркером поражения головного мозга при АГ. Однако результаты этого исследования свидетельствуют в пользу того, что у пациентов с АГ снижение ФА имеет место даже в отсутствие ГИБВ, т. е. оно может рассматриваться как более ранний маркер поражения головного мозга.

Согласно нашим данным, у пациентов среднего возраста с неосложненной АГ 1–2-й степени, с небольшой (в среднем 2,3 года) длительностью заболевания, ранее не получавших медикаментозную антигипертензивную терапию, по сравнению со здоровыми лицами той же возрастной группы с нормальным АД, имеет место снижение ФА в белом веществе нижней лобной извилины даже при отсутствии ГИБВ головного мозга [21]. У пациентов с АГ ФА в белом веществе нижней лобной извилины были статистически значимо меньше, чем у здоровых лиц (0,39±0,06 и 0,45±0,09 соответственно; $p<0{,}001$). ФА была ниже у пациентов с АГ, чем у здоровых, не только при наличии ГИБВ (белое вещество нижней лобной извилины – 0,397±0,071 и 0,45±0,09 соответственно; $p=0{,}009$), но и при отсутствии этих изменений (белое вещество нижней лобной извилины – 0,378±0,073 и 0,45±0,09 соответственно; $p=0{,}0007$) [21]. Следовательно, снижение ФА в белом веществе нижней лобной извилины можно рассматривать как ранний признак поражения головного мозга при АГ. Также очевидно, что у пациентов среднего возраста с АГ микроструктурная целостность белого вещества нарушена уже на самых ранних этапах заболевания.

Патоморфологические основы снижения ФА у больных с АГ не ясны. Предполагается, что снижение ФА может морфологически представлять собой комбинацию глиоза и потери аксонов [22], хотя другие авторы предположили, что именно аксональная потеря, а не глиоз является преобладающим процессом [23, 24].

Прогностическая значимость снижения ФА нуждается в уточнении, так же как и влияние на этот показатель антигипертензивной терапии.

Попытку сравнить влияние разных классов антигипертензивных препаратов на показатель ФА провели C. Rosano и соавт. [25]. На момент проведения МРТ головного мозга 30% больных принимали антагонисты кальция, 27% – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, 25% – бета-блокаторы, 22% – тиазидные диуретики, 16% – блокаторы рецепторов к ангиотензину II, менее 10% – калий-сберегающие диуретики, альфа-блокаторы или петлевые диуретики. Авторы не обнаружили взаимосвязи между более низкими значениями ФА и группой принимаемых антигипертензивных препаратов. Однако, в силу дизайна исследования, анализ был ретроспективный, больные не рандомизировались на прием тех или иных антигипертензивных медикаментов. Необходимы дальнейшие специально спланированные рандомизированные проспективные сравнительные исследования, посвященные данному вопросу.

Снижение перфузии головного мозга. Считается, что очаги повышенной интенсивности в белом веществе головного мозга возникают в условиях хронической гипоперфузии мозга, при этом истощаются механизмы компенсации, становится недостаточным энергетическое обеспечение мозга, в результате чего и развиваются данные морфологические повреждения [26]. Однако данные о снижении церебрального кровотока при АГ получены в исследованиях, в абсолютном большинстве которых принимали участие пациенты пожилого возраста, с множественными сопутствующими заболеваниями и осложнениями (в том числе цереброваскулярными), при этом церебральный кровоток изучали с помощью транскраниальной допплерографии или радиоизотопных методов [26]. Особого внимания заслуживает вопрос о состоянии перфузии головного мозга на ранних этапах эссенциальной АГ, в том числе у пациентов среднего возраста, в первую очередь в отсутствие очагов повышенной интенсивности в белом веществе головного мозга. Немаловажным остается вопрос и о методах исследования перфузии головного мозга, особенно неинвазивных. Именно поэтому в последние годы большое внимание привлечено к методу спиновой маркировки артериальной крови (Arterial Spin Labeling – ASL) [27]. Метод ASL является развивающимся неинвазивным методом оценки перфузии при различных заболеваниях центральной нервной системы [27]. С этой целью используют несколько показателей: объем мозгового кровотока (англ. cerebral blood volume – CBV), церебральный кровоток (англ. cerebral blood flow – CBF) и среднее время циркуляции (англ. mean transit time – MTT) [27]. Последовательность ASL позволяет оценить значение CBF. Результаты применения метода ASL у больных АГ на ранних стадиях заболевания в настоящее время описаны в единичных исследованиях [14, 19, 28].

Так, T. Wang и соавт. [28] с помощью метода ASL изучали у пациентов среднего возраста (47,9±8,3 года) с АГ изменения значений CBF в нормально выглядящим белом веществе. В исследовании приняли участие 41 пациент с АГ

(среднее АД – 155±21/98±11 мм рт. ст.; 80,5% из них получали антигипертензивную терапию) и 32 здоровых добровольца (средний возраст – 46,6±8,4 года). Больные с АГ были разделены на две подгруппы в зависимости от степени АГ (1-я или 2-я). МРТ головного мозга была проведена на 3Т-томографе в режимах T1, T2, FLAIR, DWI, pCASL. По сравнению со здоровыми лицами, у пациентов с АГ 1-й степени выявлены статистически значимо более низкие значения церебрального кровотока в семиовальном центре, в белом веществе возле передних и задних рогов боковых желудочков, валике мозолистого тела. Пациенты с АГ 2-й степени имели статистически значимо более низкие показатели церебрального кровотока по сравнению со здоровыми лицами во всех исследованных регионах. Авторы не оценивали показатель CBF у больных АГ с наличием очагов повышенной интенсивности в белом веществе головного мозга, поскольку это являлось критерием исключения из исследования.

Результаты исследования CARDIA Brain MRI [19], в котором 680 обследуемым (средний возраст – 50,3±3,5 года) была проведена МРТ головного мозга на томографе с мощностью магнитного поля 3 Тесла в режимах T1, T2, MPRAGE, FLAIR, DTI, pCASL. Среди включенных в это субисследование больных 32,2% имели АГ. На момент включения в CARDIA Brain в общей группе пациентов средние значения АД находились в пределах нормы (118±15/74±11 мм рт. ст.), у 10,2% больных был сахарный диабет. Авторы обнаружили, что у больных среднего возраста с АГ имеет место статистически значимое снижение общей церебральной перфузии, по сравнению с контрольной группой, однако оценка церебрального кровотока у больных АГ в зависимости от наличия ГИБВ в CARDIA Brain MRI не проводилась.

Согласно результатам проведенного нами исследования, у нелеченых пациентов среднего возраста с неосложненной АГ 1–2-й степени CBF в кортикальной пластинке передних лобных отделов головного мозга оказался статистически значимо ниже ($p<0,001$), чем у здоровых лиц той же возрастной группы: справа – 39,1±5,6 и 45,8±3,2 мл на 100 г в минуту соответственно, слева – 39,2±6,2 и 45,2±3,6 мл на 100 г в минуту соответственно. У больных АГ с наличием ГИБВ головного мозга CBF был статистически значимо ниже, чем у здоровых лиц: справа – 38,5±5,9 мл на 100 г в минуту ($p=0,0001$), слева – 39,2±6,7 мл на 100 г в минуту ($p=0,002$). Особый интерес представляет выявленный нами факт, что в отсутствие ГИБВ у пациентов с АГ CBF также был статистически значимо ниже, чем у здоровых лиц, сопоставимых по возрасту: CBF составил справа 39,5±5,1 мл на 100 г в минуту ($p=0,0002$), слева – 38,9±4,3 мл на 100 г в минуту ($p=0,00002$). Полученные данные позволили нам сделать вывод о том, что снижение перфузии головного мозга имеет место на самых ранних стадиях АГ – у нелеченых пациентов среднего возраста с неосложненной АГ 1–2-й степени даже при отсутствии ГИБВ.

Таким образом, в настоящее время маркерами раннего поражения головного мозга при АГ можно считать ухудшение управляющих функций, наличие ГИБВ по данным стандартных режимов МРТ, снижение ФА в лобных долях головного мозга при ДТ-МРТ, снижение перфузии головного мозга. Два последних маркера выявляются даже у больных с АГ без ГИБВ. Тестирование когнитивных функций и проведение МРТ головного мозга с использованием специальных режимов позволят выявить группу больных АГ с повышенным риском развития цереброваскулярных осложнений уже на ранних стадиях заболевания, что будет оказывать влияние на тактику назначения антигипертензивной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Кардиологический вестник. 2015;10(1):3-30 [Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Kardiologicheskij Vestnik*. 2015;10(1):3-30 (In Russ.)].
2. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018;36(10):1953-2041. doi: 10.1097/HJH.0000000000001940
3. Бойцов СА, Баланова ЮА, Шальнова СА и др. Артериальная гипертония среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(4): 4-14 [Boytsov SA, Balanova YuA, Shalnova SA, et al. Arterial hypertension among individuals of 25–64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014; 13(4):4-14 (In Russ.)]. doi:10.15829/1728-8800-2014-4-4-14
4. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005;365(9455): 217-23. doi: 10.1016/S0140-6736(05)17741-1
5. Musini VM, Gueyffier F, Puil L, et al. Pharmacotherapy for hypertension in adults aged 18 to 59 years. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;8:CD008276. doi: 10.1002/14651858.CD008276.pub2
6. Cui J, Yu R, Li M, et al. Intervention affects the cognitive performance of middle-aged patients with essential hypertension. *Int J Clin Exp Med*. 2016;9(1):308-15.
7. Shehab A, Abdulle A. Cognitive and autonomic dysfunction measures in normal controls, white coat and borderline hypertension. *BMC Cardiovasc Disord*. 2011;11:3. doi: 10.1186/1471-2261-11-3
8. Парфенов ВА, Остроумова ТМ, Остроумова ОД, Павлеева ЕЕ. Особенности клинической картины у пациентов среднего возраста с эссенциальной артериальной гипертензией. Терапевтический архив. 2018;90(9):15-26 [Parfenov VA, Ostroumova TM, Ostroumova OD, Pavleyva EE. Features of the clinical picture in patients of middle age with essential hypertension. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2018;90(9):15-26 (In Russ.)]. doi: 10.26442/terarkh201890915-26
9. Hachinski VC, Potter P, Merskey H. Leuko-araiosis. *Arch Neurol*. 1987;44(1): 21-3. doi: 10.1001/archneur.1987.00520130013009
10. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration: a united approach. *Lancet Neurol*. 2013;12(8):822-38. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70124-8
11. Debette S, Markus HS. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and metaanalysis. *BMJ*. 2010;341:c3666. doi: 10.1136/bmj.c3666
12. Sabayan B, van der Grond J, Westendorp RG, et al. Accelerated progression of white matter hyperintensities and subsequent risk of mortality: a 12-year follow-up study. *Neurobiol Aging*. 2015;36:2130-5. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2015.03.003

13. Sierra C, de la Sierra A, Mercader J, et al. Silent cerebral white matter lesions in middle-aged essential hypertensive patients. *J Hypertens*. 2002;20(3):519-24. doi: 10.1097/00004872-200203000-00028
14. Остроумова ТМ, Парфенов ВА, Остроумова ОД и др. Возможности метода бесконтрастной магнитно-резонансной перфузии для выявления раннего поражения головного мозга при эссенциальной артериальной гипертензии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(1):17-23 [Ostroumova TM, Parfenov VA, Ostroumova OD, et al. Possibilities of contrast-free magnetic resonance perfusion imaging for the detection of early brain damage in essential hypertension. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(1):17-23 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1-17-23
15. Le Bihan D, van Zijl P. From the diffusion coefficient to the diffusion tensor. *NMR Biomed*. 2002;15(7-8):431-4. doi: 10.1002/nbm.798
16. Левашкина ИМ, Серебрякова СВ, Ефимцев АЮ. Диффузионно-тензорная МРТ – современный метод оценки микроструктурных изменений вещества головного мозга (обзор литературы). Вестник СПбГУ. Медицина. 2016;(4):39-54 [Levashkina IM, Serebryakova SV, Efimcev AYu. Diffusion tensor MRI – the modern method of evaluation of microstructural changes in brain matter (literature review). *Vestnik SPbGU. Meditsina = Vestnik St. Petersburg University. Medicine*. 2016;(4):39-54 (In Russ.)].
17. Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, et al. MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology*. 1986;161(2):401-7. doi: 10.1148/radiology.161.2.3763909
18. Friedman GD, Cutter GR, Donahue RP, et al. CARDIA: study design, recruitment, and some characteristics of the examined subjects. *J Clin Epidemiol*. 1988;41(11):1105-16. doi: 10.1016/0895-4356(88)90080-7
19. Launer LJ, Lewis CE, Schreiner PJ, et al. Vascular factors and multiple measures of early brain health: CARDIA brain MRI study. *PLoS One*. 2015;10(3):e0122138. doi: 10.1371/journal.pone.0122138
20. Gons RA, de Laat KF, van Norden AGW, et al. Hypertension and cerebral diffusion tensor imaging in small vessel disease. *Stroke*. 2010;41(12):2801-6. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.597237
21. Парфенов ВА, Остроумова ТМ, Остроумова ОД и др. Диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография в диагностике поражения белого вещества головного мозга у пациентов среднего возраста с неосложненной эссенциальной артериальной гипертензией. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(2):20-6 [Parfenov VA, Ostroumova TM, Ostroumova OD, et al. Diffusion tensor magnetic resonance imaging in the diagnosis of white matter lesion in middle-aged patients with uncomplicated essential hypertension. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(2):20-6 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2018-2-20-26
22. Jones D, Lythgoe D, Horsfield M, et al. Characterization of white matter damage in ischaemic leukoaraiosis with diffusion tensor MRI. *Stroke*. 1999;30(2):393-7. doi: 10.1161/01.STR.30.2.393
23. Chabriat H, Pappata S, Poupon C, et al. Clinical severity in CADASIL related to ultrastructural damage in white matter: in vivo study with diffusion tensor MRI. *Stroke*. 1999;30(12):2637-43. doi: 10.1161/01.STR.30.12.2637
24. Nitkunan A, Charlton RA, McIntyre DJ, et al. Diffusion tensor imaging and MR spectroscopy in hypertension and presumed cerebral small vessel disease. *Magn Reson Med*. 2008;59(3):528-34. doi: 10.1002/mrm.21461
25. Rosano C, Abebe KZ, Aizenstein HJ, et al; Health ABC Study. Longitudinal systolic blood pressure characteristics and integrity of white matter tracts in a cohort of very old black and white adults. *Am J Hypertens*. 2015;28(3):326-34. doi: 10.1093/ajh/hpu134
26. Sierra C, Coca A. White Matter Lesions and Cognitive Impairment as Silent Cerebral Disease in Hypertension. *Sci World J*. 2006;6:494-501. doi: 10.1100/tsw.2006.99
27. Пронин ИН, Фадеева ЛМ, Подопригора АЕ и др. Спиновое маркирование артериальной крови (ASL) – метод визуализации и оценки мозгового кровотока. Лучевая диагностика и терапия. 2012;3(3):64-78 [Pronin IN, Fadeeva LM, Podoprigora AE, et al. Arterial spin labeling (ASL) – method of visualization and evaluation of cerebral blood flow. *Luchevaya Diagnostika i Terapiya = Radiation Diagnosis and Therapy*. 2012;3(3):64-78 (In Russ.)].
28. Wang T, Li Y, Guo X, et al. Reduced perfusion in normal-appearing white matter in mild to moderate hypertension as revealed by 3D pseudocontinuous arterial spin labeling. *J Magn Reson Imaging*. 2016;43(3):635-43. doi: 10.1002/jmri.25023

Поступила 02.04.2019

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.