

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

¹Кафедра нервных болезней и нейрохирургии и ²кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, Москва, Россия; ³кафедра факультетской терапии и профболезней ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

¹119021, Москва, ул. Россолимо, 11; ²119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ³127423, Москва, ул. Делегатская, 20/1

Диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография в диагностике поражения белого вещества головного мозга у пациентов среднего возраста с неосложненной эссенциальной артериальной гипертензией

Диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография (ДТ-МРТ) — единственный неинвазивный метод, позволяющий прижизненно изучать микроструктуру белого вещества головного мозга и количественно оценивать полученные изображения.

Цель исследования — изучение белого вещества головного мозга при помощи ДТ-МРТ у нелеченых пациентов среднего возраста с неосложненной эссенциальной артериальной гипертензией (АГ) 1–2-й степени.

Пациенты и методы. В исследование включено 82 человека в возрасте 40–59 лет (41 пациент с эссенциальной АГ и 41 здоровый испытуемый — контрольная группа). Проведены суточное мониторирование артериального давления и МРТ головного мозга в разных режимах (T1 MPAGE, T2 TSE, T2 FLAIR, DTI).

Результаты. Гиперинтенсивные изменения (ГИ) белого вещества головного мозга выявлены у 7,3% здоровых лиц и у 53,7% пациентов с АГ ($p=0,0002$). У пациентов с АГ по сравнению со здоровыми показатели фракционной анизотропии (ФА) в белом веществе нижней лобной извилины были статистически значимо меньше ($0,39\pm0,06$ и $0,45\pm0,09$; $p<0,001$ соответственно). ФА была ниже у пациентов с АГ, чем у здоровых, не только при наличии ГИ белого вещества головного мозга (белое вещество нижней лобной извилины — $0,397\pm0,071$ и $0,45\pm0,09$ соответственно; $p=0,009$; колено мозолистого тела — $0,79\pm0,04$ и $0,81\pm0,05$ соответственно; $p=0,045$), но и при отсутствии этих изменений (белое вещество нижней лобной извилины — $0,378\pm0,073$ и $0,45\pm0,09$ соответственно; $p=0,0007$).

Обсуждение. У нелеченых больных с неосложненной АГ 1–2-й степени с небольшой (2,3 года) длительностью заболевания обнаружены достоверно меньшие значения ФА в белом веществе нижней лобной извилины слева по сравнению со здоровыми лицами той же возрастной группы с нормальным АД. Следовательно, у пациентов среднего возраста с АГ микроструктурная целостность белого вещества нарушена уже на самых ранних этапах заболевания.

Заключение. У пациентов среднего возраста с неосложненной АГ 1–2-й степени, ранее не получавших лечения, имеет место снижение ФА в белом веществе нижней лобной извилины даже при отсутствии ГИ в белом веществе головного мозга.

Ключевые слова: артериальная гипертензия; головной мозг; поражение органов-мишеней; средний возраст; магнитно-резонансная томография; поражение белого вещества головного мозга; диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография; фракционная анизотропия.

Контакты: Владимир Анатольевич Парфенов; vladimirparfenov@mail.ru

Для ссылки: 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):20–26.

Diffusion tensor magnetic resonance imaging in the diagnosis of white matter lesion in middle-aged patients with uncomplicated essential hypertension

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

¹Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery and ²Department of Clinical Pharmacology and Internal Propedeutics, Faculty of General Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ³Department of Intermediate-Level Therapy and Occupational Diseases, A.I. Evdokimov Moscow State Medical University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

¹11, Rossolimo St., Moscow 119021; ²8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991; ³20/1, Delegatskaya St., Moscow 127423

Diffusion tensor magnetic resonance imaging (DT-MRI) is the only noninvasive technique that makes it possible to study white matter microstructure in vivo and to quantify the images obtained.

Objective: to study white matter in middle-aged treatment-naïve patients with uncomplicated grade 1–2 essential hypertension (EH), by using DT-MRI.

Patients and methods. The investigation enrolled 82 people aged 40–59 years (41 patients with EH and 41 healthy individuals (a control group)). Twenty-four blood pressure monitoring and brain MRI were performed in different modes (T1 MPRAGE, T2 TSE, T2 FLAIR, and DTI).

Results. White matter hyperintensities (WMHs) were found in 7.3% of the healthy individuals and in 53.7% of the hypertensive patients ($p=0.0002$). The latter had significantly lower fractional anisotropy (FA) values in the white matter of the left inferior frontal gyrus than the healthy individuals (0.39 ± 0.06 and 0.45 ± 0.09 , respectively; $p<0.001$). FA was lower in the hypertensive patients than in the healthy individuals not only in the presence of WMHs (the left inferior frontal gyrus white matter was 0.397 ± 0.071 and 0.45 ± 0.09 , respectively; $p=0.009$; the genu of the corpus callosum was 0.79 ± 0.04 and 0.81 ± 0.05 , respectively; $p=0.045$), but also in the absence of WMHs (the left inferior frontal gyrus white matter was 0.378 ± 0.073 and 0.45 ± 0.09 , respectively; $p=0.0007$).

Discussion. The treatment-naïve patients with uncomplicated grade 1–2 EH with short-term (2,3 year) duration were found to have significantly lower FA values in the left inferior frontal gyrus white matter than the healthy normotensive subjects of the same age. Thus, the microstructural integrity of white matter is impaired in middle-aged hypertensive patients even at the earliest disease stages.

Conclusion. Middle-aged treatment-naïve patients with uncomplicated grade 1–2 EH have lower FA in the left inferior frontal gyrus white matter even in the absence of WMHs.

Keywords: hypertension; brain; target organ damage; middle age; magnetic resonance imaging; white matter lesion; diffusion tensor magnetic resonance imaging; fractional anisotropy.

Contact: Vladimir Anatolyevich Parfenov; vladimirparfenov@mail.ru

For reference: 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):20–26.

DOI: 10.14412/2074-2711-2018-2-20-26

При нейровизуализации так называемая болезнь мелких сосудов головного мозга характеризуется наличием лакунарных инфарктов и гиперинтенсивных изменений (ГИ) белого вещества [1]. Эти изменения очень часто обнаруживают при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) у пожилых пациентов и/или у пациентов с когнитивными нарушениями различной степени тяжести [2]. ГИ белого вещества головного мозга нередко вызваны артериальной гипертензией (АГ) [3]. Данные изменения в паренхиме головного мозга расцениваются как фактор риска нарушения когнитивных функций и развития деменции [4, 5]. Однако когнитивные нарушения выявляются и у лиц без ГИ белого вещества и/или лакунарных инфарктов [6]. Это может быть связано с тем, что стандартные импульсные последовательности МРТ, например FLAIR, не позволяют наблюдать определенные структурные изменения белого вещества, которые тем не менее уже возникли под воздействием тех же сосудистых факторов риска [7]. Это подтверждается результатами гистологических исследований [8, 9]. Возможность оценки микроструктурной целостности белого вещества головного мозга *in vivo* появилась только в последние годы с введением в клиническую практику диффузионно-тензорной МРТ (ДТ-МРТ).

ДТ-МРТ — единственный неинвазивный метод, позволяющий прижизненно изучать микроструктуру белого вещества, а также визуализировать проводящие пути головного мозга, т. е. выполнять трехмерную трактографию [10, 11]. В отличие от стандартных импульсных последовательностей МРТ (методика качественного анализа) ДТ-МРТ дает возможность количественно оценивать полученные изображения. Основными вычисляемыми показателями являются измеряемый коэффициент диффузии и фракционная ани-

зотропия (ФА). ФА — это относительная величина, которая характеризует степень анизотропии (степень направленности структур и их целостность) [10, 11].

Изучаются возможности ДТ-МРТ в выявлении ранних маркеров поражения мозга при АГ. В настоящее время результаты ДТ-МРТ у пациентов с АГ изложены в единичных работах, в большей части которых АГ имели не все обследованные (от 36 до 93%) [7, 12–15]. Кроме того, больные АГ были неоднородны по возрасту, наличию осложнений со стороны головного мозга (инсульт, транзиторные ишемические атаки — ТИА), сопутствующих заболеваний (например, сахарный диабет, атеросклероз, фибрилляция предсердий), которые могут влиять на изучаемые параметры, по факту проведения антигипертензивной терапии и достижения целевого артериального давления (АД), а также наличию контрольной группы.

Целью настоящего исследования было изучение белого вещества головного мозга при помощи ДТ-МРТ у ранее не получавших лечения пациентов среднего возраста с несложной эссенциальной АГ 1–2-й степени в сравнении с контрольной группой здоровых лиц того же возраста.

Пациенты и методы. Протокол исследования был утвержден локальным комитетом по этике Первого Московского государственного медицинского университета (МГМУ) им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет) Минздрава России (протокол №11–16 от 14.12.2016). Все исследования выполнены в соответствии с утвержденными руководящими принципами проведения клинических исследований. Информированное согласие было получено от каждого участника исследования.

В исследование, которое проводится на базе Клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова Первого МГМУ

им. И.М. Сеченова, последовательно включены 41 пациент с АГ в возрасте 40–59 лет на момент включения, соответствующий критериям включения/невключения и подписавший информированное согласие (13 мужчин, средний возраст — $50,2 \pm 6,2$ года) и 41 практически здоровый испытуемый (15 мужчин, средний возраст — $49,1 \pm 4,4$ года) с нормальным уровнем АД (контрольная группа).

Критерии включения в группу пациентов с АГ: мужчины и женщины 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 (в том числе 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 (в том числе скорость клубочковой фильтрации — СКФ — по CKD-EPI <30 мл/мин/1,73 м², гемодиализ, анурия), органов дыхания (в том числе бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких); клинически значимое иммунологическое заболевание; клинически значимое эндокринное заболевание (включая сахарный диабет); вторичная АГ; подагра; психические заболевания и расстройства, 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 ТИА в анамнезе); хирургическое вмешательство в предыдущие 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 двух групп представлена в табл. 1.

Между группой здоровых лиц 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. Также имели место различия между группами по ИМТ.

Всем обследованным ранее (не более чем за 4 нед до включения в исследование) было проведено триплексное УЗИ внемозговых отделов брахиоцефальных артерий. Атеросклеротические бляшки выявлены у 15 пациентов с АГ, ни в одном случае не обнаружено гемодинамически значимого стеноза внемозговых отделов брахиоцефальных артерий.

Всем обследованным проводили клинический осмотр и оценку неврологического статуса, суточное мониторирование АД (СМАД; монитор БиПиЛаб Н ВР2005-01.04.00.2540, «Петр Телегин», Россия), согласно Европейским рекомендациям [16]. Во всех случаях была проведена МРТ головного мозга на высокопольном МР-томографе (MAGNETOM Skyra 3.0T, Siemens AG, Мюнхен, Германия). Для получения диффузионно-тензорных изображений (ДТИ) применяли эхопланарную импульсную последовательность (SE EPI) с построением срезов в косой аксиальной проекции, использованием «факторов диффузии b» 0 с/мм² и 1000 с/мм², поле обзора — 220 мм, матрица — 128×128 , TR — 3700, TE — 92, 20 направлений измеряемой диффузии, количество повторов сканирования — 1, толщина среза — 4 мм. Полученные изображения были обработаны с помощью встроенной постпроцессорной программы Neuro 3D (Siemens), процесс включал построение карт ФА, карт измеряемого коэффициента диффузии и карт диффузионного тензора, что дало возможность получить конкретное количественное значение коэффициента ФА в любом интересующем анатомическом регионе головного мозга (Region of Interest, ROI). ROI устанавливали вручную (в проекции изучаемых областей) независимо от наличия или отсутствия видимого повреждения анатомических структур. Средние показатели ФА со стандартными отклонениями были получены для обследованных в одних и тех же анатомических структурах билатерально.

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. Парную взаимосвязь двух и более непрерывных признаков определяли методом корреляционного анализа. Корреляционную связь между выборками данных оценивали с уровнем значимости 95%. Количественные показатели приведены в виде средних величин (M) с соответствующими им среднеквадратичными отклонениями (SD). Статистически значимыми считали результаты при $p < 0,05$.

Результаты. При анализе данных ДТ-МРТ обнаружено, что у пациентов с АГ значение ФА в белом веществе нижней лобной извилины слева было статистически значимо меньше по сравнению с таковым у здоровых той же возрастной группы (табл. 2). Других статистически значимых различий не выявлено.

При использовании стандартных импульсных последовательностей МРТ (T2 FSE, T2 FLAIR, T1 MPRAGE) ГИ белого вещества головного мозга выявлены у 22 (53,7%) пациентов с АГ (количественная оценка степени выраженности по визуализационной шкале Fazekas): Fazekas 1 — у 20 (48,8%) и Fazekas 2 — у 2 (4,9%), а также у 3 (7,3%) обследованных контрольной группы (у всех Fazekas 1; $p = 0,0002$).

Далее были проанализированы значения ФА в подгруппах больных АГ с наличием и отсутствием ГИ белого вещества головного мозга. Выявлено, что у пациентов с АГ

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

Показатель	Здоровые лица (n=41)	Пациенты с АГ (n=41)
Мужчины, абс. (%)	15 (37,5)	13 (39,4)
Женщины, абс. (%)	25 (62,2)	20 (60,6)
Возраст, годы	49,1±4,4	50,2±6,2
АГ 1-й/2-й степени, абс. (%)	—	30 (90,9)/3 (9,1)
Длительность АГ, годы	—	2,3±3,8
Впервые выявленная АГ, абс. (%)	—	13 (39,4)
Курят в настоящее время, абс. (%)	5 (12,5)	4 (12,1)
Средний ИМТ, кг/м ²	24,4±3,3	29,0±5,9*
САД, мм рт. ст.	119,2±7,8	145,24±5,8**
ДАД, мм рт. ст.	76,6±4,9	91,76±4,6**
ЧСС, уд/мин	70,0±7,0	72,6±8,2
Общий холестерин, ммоль/л	5,6±1,0	5,6±0,8
Триглицериды, ммоль/л	1,2±0,6	1,4±0,5
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,2±0,9	4,2±1,04
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,8±0,4	1,6±0,4
Глюкоза, ммоль/л	5,2±0,5	5,5±0,6
СКФ: по EPI, мл/мин/1,73м ² по EPI 30–60 мл/мин/1,73 м ² , абс. (%)	79,6±11,1 0 (0)	78,3±12,7 2 (6,1)
Гипертрофия миокарда левого желудочка, абс. (%)	0 (0)	17 (51,5)

Примечание. Данные представлены в виде М±SD. * — различия достоверны (p<0,05) по сравнению с контрольной группой; ** — различия достоверны (p<0,001) по сравнению с контрольной группой. ИМТ — индекс массы тела; ЧСС — частота сердечных сокращений; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности.

при наличии ГИ белого вещества головного мозга показатель ФА статистически значимо меньше соответствующих значений ФА у здоровых в белом веществе нижней лобной извилины слева и в колоне мозолистого тела (табл. 3). У пациентов с АГ, у которых не обнаружено ГИ в белом веществе головного мозга, показатель ФА в белом веществе нижней лобной извилины слева был статистически значимо меньше, чем у здоровых той же возрастной группы (см. табл. 3).

Обсуждение. У нелеченых больных с неосложненной АГ 1–2-й степени с небольшой (2,3 года) длительностью заболевания обнаружены достоверно меньшие значения ФА в белом веществе нижней лобной извилины слева по сравнению со здоровыми лицами той же возрастной группы с нормальным АД. Следовательно, у пациентов среднего возраста с АГ микроструктурная целостность белого вещества нарушена уже на самых ранних этапах заболевания.

Взаимосвязь АГ с более низкими значениями ФА подтверждается результатами недавних немногочисленных исследований [7, 12–15]. Так, в 1985–1986 гг. было начато популяционное исследование CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study), в котором участвовали 5115 человек в возрасте 18–30 лет. В 2010–2011 гг. 72% из

них пришли на очередной визит к врачу, при этом 680 пациентам (средний возраст — 50,3±3,5 года, 52,2% — женщины) была выполнена МРТ головного мозга на томографе с мощностью магнитного поля 3Т в режимах T1, T2, MPRAGE, FLAIR, DTI, pCASL. Эти пациенты вошли в так называемое дополнительное исследование CARDIA Brain MRI [12]; среди них 219 (32,2%) имели АГ. На момент включения в CARDIA Brain MRI в общей группе пациентов среднее АД было нормальным (118,1±14,7/73,5±10,7 мм рт. ст.), у 10,2% больных имелся сахарный диабет. Авторы обнаружили, что у больных среднего возраста с АГ показатель ФА был достоверно ниже, чем у лиц с нормальным АД.

В исследовании S. Burgmans и соавт. [13] участвовали 36 пациентов с неосложненной АГ в возрасте 50–77 лет (средний возраст мужчин — 61,1 года, женщин — 64,7 года), 35 из них принимали антигипертензивные препараты в среднем 6,7 года, у 5 АГ выявлена впервые. Авторы не указывают, как часто пациенты достигали целевого уровня АД, однако, судя по показателям АД на момент включения в исследование (133,6±13,0/81,5±9,4 мм рт. ст. у мужчин и 134,6±12,6/80,1±4,9 мм рт. ст. у женщин), группа пациентов с АГ была неоднородна и состояла из пациентов как достигших, так и не достигших целевого уровня АД. Контрольную

группу составили 57 практически здоровых лиц 50–77 лет, сопоставимых по полу и возрасту (средний возраст мужчин – 61,4 года, женщин – 61,2 года) с группой больных АГ. МРТ головного мозга проведена на томографе Bruker Biospin 4T в последовательностях T1, T2, FLAIR, DTI. При оценке ФА в белом веществе разных долей головного мозга (лобные, теменные, височные и затылочные) выявлены достоверные обратные корреляции АГ и показателя ФА в белом веществе лобных долей ($F=13,16$; $p<0,01$), что соответствует результатам нашего исследования, и теменных долей головного мозга ($F=9,55$; $p<0,01$).

Однако К.М. Kennedy и N. Raz [14] отметили взаимосвязь АГ со снижением ФА в белом веществе затылочных ($F=5,6$; $p<0,05$) и височных ($F=5,6$; $p<0,05$), но не лобных долей головного мозга. В это исследование были включено 25 больных 42–84 лет (средний возраст – $65,0\pm 10,4$ года, 9 мужчин) с неосложненной АГ. Все пациенты с АГ получали антигипертензивную терапию, и, согласно критериям включения, у всех достигнут целевой уровень АД (среднее АД – $136,9\pm 12,0/79,3\pm 9,7$ мм рт. ст.). Контрольную группу составили 52 практически здоровых испытуемых с нормальным АД, однако они оказались достоверно моложе пациентов с АГ (средний возраст – $52,4\pm 17,6$ года, 19 мужчин). Критериями исключения служили: сахарный диабет, недостижение целевого уровня АД, тиреотоксикоз, алкоголизм, наркомания, травма головы, психические и неврологические заболевания, инфаркт и/или инсульт в анамнезе. Всем участникам проводились двукратное измерение АД в положении сидя, МРТ головного мозга на томографе Siemens Magnetom Sonata 1,5 T в режимах FLAIR и DTI. Оценивали влияние АГ и возраста на структуру белого вещества головного мозга в 8 регионах интереса (колени и валики мозолистого тела, зрительная лучистость, задняя ножка и колени внутренней капсулы, белое вещество лобных, теменных и затылочных долей). Возможно, отсутствие взаимосвязи АГ со снижением ФА в лобных долях в данной работе обусловлено достоверно более молодым возрастом обследованных контрольной группы, а также тем, что пациенты с АГ хорошо контролировали АД с помощью антигипертензивных препаратов.

В нашем исследовании у пациентов с АГ обнаружены достоверно меньшие значения ФА в белом веществе нижней лобной извилины слева как при наличии, так и при от-

Таблица 2. Результаты ДТ-МРТ у здоровых и пациентов с АГ

ФА	Пациенты с АГ (n=41)	Здоровые лица (n=41)
Колени мозолистого тела	$0,79\pm 0,04$	$0,81\pm 0,05$
Чечевицеобразное ядро:		
слева	$0,23\pm 0,07$	$0,20\pm 0,06$
справа	$0,19\pm 0,05$	$0,20\pm 0,05$
Таламус:		
слева	$0,29\pm 0,03$	$0,30\pm 0,05$
справа	$0,32\pm 0,04$	$0,32\pm 0,06$
Зрительная лучистость:		
слева	$0,59\pm 0,07$	$0,57\pm 0,07$
справа	$0,59\pm 0,07$	$0,58\pm 0,07$
Белое вещество нижней лобной извилины:		
слева	$0,39\pm 0,06$	$0,45\pm 0,09^*$
справа	$0,42\pm 0,06$	$0,42\pm 0,08$
Поясная извилина:		
слева	$0,68\pm 0,01$	$0,65\pm 0,01$
справа	$0,67\pm 0,01$	$0,64\pm 0,01$
Лучистый венец:		
слева	$0,44\pm 0,07$	$0,46\pm 0,07$
справа	$0,45\pm 0,06$	$0,47\pm 0,08$
Островок:		
слева	$0,34\pm 0,08$	$0,35\pm 0,09$
справа	$0,34\pm 0,08$	$0,34\pm 0,09$
Верхний продольный пучок:		
слева	$0,53\pm 0,06$	$0,53\pm 0,06$
справа	$0,56\pm 0,06$	$0,57\pm 0,06$
Нижний продольный пучок:		
слева	$0,55\pm 0,06$	$0,56\pm 0,06$
справа	$0,58\pm 0,07$	$0,58\pm 0,07$
Гиппокамп:		
слева	$0,21\pm 0,08$	$0,22\pm 0,10$
справа	$0,20\pm 0,08$	$0,21\pm 0,09$
Энторинальная кора:		
слева	$0,21\pm 0,09$	$0,20\pm 0,07$
справа	$0,22\pm 0,09$	$0,21\pm 0,07$
Парагиппокампальная извилина:		
слева	$0,39\pm 0,103$	$0,38\pm 0,11$
справа	$0,40\pm 0,10$	$0,40\pm 0,10$
Семиовальный центр:		
слева	$0,53\pm 0,10$	$0,54\pm 0,08$
справа	$0,52\pm 0,10$	$0,54\pm 0,1$

* – $p<0,001$ по сравнению с контрольной группой.

сутствии ГИ белого вещества головного мозга (в сравнении со здоровыми того же возраста с нормальным АД).

Сходные результаты представили R.A. Gons и соавт. [7], которые обследовали 499 больных 50–85 лет (в том числе 50–60 лет – 32,3%, 61–70 лет – 32,3%, 71–85 лет – 35,4%, средний возраст – $65,6\pm 8,8$; 43,5% – женщины) с болезнью мелких сосудов. Этим пациентам выполнена МРТ головного мозга на томографе Siemens Magnetom Sonata 1.5 T в режимах F1, FLAIR и DTI. Средний уровень АД составил $140,7\pm 20,7/78,1$ (9,5) мм рт. ст. Учитывая, что 73,5% ($n=367$)

Таблица 3. ФА у больных с АГ в зависимости от наличия ГИ белого вещества головного мозга

ФА	Пациенты с АГ		Здоровые лица (n=41)	p ₁	p ₂
	с ГИ белого вещества головного мозга (n=22)	без ГИ белого вещества головного мозга (n=19)			
Колено мозолистого тела	0,79±0,04	0,79±0,05	0,81±0,05	0,045	0,136
Белое вещество нижней лобной извилины слева	0,397±0,071	0,378±0,073	0,45±0,09	0,009	0,0007

Примечание. p₁ — статистическая значимость различий показателя ФА у пациентов с АГ с наличием ГИ белого вещества головного мозга по сравнению с контрольной группой; p₂ — статистическая значимость различий показателя ФА у пациентов с АГ без ГИ белого вещества головного мозга по сравнению с контрольной группой.

обследованных имели АГ, а 54,3% получали антигипертензивную терапию, можно считать, что контроль АД был достигнут у большинства пациентов. Участники этого исследования имели сопутствующие заболевания, например ТИА (n=219), сахарный диабет (n=73), которые могли повлиять на полученные результаты. У пациентов с АГ отмечались достоверно меньшие значения ФА как в подгруппе с наличием очагового поражения белого вещества, так и в подгруппе с отсутствием его поражения по сравнению с пациентами без АГ (*mean difference*: $-0,80 \times 10^{-2}$, $p < 0,001$; $-0,91 \times 10^{-2}$, $p = 0,004$). Авторы отдельно оценивали показатели ФА у пациентов в четырех областях: лобной, теменно-затылочной, лобной перивентрикулярной и теменно-затылочной перивентрикулярной. У больных АГ выявлено достоверное снижение показателя ФА в лобной перивентрикулярной и теменно-затылочной областях по сравнению с контролем. В отличие от настоящего исследования в работе R. Gons и соавт. пациенты были старше, только 75% из них имели АГ, которая контролировалась антигипертензивной терапией, почти у половины больных в анамнезе имелись ТИА.

Также следует упомянуть результаты исследования SCANS (St George's Cognition and Neuroimaging in Stroke) [15]. В это исследование были включены пациенты пожилого возраста (n=121) с болезнью малых сосудов головного мозга (средний возраст — 70,0±9,8 года, 64,5% — мужчины), которые перенесли лакунарный инсульт и имели очаговое поражение белого вещества головного мозга и лейкоареоз, соответствовавшие Fazekas 2 и более, АГ страдали 92,6% (n=112). Среднее САД составляло 146,8±21,47 мм рт. ст., среднее ДАД — 80,95±10,77 мм рт. ст., что свидетельствует о том, что часть пациентов с АГ могли быть или нелечеными, или лечеными, но не достигшими целевого уровня АД. В группу контроля вошли 57 испытуемых (средний возраст — 70,4±9,2 года, 62,4% — мужчины) без инсульта и/или ТИА в анамнезе, у 49,1% (n=28) из них была АГ, среднее АД — 138,5±18,0/79,3±12,3 мм рт. ст. Всем пациентам была выполнена МРТ головного мозга на МР-сканере General Electric Signa 1,5 Т в последовательностях T1, T2, FLAIR, DTI. ФА оценивали в так называемом нормально выглядящем белом веществе (т. е. в зонах, в которых не было изменений белого вещества по данным рутинных последовательностей МРТ). Значения ФА в «нормально выглядящем белом веществе» в группе пациентов с болезнью мелких сосудов головного мозга оказались достоверно ниже, чем в контрольной группе (0,301±0,0256 и 0,339±0,0171 соответственно; $p < 0,0001$).

Чтобы понять характер морфологических изменений, лежащих в основе снижения ФА у пациентов с АГ, необходимо иметь представление о физических принципах ДТ-

МРТ. Этот метод основан на измерении величины и направленности диффузии молекул воды в каждом объемном элементе (воксель) изображения [10, 11, 17, 18]. Диффузия воды происходит вдоль сохранного волокна аксона вследствие наличия у него изолирующей миелиновой оболочки, обозначая тем самым его направление и целостность, что легло в основу получения ДТИ. ФА — относительная величина, которая характеризует степень анизотропии, т. е. степень направленности структур и их целостность. ФА равна нулю, когда диффузия однородна во всех направлениях, при направленной диффузии значение ФА приближается к единице [18]. Показатель ФА ближе к единице ожидаемо можно найти в высокоорганизованных структурах белого вещества (например, трактах). В менее организованных структурах серого вещества ФА должна быть существенно ниже. Гибель клеток вследствие нейродегенерации удаляет диффузионные барьеры и приводит к увеличению коэффициента диффузии и снижению анизотропии, что было продемонстрировано рядом авторов при ДТ-МРТ у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями [16, 19].

Патоморфологические предпосылки снижения ФА у пациентов с АГ до конца неясны. Было высказано предположение, что снижение ФА может морфологически представлять собой комбинацию глиоза и потери аксонов [20], хотя есть и другие мнения, в частности, о преобладании именно аксональной потери, а не глиоза [21]. В пользу того, что причиной снижения показателей ФА при АГ является потеря аксонов, свидетельствует исследование A. Nitkunan и соавт. [22], в которое были включены 29 пациентов с лакунарным инсультом в анамнезе и лейкоареозом (средний возраст — 68,5±9,4 года, 20 мужчин), 63 пациента с АГ (средний возраст — 67,4±10,7 года, 34 мужчины) и 42 испытуемых группы контроля с нормальным АД (средний возраст — 65,5±10,1 года, 23 мужчины). Всем участникам исследования проведены МРТ головного мозга на томографе GE Signa scanner 1,5 Т в последовательностях T1, T2, FLAIR, DTI и магнитно-резонансная спектроскопия. Регионом интереса было белое вещество семиовальных центров. Выявлено, что у пациентов первой группы по сравнению с обследованными двух других групп отмечалось достоверное снижение концентрации N-ацетиласпартата, который является маркером потери аксонов или их дисфункции (2,067±0,042 против 2,299±0,029 и 2,315±0,036 соответственно; $p < 0,0001$). Значения ФА также были ниже в первой группе ($p < 0,0001$).

Заключение. Таким образом, ДТ-МРТ позволяет выявить и количественно оценить ранние микроструктурные изменения головного мозга у больных АГ. Анализ результатов настоящего исследования подтвердил уже имевшие-

ся данные о том, что микроструктурные изменения головного мозга вследствие АГ сопровождаются снижением ФА в определенных областях, в частности в белом веществе нижней лобной извилины слева. ДТ-МРТ дает уникальную возможность прижизненного изучения микроструктурных нарушений головного мозга, а также механизмов, лежащих в основе раннего развития когнитивных нарушений при АГ, их своевременной диагностики и патогенетической терапии. Использование ДТ-МРТ у пациентов с АГ

в реальной практике уже сегодня позволяет выявить ранние признаки поражения белого вещества головного мозга даже в отсутствие его очаговых изменений при стандартных режимах МРТ и тем самым выделить группу пациентов с повышенным риском развития повреждения белого вещества и последующего когнитивного снижения. Дальнейшие исследования помогут ответить и на вопрос о возможности использования ДТ-МРТ для оценки эффективности антигипертензивной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

- Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol.* 2010;9(7): 689-701. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70104-6.
- De Leeuw FE, de Groot JC, Achten E, et al. Prevalence of cerebral white matter lesions in elderly people: a population based magnetic resonance imaging study-the Rotterdam Scan Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001 Jan; 70(1):9-14.
- De Leeuw FE, de Groot JC, Oudkerk M, et al. Hypertension and cerebral white matter lesions in a prospective cohort study. *Brain.* 2002 Apr; 125(Pt 4):765-72.
- Longstreth WT Jr, Manolio TA, Arnold A, et al. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people: the Cardiovascular Health Study. *Stroke.* 1996 Aug; 27(8):1274-82.
- De Groot JC, de Leeuw FE, Breteler MM. Cognitive correlates of cerebral white matter changes. *J Neural Transm Suppl.* 1998;53:41-67.
- De Groot JC, de Leeuw FE, Oudkerk M, et al. Periventricular cerebral white matter lesions predict rate of cognitive decline. *Ann Neurol.* 2002 Sep; 52(3):335-41. doi:10.1002/ana.10294
- Gons RA, de Laat KF, van Norden AGW, et al. Hypertension and cerebral diffusion tensor imaging in small vessel disease. *Stroke.* 2010 Dec; 41(12):2801-6. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.597237. Epub 2010 Oct 28.
- Fazekas F, Kleinert R, Offenbacher H, et al. Pathologic correlates of incidental MRI white matter signal hyperintensities. *Neurol Sci.* 2017 Sep; 38(9):1683-1689. doi: 10.1007/s10072-017-3038-y. Epub 2017 Jul 5.
- Fazekas F, Schmidt R, Kleinert R, et al. The spectrum of age-associated brain abnormalities: their measurement and histopathological correlates. *J Neural Transm Suppl.* 1998; 53:31-9.
- Le Bihan D, van Zijl P. From the diffusion coefficient to the diffusion tensor. *NMR Biomed.* 2002 Nov-Dec; 15(7-8):431-4. doi:10.1002/nbm.798
- Куликова СН, Брюхов ВВ, Переседова АВ и др. Диффузионная тензорная магнитно-резонансная томография и трактография при рассеянном склерозе: обзор литературы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2012; 112(2-2):52-9. [Kulikova SN, Bryukhov VV, Peresedova A, et al. Diffusion tensor magnetic resonance imaging and tractography in multiple sclerosis: a literature review. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2012; 112(2-2):52-9. (In Russ.)].
- 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.
- Burgmans S, van Boxtel MP, Gronenschild EH, et al. Multiple indicators of age-related differences in cerebral white matter and the modifying effects of hypertension. *Neuroimage.* 2010 Feb 1; 49(3):2083-93. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.10.035. Epub 2009 Oct 19.
- Kennedy KM, Raz N. Pattern of normal age-related regional differences in white matter microstructure is modified by vascular risk. *Brain Res.* 2009 Nov 10; 1297:41-56. doi: 10.1016/j.brainres.2009.08.058. Epub 2009 Aug 25.
- Lawrence AJ, Patel B, Morris RJ, et al. Mechanisms of cognitive impairment in cerebral small vessel disease: multimodal MRI results from the St George's cognition and neuroimaging in stroke (SCANS) study. *PLoS One.* 2013; 8(4):e61014. doi: 10.1371/journal.pone.0061014.
- Yoshikawa K, Nakata Y, Yamada K, Nakagawa M. Early pathological changes in the parkinsonian brain demonstrated by diffusion tensor MRI. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004 Mar; 75(3):481-4. doi: 10.1136/jnnp.2003.021873.
- Добрынина ЛА, Коновалов РН, Кремнева ЕИ, Кадыков АС. Принципы визуализации диффузионного тензора и его применение в неврологии. МРТ в оценке двигательного восстановления больных с хроническими супратенториальными инфарктами. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2012; 6(2):4-10. [Dobrynina LA, Konovalov RN, Kremneva EI, Kadykov AS. Principles of visualization of diffusion tensor and its application in neurology. MRI in evaluation of motor recovery of patients with chronic supratentorial infarcts. *Annaly klinicheskoi i eksperimental'noi nevrologii.* 2012; 6(2):4-10. (In Russ.)].
- Китаев СВ, Попова ТА. Принципы визуализации диффузного тензора и его применение в неврологии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2012; 6(1):48-53. [Kitaev SV, Popova TA. Principles of diffuse tensor visualization and its application in neurology. *Annaly klinicheskoi i eksperimental'noi nevrologii.* 2012; 6(1):48-53. (In Russ.)].
- Gattellaro G, Minati L, Grisoli M, et al. White Matter Involvement in Idiopathic Parkinson Disease: A Diffusion Tensor Imaging Study. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2009 Jun; 30(6): 1222-6. doi: 10.3174/ajnr.A1556. Epub 2009 Apr 2.
- Jones D, Lythgoe D, Horsfield M, et al. Characterization of white matter damage in ischaemic leukoaraiosis with diffusion tensor MRI. *Stroke.* 1999 Feb; 30(2):393-7.
- 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 Dec; 30(12):2637-43.
- 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 Mar; 59(3):528-34. doi: 10.1002/mrm.21461.

Поступила 7.03.2018

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.