

Остроумова Т.М.¹, Парфенов В.А.¹, Остроумова О.Д.^{1,2}, Перепелова Е.М.¹, Перепелов В.А.¹, Борисова Е.В.³

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, Москва, Россия; ²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия; ³ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Е.О. Мухина Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

¹119021, Москва, ул. Россолимо, 11; ²127423, Москва, ул. Деделгатская, 20, стр. 1;

³111399, Москва, Федеративный проспект, 17

Возможности метода бесконтрастной магнитно-резонансной перфузии для выявления раннего поражения головного мозга при эссенциальной артериальной гипертензии

Метод спиновой маркировки артериальной крови (Arterial Spin Labeling, ASL) – перспективный неинвазивный метод оценки перфузии головного мозга, который позволяет выявить снижение церебрального кровотока (Cerebral Blood Flow, CBF).

Цель исследования – оценка перфузии головного мозга у нелеченых пациентов среднего возраста с неосложненной артериальной гипертензией (АГ) 1–2-й степени в сравнении с контрольной группой здоровых лиц того же возраста.

Пациенты и методы. Обследовано 33 больных эссенциальной АГ и 40 здоровых лиц (контрольная группа) в возрасте 40–59 лет. Проведены суточное мониторирование артериального давления (АД) и магнитно-резонансная томография головного мозга в разных режимах (T1 MPRAGE, T2 TSE, T2 FLAIR, DTI, ASL).

Результаты. Гиперинтенсивные изменения белого вещества головного мозга выявлены у 7,5% здоровых и 51,5% больных АГ ($p=0,0002$). У больных АГ CBF в кортикальной пластинке передних лобных отделов головного мозга оказался достоверно ($p<0,001$) ниже, чем в норме: справа – $39,1\pm 5,6$ и $45,8\pm 3,2$ мл/100 г/мин соответственно, слева – $39,2\pm 6,2$ и $45,2\pm 3,6$ мл/100 г/мин соответственно. У больных АГ с наличием гиперинтенсивных изменений белого вещества головного мозга CBF был достоверно ниже, чем в норме: справа – $38,5\pm 5,9$ мл/100 г/мин ($p=0,0001$), слева – $39,2\pm 6,7$ мл/100 г/мин ($p=0,002$), а при отсутствии этих изменений этот показатель составил справа $39,5\pm 5,1$ мл/100 г/мин ($p=0,0002$), слева – $38,9\pm 4,3$ мл/100 г/мин ($p=0,00002$). Корреляционный анализ выявил достоверные обратные взаимосвязи CBF с уровнем АД и вариабельностью систолического АД.

Заключение. Снижение перфузии головного мозга имеет место у нелеченых пациентов среднего возраста с неосложненной АГ 1–2-й степени даже при отсутствии очагов гиперинтенсивности в белом веществе.

Ключевые слова: артериальная гипертензия; головной мозг; поражение органов-мишеней; средний возраст; магнитно-резонансная томография; поражение белого вещества головного мозга; спиновая маркировка артериальной крови; церебральный кровоток.

Контакты: Татьяна Максимовна Остроумова; T.ostroumova3@gmail.com

Для ссылки: 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.

Possibilities of contrast-free magnetic resonance perfusion imaging for the detection of early brain damage in essential hypertension

Ostroumova T.M.¹, Parfenov V.A.¹, Ostroumova O.D.^{1,2}, Perepelova E.M.¹, Perepelov V.A.¹, Borisova E.V.³

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ²A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ³E.O. Mukhin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

¹11, Rossolimo St., Moscow 119021; ²20, Delegatskaya St., Build. 1, Moscow 127423; ³17, Federativnyi Prospect, Moscow 111399

Arterial spin labeling (ASL) is a promising non-invasive method to assess cerebral perfusion, which identifies a decrease in cerebral blood flow (CBF).

Objective: to assess cerebral perfusion in middle-aged untreated patients with uncomplicated grade 1–2 hypertension compared to same-age healthy controls.

Patients and methods. 33 patients with essential hypertension and 40 healthy individuals (a control group) at the age of 40–59 years were examined. 24-hour blood pressure (BP) monitoring and brain magnetic resonance imaging were performed in different modes (T1 MPRAGE, T2 TSE, T2 FLAIR, DTI, and ASL).

Results. White matter hyperintensive changes were found in 7.5% of the healthy individuals and in 51.5% of the hypertensive patients ($p = 0.0002$). In hypertensive patients, CBF in the cortical plate of anterior frontal regions was significantly ($p < 0.001$) lower than that in the controls: right CBF, 39.1 ± 5.6 and 45.8 ± 3.2 ml/100 g/min, respectively; left CBF, 39.2 ± 6.2 and 45.2 ± 3.6 ml/100 g/min, respectively. In hypertensive patients with white matter hyperintensive changes, CBF was significantly lower than that in the controls: right CBF, 38.5 ± 5.9 ml/100 g/min ($p = 0.0001$); left CBF, 39.2 ± 6.7 ml/100 g/min ($p = 0.002$), and in those without these changes, right CBF was 39.5 ± 5.1 ml/100 g/min ($p = 0.0002$); left CBF was 38.9 ± 4.3 ml/100 g/min ($p = 0.00002$). Correlation analysis revealed significant inverse correlations of CBF with BP and systolic BP variability.

Conclusion. *Lower cerebral perfusion occurs in middle-aged untreated patients with uncomplicated grade 1–2 hypertension even in the absence of white matter hyperintensity foci.*

Keywords: *hypertension; brain; target organ damage; middle age; magnetic resonance imaging; white matter lesion; arterial spin labeling; cerebral blood flow.*

Contact: *Tatiana Maksimovna Ostroumova; T.ostroumova3@gmail.com*

For reference: *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.*

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2018-1-17-23>

Артериальная гипертензия (АГ) – один из основных факторов риска развития инсульта, деменции, инфаркта миокарда, хронической сердечной недостаточности [1–4]. 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 которым прежде всего относят поражение органов-мишеней (ПОМ) [1, 2], т. е. тех органов и систем органов, которые избирательно поражаются при АГ. Именно на них в первую очередь и в большей степени распространяется негативное влияние повышенного АД. Такими органами-мишенями при АГ являются головной мозг, сердце, почки, сосуды [1, 2]. Поражение головного мозга как органа-мишени АГ выявляют при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) [1, 2, 5]. Проявлениями поражения головного мозга вследствие АГ считают очаги повышенной интенсивности в белом веществе и/или «немые» инфаркты, большинство из которых имеют небольшие размеры и располагаются в глубинных отделах мозга (лакунарные инфаркты) [2]. Наличие гиперинтенсивных очагов в белом веществе и «немых» церебральных инфарктов повышает риск развития инсульта, когнитивных нарушений и деменции [1, 2, 6, 7].

В настоящее время не прекращаются поиски новых маркеров более раннего поражения головного мозга как органа-мишени АГ (у больных, не имеющих поражения белого вещества головного мозга) при использовании рутинных режимов МРТ. Особый интерес представляют результаты, полученные с помощью метода спиновой маркировки артериальной крови (Arterial Spin Labeling, ASL) [5]. ASL – развивающийся неинвазивный метод оценки перфузии при различных заболеваниях ЦНС [5]. Для такой оценки используют несколько показателей: объем мозгового кровотока (Cerebral Blood Volume, CBV), церебральный кровоток (Cerebral Blood Flow, CBF) и среднее время циркуляции (Mean Transit Time, MTT). Последовательность ASL позволяет оценить значение CBF.

Результаты применения метода ASL у больных с АГ описаны в единичных исследованиях [8–11]. При этом представленные в них пациенты с АГ были неоднородны по возрасту, наличию осложнений со стороны головного мозга (инсульт, транзиторные ишемические атаки), сопутствующим заболеваниям (сахарный диабет – СД, фибрилляция предсердий), которые могут влиять на изучаемые параметры, отсутствию или наличию антигипертензивной терапии и достижения целевого АД, подобранным контрольным группам (не сопоставимы с основной группой по возрасту, наличию сопутствующих заболеваний). В этих работах не изучена взаимосвязь CBF с уровнем АД по данным суточного мониторирования (СМАД), как известно, они сильнее

коррелируют с поражением головного мозга как органа-мишени АГ и риском развития инсульта [1, 2], а также с вариабельностью АД в течение суток.

Цель настоящего исследования – оценка перфузии головного мозга методом ASL у нелеченых пациентов среднего возраста с неосложненной АГ 1–2-й степени в сравнении с группой здоровых лиц (контроль), сопоставимых по возрасту.

Пациенты и методы. Протокол исследования был утвержден локальным комитетом по этике ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» (Первый МГМУ) протокол № 11–16 от 14.12.2016. Все исследования были проведены в соответствии с утвержденными руководящими принципами проведения клинических исследований Первого МГМУ. Информированное согласие было получено от каждого участника исследования.

В исследование, которое проводится на базе Клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова Первого МГМУ, были последовательно включены 33 больных АГ в возрасте 40–59 лет (на момент включения в исследование), соответствующие критериям включения/исключения и подписавшие информированное согласие (13 мужчин и 20 женщин, средний возраст – $50,2 \pm 6,2$ года) и 40 практически здоровых лиц (15 мужчин, 25 женщин, средний возраст – $49,1 \pm 4,4$ года) с нормальным уровнем АД (контрольная группа).

Критерии включения в группу пациентов с АГ: мужчины и женщины в возрасте от 40–59 лет; офисное систолическое АД (САД) – 140–179 мм рт. ст. и/или диастолическое АД (ДАД) – 90–109 мм рт. ст.; наличие поражения хотя бы одного органа-мишени (сердце, сосуды, почки); отсутствие медикаментозной антигипертензивной терапии или нерегулярный прием антигипертензивных препаратов минимум за 12 нед до включения в исследование; подписание информированного согласия.

Критерии включения в контрольную группу: практически здоровые мужчины и женщины 40–59 лет; отсутствие АГ; подписание информированного согласия.

Критерии исключения: ожирение III степени; возраст до 40 лет или 60 лет и старше; беременность, лактация; уровень офисного АД $>180/110$ мм рт. ст.; клинически значимое заболевание сердца (перенесенный инфаркт миокарда, атриовентрикулярная блокада 2-й и 3-й степени без искусственного водителя ритма, синоатриальная блокада, синдром слабости синусового узла, гипертрофическая кардиомиопатия, аортальный и митральный стеноз, хроническая сердечная недостаточность, стенокардия), печени, почек (скорость клубочковой фильтрации – СКФ – по СКД-ЕПІ <30 мл/мин/1,73 м², гемодиализ, анурия), органов дыхания (в том числе бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких);

Таблица 1. Исходная характеристика пациентов с АГ и здоровых лиц (контроль)

Показатель	Здоровые (n=40)	Пациенты с АГ (n=33)
Мужчины, n (%)	15 (37,5)	13 (39,4)
Женщины, n (%)	25 (62,2)	20 (60,6)
Возраст, годы	49,1±4,4	50,2±6,2
АГ 1-й/2-й степени, n (%)	–	30 (90,9)/3 (9,1)
Длительность АГ, годы	–	2,3+3,8
Впервые выявленная АГ, n (%)	–	13 (39,4)
МоСА, баллы	29,2±1,0	28,1±1,7 ^a
Курят в настоящее время, n (%)	5 (12,5)	4 (12,1)
Бросили курить более года назад, n (%)	5 (12,5)	6 (18,2)
САД, мм рт. ст.	119,2±7,8	145,24±5,8 ^b
ДАД, мм рт. ст.	76,6±4,9	91,76±4,6 ^b
ЧСС, уд/мин	70,0±7,0	72,6±8,2
Общий холестерин, ммоль/л	5,6±1,0	5,6±0,8
СКФ по EPI, мл/мин/1,73 м ²	79,6±11,1	78,3±12,7
СКФ по EPI 30–60 мл/мин/1,73 м ² , n (%)	0 (0)	2 (6,1)
Гипертрофия миокарда левого желудочка, n (%)	0 (0)	17 (51,5%)

Примечание. Данные представлены в виде M±SD (здесь и в табл. 2).

^a – различия достоверны (p=0,002) по сравнению с контрольной группой;

^b – различия достоверны (p<0,001) по сравнению с контрольной группой.

МоСа – монреальский когнитивный тест; ЧСС – частота сердечных сокращений.

клинически значимое иммунологическое заболевание; клинически значимое эндокринное заболевание (включая СД); вторичная АГ; подагра; психические заболевания и расстройства, деменция, зависимость от лекарственных препаратов или алкоголя; тяжелые формы нарушения периферического кровообращения (в том числе синдром Рейно); метаболический ацидоз; рефрактерная гипокалиемия; клинически значимые неврологические заболевания (в том числе инсульт и транзиторная ишемическая атака в анамнезе); хирургическая операция в течение предшествовавших исследованию 3 мес (за исключением стоматологических или косметических операций); применение каких-либо лекарственных средств (включая регулярный прием антигипертензивных препаратов), которые могут повлиять на результаты исследования, в течение 12 нед до включения в исследование, на момент включения и до окончания исследования.

Характеристика обследованных представлена в табл. 1.

Между группой здоровых и группой пациентов с эссенциальной АГ не выявлено достоверных различий по полу, возрасту, статусу курения (см. табл. 1). Офисные значения САД и ДАД были достоверно (p<0,001) выше в группе пациентов с АГ.

Всем обследованным ранее (не более чем за 4 нед до включения в исследование) выполнено триплексное УЗИ

внечерепных отделов брахиоцефальных артерий. Атеросклеротические бляшки выявлены у 15 пациентов с АГ, ни в одном случае не обнаружено гемодинамически значимого стеноза внечерепных отделов брахиоцефальных артерий.

Всем пациентам проводили клинический осмотр и оценку неврологического статуса, СМАД (монитор Би-Пи-Лаб Н ВР2005-01.04.00.2540, «Петр Телегин», Россия), согласно Европейским рекомендациям [12]. Всем обследованным выполняли МРТ головного мозга на сверхвысокопольном МР-томографе (MAGNETOM Skyra 3.0T, Siemens AG, Германия). Использованы трехмерная T1-анатомическая импульсная последовательность (ИП) MPRAGE с величиной изотропного вокселя 0,9 мм и первичным сбором данных в аксиальной проекции, поле обзора – 280 мм, матрица – 320×320, TR – 2300 мс, TE – 2,41 мс, количество повторов сканирования – 1, толщина среза – 0,9 мм; T2 TSE ИП в сагитальной и аксиальной проекциях, поле обзора – 240 мм, матрица – 384×384, TR – 10 000 мс, TE – 100 мс, количество повторов сканирования – 2, толщина среза – 2 мм и T2 FLAIR ИП в аксиальной проекции, поле обзора – 220 мм, матрица – 320×320, TR – 9000 мс, TE – 81 мс, количество повторов сканирования – 2, толщина среза – 4 мм; диффузионно-тензорная импульсная последовательность SE EPI в аксиальной проекции, поле обзора – 220 мм, матрица – 128×128, TR – 3700 мс, TE – 92 мс, значения фактора диффузии b – 0,1000 с/мм², 32 направления диффузионных градиентов, количество повторов сканирования – 1, толщина среза – 4 мм; метод спиновой маркировки артериальной крови (Pulsed Arterial Spin Labeling, PASL), поле обзора – 250 мм, матрица – 64×64, TR – 2500 мс, TE – 12,0 мс, количество повторов сканирования – 1, толщина среза – 8 мм; а также артериальная времяпролетная ангиография TOF 3D и венозная времяпролетная ангиография TOF 2D.

Статистическую обработку данных выполняли в программных пакетах Microsoft Excel 2010 и SPSS Statistics 20 на персональном компьютере под управлением ОС Windows 7. Нормальность распределения полученных параметров оценивали с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Достоверность различий количественных данных определяли на основании однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) и с помощью таблиц сопряженности (критерий χ^2) для категориальных переменных. Для ненормально распределенных показателей применяли непараметрический критерий U Манна–Уитни и критерий знаковых рангов Вилкоксона. Попарную взаимосвязь двух и более непрерывных признаков устанавливали методом корреляционного анализа. Корреляционную связь между выборками данных оце-

нивали с уровнем значимости 95%. Количественные показатели приведены в виде средних величин (М) с соответствующими им среднеквадратическими отклонениями (SD). Статистически значимыми считали результаты при $p < 0,05$.

Результаты. При рутинных импульсных последовательностях МРТ (T2 FSE, T2 FLAIR, T1 MPRAGE) гиперинтенсивные изменения белого вещества головного мозга выявлены у 3 (7,5%) здоровых лиц (у всех Fazekas 1) и у 17 (51,5%) больных АГ: Fazekas 1 – у 15 (45,5%) и Fazekas 2 – у 2 (6,1%); $p = 0,0002$.

По данным метода ASL у больных АГ СВФ в кортикальной пластинке передних лобных отделов головного мозга был достоверно ($p < 0,001$) ниже, чем у здоровых лиц, как справа ($39,1 \pm 5,6$ и $45,8 \pm 3,2$ мл/100 г/мин соответственно), так и слева ($39,2 \pm 6,2$ и $45,2 \pm 3,6$ мл/100 г/мин соответственно).

СВФ был достоверно ниже, чем в норме, у больных АГ как с наличием гиперинтенсивных изменений белого вещества головного мозга (справа – $38,5 \pm 5,9$ мл/100 г/мин; $p = 0,0001$, слева – $39,2 \pm 6,7$ мл/100 г/мин; $p = 0,002$), так и с их отсутствием (справа – $39,5 \pm 5,1$ мл/100 г/мин; $p = 0,0002$, слева – $38,9 \pm 4,3$ мл/100 г/мин; $p = 0,00002$).

Результаты СМАД у обследованных приведены в табл. 2. У пациентов с АГ уровень и вариабельность АД в течение суток были достоверно выше по сравнению с таковыми в контрольной группе (см. табл. 2).

Результаты корреляционного анализа представлены в табл. 3. Показатель СВФ достоверно коррелировал с уровнями САД и ДАД по данным офисного измерения и СМАД, а также с вариабельностью САД по данным СМАД за все анализируемые промежутки времени (в целом за сутки, в период бодрствования, в период сна; см. табл. 3). Показатель СВФ имел более сильную корреляцию с уровнем САД, чем с уровнем ДАД (по данным как офисного измерения, так и СМАД), а также с уровнем САД и ДАД в период бодрствования, чем в период сна и в целом за сутки, и с уровнем САД по сравнению с вариабельностью САД (см. табл. 3).

Не обнаружено достоверной корреляции показателя СВФ с вариабельностью ДАД, длительностью заболевания, уровнем общего холестерина.

Обсуждение. Очаги повышенной интенсивности в белом веществе головного мозга считают наиболее типичными проявлениями поражения головного мозга при АГ [2]. Они обнаруживаются почти у всех пожилых пациентов с АГ [2]. В то же время их распространенность у пациентов с АГ более молодого возраста на самых ранних этапах заболевания изучена лишь в исследовании С. Sierra и соавт. [13], которые обследовали 60 нелеченых больных с эссенциальной АГ в возрасте 50–60 лет (средний возраст – $54,4 \pm 3,8$ года) без ПОМ. При МРТ головного мозга, которую проводили на томографе 1,5 Т в режимах T1, T2, очаги повышенной интенсивности в белом веществе головного мозга обнару-

Таблица 2. Результаты СМАД (в мм рт. ст.) у пациентов с АГ и здоровых лиц (контроль)

Показатель	Здоровые (n=40)	Пациенты с АГ (n=33)
Среднее САД сутки	113,4±8,3	144,5±16,3 ^a
Среднее ДАД сутки	74,6±6,2	90,1±11,1 ^a
Среднее САД бодрствование	117,05±8,9	149±17,2 ^a
Среднее ДАД бодрствование	77,4±6,6	93,9±11,6 ^a
Среднее САД сон	102,5±8,7	132,4±16,9 ^a
Среднее ДАД сон	66,07±6,06	80,2±12,2 ^a
Вариабельность (SD) САД сутки	14,6±3,5	18,5±4,1 ^a
Вариабельность (SD) ДАД сутки	11,3±2,2	13,8±3,7 ^a
Вариабельность (SD) САД бодрствование	13,5±3,6	17,03±4,1 ^a
Вариабельность (SD) ДАД бодрствование	10,45±2,6	13,2±2,8 ^a
Вариабельность (SD) САД сон	10,6±3,04	14,1±3,99 ^a
Вариабельность (SD) ДАД сон	8,5±2,4	10,1±3,3 ^b

Примечание. Различия достоверны по сравнению с контрольной группой: ^a – $p < 0,001$; ^b – $p = 0,02$.

жены у 38% пациентов. Контрольной группы здоровых лиц, сопоставимых по возрасту, в данном исследовании не было, поэтому остается неясным вопрос о частоте изменений белого вещества головного мозга у практически здоровых лиц той же возрастной группы по сравнению с пациентами с АГ. Мы также обследовали нелеченых пациентов с неосложненной АГ без СД аналогичного возраста (средний возраст – $50,2 \pm 6,2$ года) и обнаружили очаги повышенной интенсивности в белом веществе головного мозга в 52% случаев, что достоверно превышало частоту их выявления у здоровых с нормальным АД (7,5%). Большая распространенность изменений белого вещества в нашем исследовании, несмотря на включение пациентов более молодого возраста (40–59 лет), возможно, обусловлена тем, что мы проводили МРТ на томографе 3,0 Т, тогда как С. Sierra и соавт. – на томографе 1,5 Т. Кроме того, половина больных (52%) в нашем исследовании имели ПОМ (сердца – гипертрофия миокарда левого желудочка и почек – снижение СКФ до $30–60$ мл/мин/1,73 м²), что свидетельствовало о большей длительности АГ.

Очаги повышенной интенсивности в белом веществе головного мозга возникают в условиях хронической его гипоперфузии, при этом истощаются механизмы компенсации, становится недостаточным энергетическое обеспечение мозга, в результате чего и развиваются данные морфологические повреждения [14]. Имеются противоречивые сведения о снижении церебрального кровотока при АГ (в абсолютном большинстве исследований принимали участие пациенты пожилого возраста с множественными сопутствующими заболеваниями и осложнениями), которые получены при использовании транскраниальной доплерографии или радиоизотопных методов [14]. Требуется дальнейшего исследования состояние перфузии головного мозга на ранних этапах эссенциальной АГ, в том числе у пациентов

Таблица 3. Корреляции CBF (в мл/100 г/мин) в кортикальной пластинке передних лобных отделов с уровнем и вариабельностью АД (в мм рт. ст.)

Показатель	CBF кортикальная пластинка лобной доли	
	слева	справа
Офисное САД	r=-,529 p<0,0001	r=-,537 p<0,0001
Офисное ДАД	r=-,468 p<0,0001	r=-,503 p<0,0001
Среднее САД сутки	r=-,399 p<0,0001	r=-,401 p<0,0001
Среднее ДАД сутки	r=-,303 p=0,009	r=-,326 p=0,005
Среднее САД бодрствование	r=-,411 p<0,0001	r=-,412 p<0,0001
Среднее ДАД бодрствование	r=-,308 p=0,008	r=-,335 p=0,004
Среднее САД сон	r=-,362 p=0,002	r=-,358, p=0,002
Среднее ДАД сон	r=-,286 p=0,014	r=-,286 p=0,014
Вариабельность САД (SD) сутки	r=-,324 p=0,005	r=-,299 p=0,010
Вариабельность САД (SD) бодрствование	r=-,284 p=0,015	r=-,270 p=0,021
Вариабельность САД (SD) сон	r=-,290 p=0,013	r=-,229 p=0,052

Примечание. Представлены коэффициенты корреляции Пирсона.

среднего возраста, особенно 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 ASL как неинвазивному методу оценки перфузии головного мозга.

С помощью последовательности ASL у нелеченых пациентов среднего возраста с неосложненной АГ нами выявлено достоверное снижение CBF в кортикальной пластинке передних лобных отделов головного мозга по сравнению с сопоставимыми по возрасту здоровыми лицами с нормальным АД. При этом достоверно более низкие значения CBF по сравнению с контролем в нашем исследовании обнаружены у больных АГ как с наличием, так и с отсутствием очагов повышенной интенсивности в белом веществе головного мозга (по данным рутинных режимов МРТ). Сходные результаты получены в недавно опубликованной работе T. Wang и соавт. [8], которые также с помощью метода ASL изучали гемодинамические изменения в нормально выглядящем белом веществе у пациентов среднего возраста с АГ. В исследование был включен 41 пациент с АГ (средний возраст – 47,9±8,3 года, среднее АД – 155±21/98±11 мм рт. ст.), 80,5% из которых 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 отмечены достоверные более низкие значения церебрального кровотока в семиовальном центре, белом веществе возле передних и задних рогов боковых желудочков, в валике мозолистого тела. Пациенты со 2-й степенью АГ имели достоверно более низкие показатели церебрального кровотока по сравнению с контролем во всех исследованных регионах. В отличие от нашей работы в исследовании T. Wang и соавт. [8] большинство пациентов получали антигипертензивную терапию, что повлияло на полученные результаты. Авторы не оценивали CBF у больных с АГ с наличием очагов повышенной интенсивности в белом веществе головного мозга, поскольку это являлось критерием исключения из исследования.

Представляют также интерес результаты CARDIA brain MRI study [9], в котором 680 обследованным (средний возраст – 50,3±3,5 года) была проведена МРТ головного мозга на томографе с мощностью магнитного поля 3 Т в режимах T1, T2, MPRAGE, FLAIR, DTI, pCASL. Среди участвовавших в этом подисследовании больных 32,2% имели АГ. На момент включения в CARDIA Brain MRI study в общей группе пациентов среднее АД находилось в пределах нормальных значений (118+15/74+11 мм рт. ст.), у 10,2% больных имелся СД. Авторы обнаружили, что у больных среднего возраста с АГ по сравнению с контрольной группой наблюдается достоверное снижение общей церебральной перфузии, однако оценка церебрального кровотока у больных АГ в зависимости от наличия очагов повышенной интенсивности в белом веществе головного мозга при рутинной МРТ в CARDIA Brain MRI study не проводилась.

Возможная связь между наличием очагового поражения белого вещества головного мозга и церебральной перфузией при АГ изучена методом ASL в двух исследованиях [10, 11]. J.W. van Dalen и соавт. (подисследование preDIVA-M, preDIVA-MR imaging [10]) обследовали больных пожилого возраста с наличием сочетанной цереброваскулярной и сердечно-сосудистой патологии. МРТ головного мозга выполнена в режимах T1, T2, FLAIR, PCASL на томографе Intera scanner 3Т. В это исследование был включен 181 пациент (средний возраст – 77±2 года) с уровнем САД > 140 мм рт. ст. (среднее АД – 148/81 мм рт. ст.), 60% этих пациентов получали антигипертензивную терапию, целевых значений АД достигли 26%. АГ 1-й степени выявлена у 41% пациентов, 2-й степени – у 21%, 3-й степени – у 11%. По данным анамнеза, 11% пациентов перенесли инсульт/транзиторные

ишемические атаки, у 11% был СД, у 23% – сердечно-сосудистые заболевания (ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда в анамнезе, заболевания периферических артерий). Обнаружено, что средние значения CBF в нормально выглядящем белом веществе были выше, чем в зонах очагового поражения белого вещества ($22,5 \pm 7,7$ и $10,6 \pm 6,3$ мл/100 г/мин; $p < 0,001$). Однако контрольная группа в данном исследовании отсутствовала, поэтому невозможно оценить, насколько полученные значения отличаются от таковых у здоровых пожилых лиц без АГ.

A.J. Bastos-Leite и соавт. [11] изучали показатели перфузии при различной степени выраженности поражения белого вещества. В работу был включен 21 пациент (средний возраст – 76 ± 5 лет), принимавший участие в проспективном лонгитудинальном исследовании LADIS (Leukoaraiosis And Disability Study), при этом 16 пациентов получали антигипертензивную терапию, 2 страдали болезнью Альцгеймера, 1 – сосудистой деменцией. Всем пациентам проведена МРТ головного мозга в режимах FLAIR и PASL на томографе Sonata Siemens 1,5 T. CBF оценивали в корковой и подкорковой областях, также рассчитывали показатель общей церебральной перфузии. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от степени выраженности очагового поражения белого вещества головного мозга: 1-я группа – Fazekas 1 и 2 ($n=14$), 2-я группа – Fazekas 3 ($n=7$). Во 2-й группе имелись достоверно более низкие значения общей перфузии и CBF в подкорковой и корковой областях, чем в 1-й группе.

Болезнь мелких сосудов головного мозга вследствие АГ – основная причина патологии белого вещества головного мозга [15]. Обнаруженное снижение перфузии при АГ может указывать на потенциальный механизм патогенеза очаговых изменений и лейкоареоза, связанный с гемодинамикой. Как известно, церебральный кровоток находится в прямой зависимости от величины перфузионного давления и обратно пропорционален сопротивлению мозговых сосудов [16]. При хроническом повышении АД в мозговых артериях диаметром < 1 мм, а также в артериолах в результате гипертрофии средней оболочки (медии) и утолщения интимы сужается просвет сосудов. В дальнейшем в сосудистой стенке происходят дегенерация гладкомышечных клеток и отложение гиалина и фибрина. Именно этими адаптивными и дегенеративными структурными изменениями в стенке резистивных артерий объясняется главная особенность мозгового кровообращения у больных АГ – повышенное мозговое сосудистое сопротивление, которое обуславливает снижение CBF. По мере прогрессирования сужения просвета артерий происходит и снижение перфузии капилляров, что впоследствии может привести к ишемии и формированию лакунарных инфарктов [17]. Кроме того, у пациентов с артериолосклерозом периодическое резкое снижение АД может вызвать

значительное уменьшение кровотока в белом веществе, что связано с неспособностью склерозированных сосудов расширяться [18]. Показано, что в белом веществе наиболее чувствительны к ишемии олигодендроциты, массовая гибель которых является предпосылкой для развития обширной демиелинизации [19, 20]. В случае перивентрикулярной локализации поражения белого вещества чаще обнаруживаются лакунарные инфаркты, спонгиоз, «незавершенные» инфаркты, обширные области демиелинизации и утраты аксонов. Множественные рассеянные мелкие зоны изменения интенсивности сигнала от глубинных отделов белого вещества («пунктирный» субкортикальный лейкоареоз) обычно обусловлены лакунарными инфарктами, мелкими очажками глиоза, ангиоэктазиями, расширением периваскулярных пространств.

Как показали результаты нашего исследования, у нелеченных больных среднего возраста с неосложненной АГ CBF достоверно коррелировал с уровнями АД (особенно САД) по данным офисного измерения, СМАД (главным образом в период бодрствования), а также с вариабельностью САД (в целом за сутки, в период бодрствования, в период сна по данным СМАД). Взаимосвязь снижения CBF, выявленного методом ASL, с вариабельностью АД в течение суток практически не изучена, а с уровнем АД оценивалась лишь в единичных исследованиях [8–10] и только с офисными измерениями АД. Так, в ранее описанном исследовании CARDIA повышение ДАД (но не САД) ассоциировалось со снижением CBF в сером веществе головного мозга ($p=0,01$). T. Wang и соавт. [8] при сравнении пациентов с АГ 1-й и 2-й степени обнаружили достоверные различия CBF в области колена мозолистого тела. A. J.W. van Dalen и соавт. [10] вообще не выявили взаимосвязи уровня как САД, так и ДАД с CBF.

Заключение. Полученные в настоящем исследовании результаты свидетельствуют о снижении перфузии головного мозга уже на самых ранних стадиях эссенциальной АГ (небольшая длительность заболевания, 1–2-я степень АГ, отсутствие осложнений) даже у пациентов среднего возраста, что отличает их от здоровых лиц того же возраста. Учитывая, что снижение CBF имеется даже у пациентов с отсутствием очагов гиперинтенсивности в белом веществе головного мозга, метод ASL, использованный в дополнение к рутинным режимам МРТ, можно рассматривать в качестве информативного метода ранней диагностики поражения головного мозга как органа-мишени АГ. Принимая во внимание имеющиеся данные о разнонаправленном влиянии антигипертензивных препаратов на перфузию мозга [2], можно полагать, что использование данной импульсной последовательности МРТ позволит оценивать эффективность антигипертензивной терапии в отношении предотвращения развития и/или прогрессирования поражения белого вещества головного мозга.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чазова ИЕ, Ратова ЛГ, Бойцов СА и др. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2010;(3):5–26. [Chazova IE, Ratova LG, Boitsov SA, et al. Diagnosis and treatment of hypertension. *Sistemnyye gipertenzii*.

2010;(3):5–26. (In Russ.)].
2. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH)

and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013 Jul;31(7):1281-357. doi: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.
3. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, et al; INTERSTROKE investigators. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic

- stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet*. 2010 Jul 10;376(9735):112-23. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60834-3. Epub 2010 Jun 17.
4. Perrotta M, Lembo G, Carnevale D. Hypertension and dementia: epidemiological and experimental evidence revealing a detrimental relationship. *Int J Mol Sci*. 2016 Mar 8;17(3):347. doi: 10.3390/ijms17030347.
5. 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, Podoprigrora AE, et al. Arterial spin labeling (ASL) — a method of visualization and evaluation of cerebral blood flow. *Lučevaya diagnostika i terapiya*. 2012; 3(3):64-78. (In Russ.)].
6. Buyck JF, Dufouil C, Mazoyer B, et al. Cerebral white matter lesions are associated with the risk of stroke but not with other vascular events: the 3-City Dijon Study. *Stroke*. 2009 Jul;40(7):2327-31. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.548222. Epub 2009 May 14.
7. Kearney-Schwartz A, Rossignol P, Bracard S, et al. Vascular structure and function is correlated to cognitive performance and white matter hyperintensities in older hypertensive patients with subjective memory complaints. *Stroke*. 2009 Apr;40(4):1229-36. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.532853. Epub 2009 Feb 26.
8. 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 Mar;43(3):635-43. doi: 10.1002/jmri.25023. Epub 2015 Aug 10.
9. Launer LJ, Lewis CE, Schreiner PJ, et al. Vascular factors and multiple measures of early brain health: CARDIA brain MRI study. *PLoS One*. 2015 Mar 26;10(3):e0122138. doi: 10.1371/journal.pone.0122138. eCollection 2015.
10. Van Dalen JW, Mutsaerts HJ, Nederveen AJ, et al. White Matter Hyperintensity Volume and Cerebral Perfusion in Older Individuals with Hypertension Using Arterial Spin-Labeling. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2016 Jun 9. [Epub ahead of print].
11. Bastos-Leite AJ, Kuijjer JP, Rombouts SA, et al. Cerebral Blood Flow by Using Pulsed Arterial Spin-Labeling in Elderly Subjects with White Matter Hyperintensities. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008 Aug;29(7):1296-301. doi: 10.3174/ajnr.A1091. Epub 2008 May 1.
12. O'Brien E, Parati G, Stergiou G, et al, on behalf of the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. Guidelines European Society of Hypertension Position Paper on Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *J Hypertens*. 2013 Sep;31(9):1731-68. doi: 10.1097/HJH.0b013e328363e964.
13. Sierra C, de la Sierra A, Salamero M, et al. Silent Cerebral White Matter Lesions and Cognitive Function in Middle-Aged Essential Hypertensive Patients. *Am J Hypertens*. 2004 Jun;17(6):529-34.
14. Sierra C, Coca A. White Matter Lesions and Cognitive Impairment as Silent Cerebral Disease in Hypertension. *ScientificWorldJournal*. 2006 Apr 21;6:494-501.
15. Pantoni L. Cerebral small vessel disease. *Lancet Neurol*. 2010 Jul;9(7):689-701. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70104-6.
16. Guyton AC, Hall JE. Textbook of medical physiology. 11th ed. Elsevier; 2006. 761 p.
17. Ostrow PT, Miller LL. Pathology of small artery disease. *Adv Neurol*. 1993;62:93-123.
18. Pantoni L, Garcia JH. Cognitive impairment and cellular/vascular changes in the cerebral white matter. *Ann N Y Acad Sci*. 1997 Sep 26;826:92-102.
19. Левин ОС. Патология белого вещества при дисциркуляторной энцефалопатии: диагностические и терапевтические аспекты. Трудный пациент 2011;9(12):16-23. [Levin OS. Pathology of white matter with dis-circulatory encephalopathy: diagnostic and therapeutic aspects. *Trudnyi patsient* 2011;9(12): 16-23. (In Russ.)].
20. Дамулин ИВ, Парфенов ВА, Скоромец АА, Яхно НН. Нарушения кровообращения в головном и спинном мозге. В кн.: Яхно НН, Штульман ДР, редакторы. Болезни нервной системы. Руководство для врачей. Москва; 2003. С. 231—302. [Damulin IV, Parfenov VA, Skoromets AA, Yakhno NN. Circulatory disorders in the brain and spinal cord. In: Yakhno NN, Shtul'man DR, editors. *Bolezni nervnoi sistemy. Rukovodstvo dlya vrachei* [Diseases of the nervous system. A guide for physicians]. Moscow; 2003. P. 231—302.]

Поступила 15.12.2017

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.