

Субклинические церебральные проявления и поражение головного мозга при асимптомной впервые диагностированной артериальной гипертензии

Л.А. Добрынина, Е.В. Гнедовская, А.Н. Сергеева, М.В. Кротенкова, М.А. Пирадов

ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва)

Введение. Прогрессирующее нарастание поражения головного мозга у больных с асимптомной артериальной гипертензией (АГ) позволяет предполагать его значение в развитии субклинических церебральных проявлений.

Цель исследования. Оценить зависимость субклинической депрессии, тревоги и трудностей запоминания от выраженности гиперинтенсивности белого вещества (ГИБВ) и микроструктурных изменений визуально неизмененного вещества головного мозга у больных с асимптомной АГ.

Материал и методы. Обследовано 82 больных с асимптомной впервые диагностированной АГ в возрасте 40–59 лет. Всем больным проведены: оценка отсроченного запоминания по тесту А.Р. Лурии, депрессии и тревоги по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (ГШТД), МРТ головного мозга (Т1-ВИ, Т2-ВИ, FLAIR, ДВИ с расчетом карт измеряемого коэффициента диффузии – ИКД).

Результаты. Наиболее ранние структурно-функциональные взаимосвязи установлены между субдепрессивными проявлениями и оцененными по ИКД микроструктурными изменениями в гиппокампе, таламусе и визуально неизмененном глубоком белом веществе полушарий головного мозга. С нарастанием тяжести АГ отмечалось вовлечение большего числа областей с увеличенным ИКД в визуально неизмененном веществе мозга и очагами ГИБВ, связанных с субклинической депрессией, тревогой и трудностями запоминания.

Заключение. Микроструктурные изменения в гиппокампе, таламусе и глубоких отделах полушарий головного мозга являются структурной/функциональной основой субклинической депрессии на ранних стадиях АГ. Отмечаемое с утяжелением АГ вовлечение новых структур с увеличенным ИКД и очагами ГИБВ, связанных с субклинической депрессией, тревогой и трудностями запоминания, свидетельствует о значении прогрессирующего диффузного поражения мозга в развитии как субклинических, так и последующих клинических проявлений депрессии, тревоги и трудностей запоминания. Характер взаимоотношений между АГ и депрессией нуждается в уточнении, в связи с чем представляется целесообразным изучение роли общих для них стрессиндуцируемых процессов – воспаления и нейроваскулярной сопряженности вследствие гиперактивации надсегментарных вегетативных центров.

Ключевые слова: асимптомная гипертензия, микроструктурные изменения неизмененного белого вещества, гиперинтенсивность белого вещества, депрессия, тревога, память, когнитивные нарушения.

Артериальная гипертензия (АГ) является основной причиной, ассоциированной с поражением церебральных сосудов малого диаметра с развитием лакунарных инфарктов и прогрессирующим повреждением белого вещества полушарий головного мозга. Заболевание на ранних стадиях может протекать с полным отсутствием симптомов, в дальнейшем проявляться лакунарными инсультами с/без постепенного нарастающих когнитивных нарушений, преимущественно исполнительной функции, психоэмоциональных расстройств, нарушений походки и др. Гипертензивная энцефалопатия в нашей стране рассматривается вариантом дисциркуляторной энцефалопатии, за рубежом в последние годы относится к Болезни малых сосудов (БМС) (Small Vessel Disease, SVD). Тяжелые стадии заболевания диагностируются как прогрессирующая сосудистая лейкоэнцефалопатия (болезнь Бинсвангера) (МКБ-10 J67.3). Заболевание имеет высокую социальную значимость. Установлено, что с БМС связана пятая часть всех инсультов [38] и 45% всех случаев деменции [14].

Головной мозг является наиболее ранним органом-мишенью АГ [27], что делает особо актуальным изучение его ран-

него поражения в отсутствие наступивших клинических осложнений. В немногочисленных МРТ исследованиях головного мозга при асимптомной АГ немые лакунарные инфаркты с/без сопутствующей гиперинтенсивности белого вещества (ГИБВ) встречались с частотой до 20% [11, 33]. Это совпадает с результатами нашего МРТ исследования больных трудоспособного возраста с диагностированной при скрининге асимптомной АГ, которое выявило лакунарные инфаркты с/без ГИБВ у 15% больных (соответственно трем степеням АГ – у 0%, 25% и 37,5%). Кроме того, были установлены закономерности нарастания очагов ГИБВ и микроструктурных изменений в визуально неизмененном белом веществе в направлении от лобных к затылочным долям головного мозга, от поверхностных к глубоким его отделам. Хорошо известная связь ГИБВ и микроструктурных изменений неизмененного белого вещества при БМС с такими клиническими проявлениями, как когнитивные и психоэмоциональные изменения [41], позволила предположить, что обнаруженным нами МРТ изменениям на определенной стадии их выраженности должны соответствовать субклинические проявления. Это явилось основанием для их поиска с помощью нейропсихологических тестов. Мы исследовали депрессию, тревогу и запомина-

ние, как наиболее частые ранние проявления заболевания [3, 5, 41] с доступным количественным анализом по валидированным шкалам и тестам для оценки имеющихся субклинических нарушений. По данным литературы, исследования взаимоотношений МРТ изменений при асимптомной АГ с субклиническими проявлениями ранее не проводились. Можно предполагать, что их уточнение улучшит понимание механизмов развития депрессии, тревоги и трудностей запоминания, а также взаимоотношений между данными субклиническими проявлениями на ранних стадиях заболевания.

Согласно большинству эпидемиологических исследований, **депрессия** диагностируется примерно у трети больных с АГ [4, 23]. Имеется значительное число исследований по разным аспектам взаимоотношений АГ и психоэмоциональных нарушений, в первую очередь депрессии. Ведущие из них: депрессия – фактор риска АГ [13, 28, 34], коморбидность АГ и депрессии в повышении риска сердечно-сосудистых заболеваний и смертности [6, 15], депрессия/тревога как проявление БМС [12, 20, 30, 39–41]. Уточнение структурных основ депрессии при БМС показало ее связь с выраженностью изменений белого вещества [12, 41], наиболее сильную при поражении глубоких отделов лобных и височных долей [20, 30, 41], уменьшением фракционной анизотропии в дорсолатеральной префронтальной коре и крючковидном пучке в позднем возрасте [44], предиктивное значение исходной выраженности и прогрессирования в развитии депрессивных эпизодов первых двух лет заболевания и ослабление прогнозирования депрессии по мере снижения трудоспособности больных [39–41]. А.К. Но и соавт. (2015) установили, что депрессия при БМС опосредуется микроструктурными изменениями в мозге, а не является реакцией на инвалидизацию [16]. Следует отметить, что в большинстве цитируемых работ обсуждается «гипотеза сосудистой депрессии» пожилого и старческого возраста и обосновывается целесообразность выделения формы сосудистой депрессии [41].

Другим показателем, выбранным нами для оценки субклинических проявлений, были трудности запоминания. Как указывалось выше, исследования, выполненные у больных с БМС с когнитивными нарушениями разной степени выраженности, показали их связь с поражением белого вещества и наличием лакун [41, 43], а также микроструктурными изменениями неизмененного белого вещества [10, 21, 35, 42]. При целенаправленном уточнении связи определенных областей визуально неизмененного белого вещества с различными доменами когнитивных функций показана зависимость вербальной памяти от микроструктурных изменений в поясной извилине [42].

Цель исследования – оценить зависимость субклинической депрессии, тревоги и трудностей запоминания от выраженности ГИБВ и микроструктурных изменений визуально неизмененного вещества головного мозга у больных с асимптомной впервые диагностированной АГ.

Материал и методы

Обследовано 82 больных с асимптомной впервые диагностированной АГ в возрасте 40–59 лет, выявленных при сплошном скрининге открытой популяции нескольких терапевтических участков одной из поликлиник Москвы, который проводился в 2011–2012 гг. в рамках многоцентрового популяционного исследования факторов и меха-

низмов прогрессирования цереброваскулярной патологии в среднем трудоспособном возрасте.

Диагностирование АГ. АГ диагностировалась при уровне АД 140/90 мм рт. ст. и более по результатам его двукратного измерения (прибор для измерения АД А&D, UA-888 точность измерения – 2 мм рт. ст.) в утренние часы, в положении сидя, на правой руке с интервалом 5 мин в ходе двух визитов. Степень АГ определялась в соответствии с Рекомендациями ESH/ESC (Европейское сообщество гипертензии/Европейское сообщество кардиологов) 2013 г. [25].

Среди 82 обследуемых АГ 1 степени (АД 140–159/90–99 мм рт. ст.) диагностирована у 41 больного (из них 17 женщин, ср. возраст 52 [48; 55]), 2 степени (АД 160–179/100–109 мм рт. ст.) – у 25 больных (из них 12 женщин, ср. возраст 53 [49; 57]), 3 степени (АД >180/110 мм рт. ст.) – у 16 больных (из них 9 женщин, ср. возраст 57 [50; 59]). Далее данные группы обозначены как АГ1, АГ2 и АГ3 соответственно.

Группу контроля составили 20 обследованных (из них 10 женщин, ср. возраст 45 [44; 49]) с зарегистрированным уровнем АД 120–129/80–84 и отсутствием жалоб/клинических проявлений.

Критерии исключения: 1) наличие обращений к врачу первичного звена/неврологу/кардиологу с жалобами, указывающими на наличие АГ; 2) перенесенный инсульт и инфаркт; 3) атеросклеротическое поражение магистральных и интракраниальных артерий (стеноз более 30%); 4) когнитивные нарушения.

Клиническое обследование включало: 1) общее неврологическое обследование; 2) тестирование памяти по шкале А.Р. Лурии «Запоминание 10 слов» с оценкой отсроченного воспроизведения через 50 мин после пятикратного предъявления слов на запоминание; 3) тестирование тревоги и депрессии по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (ГШТД) (HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale, 1983) [46]. Использовалась русская версия А.В. Андрущенко, М.Ю. Дробижеева, А.В. Добровольского (2003) [1]. У всех включенных в исследование больных уровень тревоги/депрессии не превышал 10 баллов.

МРТ исследование проводилось всем больным на МР-сканере Philips 1T.

Протокол обследования: 1) T1-взвешенные изображения в аксиальной проекции (время повторения (TR) = 25 мс, время эхо (TE) = 6900 мс, поле обзора (FOV) – 250 мм, размер воксела – 1,0x1,0x1,0 мм); 2) T2-взвешенные изображения в аксиальной проекции (TR=4300 мс, TE=100 мс, FOVread=230 мм, размер воксела – 5,0x5,0x5,0 мм); 3) FLAIR в сагиттальной проекции (TR=11000 мс, TE=140 мс); 4) диффузионно-взвешенные изображения (ДВИ) в аксиальной проекции (значения b0, b500 и b800 сек/мм²; 5-миллиметровых срезов; матрица 128x128) с дополнительным расчетом карт измеряемого коэффициента диффузии (ИКД).

Анализ МРТ данных:

1. **Визуальный анализ ГИБВ** проводился в режиме FLAIR отдельно в юстакортикальных, глубоких и перивентрикулярных отделах лобной доли (условно обозначено как переднее белое вещество), теменной и височной долей (ус-

ловно обозначено как среднее белое вещество), затылочной доли (условно обозначено как заднее белое вещество). В каждой из выделенных зон проводился подсчет количества очагов ГИБВ. Счет ограничивался 10 очагами, при их количестве >10 они определялись как множественные с/без тенденции к слиянию.

II. *Количественная оценка* микроструктурных изменений визуально неизмененного вещества мозга на основе ИКД (по ИКД-картам):

1) в областях функционально значимых для когнитивных и психоэмоциональных (тревога и депрессия) расстройств: гиппокампе, переднем таламическом ядре, дорсальной и вентральной префронтальной коре, поясной извилине, коллене и валике мозолистого тела, крючковидном пучке;

2) в областях потенциальной уязвимости белого вещества полушарий головного мозга при БМС – проекции оси переднего и заднего рога бокового желудочка в юкстакортикальных, глубоких и перивентрикулярных отделах подобно тому, как в проведенном нами ранее исследовании. При наличии в области интереса ГИБВ определение ИКД проводилось в смежном визуально неизмененном белом веществе.

Статистический анализ проводился с помощью программы Statistica версии 8.0. Для количественных данных рассчитывались описательные статистические показатели: абсолютное и относительное (процент) число пациентов, медианы и 25% и 75% квартили (Me [25%; 75%]). Сравнение групп пациентов проводилось с использованием методов оценки непараметрических данных Манна-Уитни U теста с применением поправки Бонферрони для множественных сравнений. Оценка взаимоотношений между различными показателями проводилась с помощью коэффициента корреляции Спирмена.

Результаты исследования

Оценивалась взаимосвязь результатов тестирования депрессии, тревоги (баллы) и отсроченной памяти (количество слов) с величиной ИКД визуально неизмененного вещества и количеством очагов ГИБВ в выделенных областях исследования.

У больных АГ1 взаимосвязей выявлено не было. У больных АГ2 из оцениваемых функций только результаты тестирования депрессии имели прямую умеренную зависимость от величины ИКД в гиппокампе, передних отделах таламуса, переднем и заднем глубоком белом веществе (табл. 1). Связи с количеством очагов ГИБВ получено не было.

Результаты корреляционного анализа при АГ3 представлены в табл. 2.

При АГ3 установлены обратные умеренные корреляционные зависимости результатов тестирования отсроченного запоминания от величины диффузии (ИКД) в гиппокампе, крючковидном пучке, передних отделах таламуса и выраженности очагов ГИБВ в переднем перивентрикулярном белом веществе. Результаты тестирования тревоги имели прямые умеренные корреляционные зависимости с ИКД в крючковидном пучке, юкстакортикальном заднем белом веществе и выраженностью ГИБВ во всех исследуемых отделах переднего белого вещества и глубоком заднем белом веществе. Результаты тестирования депрессии имели

таблица 1: Взаимосвязь ИКД в областях исследования с депрессией (баллы) при АГ2 (корреляционный анализ Спирмена, $p < 0,05$).

ИКД	Депрессия (баллы)
	R
Гиппокамп	0,67
Передние отделы таламуса	0,6
Переднее белое вещество глубокие отделы	0,66
Заднее белое вещество глубокие отделы	0,52

таблица 2: Взаимосвязь ИКД и очагов ГИБВ в выделенных областях исследования с депрессией (баллы), тревогой (баллы), отсроченным запоминанием (количество слов) при АГ3 (корреляционный анализ Spearman, $p < 0,05$).

	Отсроченное запоминание (количество слов)		Тревога (баллы)		Депрессия (баллы)	
	ИКД	очаги ГИБВ	ИКД	очаги ГИБВ	ИКД	очаги ГИБВ
Гиппокамп	-0,49		-		-	
Крючковидный пучок	-0,47		0,54		0,49	
Поясная извилина	-	-	-	-	0,47	
Передние отделы таламуса	-0,47	-	-	-	-	
Переднее белое вещество:						
юкстакортикальное	-	-	-	0,59	0,63	0,79
глубокое	-	-	-	0,49	0,49	0,81
перивентрикулярное	-	-0,64	-	0,75	-	0,53
Заднее белое вещество:						
юкстакортикальное	-	-	0,58	-	0,78	0,51
глубокое	-	-	-	0,55	-	0,87
перивентрикулярное	-	-	-	-	-	0,48

умеренные прямые корреляционные зависимости с ИКД в крючковидном пучке, поясной извилине, юкстакортикальном и глубоком переднем белом веществе, юкстакортикальном заднем белом веществе и умеренные и высокие взаимосвязи с выраженностью ГИБВ во всех исследуемых отделах переднего и заднего белого вещества.

Обсуждение

Впервые у больных с асимптомной АГ нами был проведен анализ зависимости субклинической депрессии, тревоги и запоминания от выраженности ГИБВ и микроструктурных изменений (по ИКД) в визуально неизмененном веществе зон, значимых для когнитивных функций, депрессии, тревоги и потенциального поражения полушарий головного мозга при БМС.

Наиболее ранними и значимыми для субклинических проявлений являются микроструктурные изменения в глубоких отделах головного мозга. Уже при АГ2 выявлена прямая корреляция между субклинической депрессией (ГШТД) и ИКД в гиппокампе, передних отделах таламуса, переднем и заднем глубоком белом веществе.

В настоящее время *гиппокампу* отводится ведущее значение в развитии депрессии. Показана связь уменьшения его объема с тяжестью клинической депрессии [7, 18, 36]. Кроме того, показано его участие в формировании клинически значимых нейрональных сетей депрессии [45].

Среди наиболее вероятных механизмов повреждения гиппокампа рассматривается стресс-индуцированное нарушение нейрогенеза [29] вследствие гипоталамус-гипофиз-надпочечниковой гиперактивации с гиперкортицизмом, приводящим к блокированию действия мозгового нейротрофического фактора (Brain-Derived Neurotrophic Factor, BDNF) [19]. Другим механизмом повреждения гиппокампа является нейровоспаление, развивающееся вследствие сопутствующей стрессу симпатической гиперактивации. Последняя в свою очередь стимулирует высвобождение из макрофагов провоспалительных цитокинов, которые угнетают нейротрофические процессы, вызывают апоптоз нейронов и повреждение глии [17, 24, 32]. Косвенным подтверждением высокого функционального значения *таламуса* в развитии депрессии являются результаты исследования, показавшие возможность прогнозирования развития психических расстройств после ранней психотравмы по выявлению гиперактивации таламуса в сети пассивного режима работы мозга (англ. Default Mode Network, DMN) и сети выявления значимости (англ. Salience Network) [31].

Выявленная нами прямая зависимость субклинической депрессии с микроструктурными изменениями в *переднем и заднем глубоком белом веществе* согласуются с результатами исследований LADIS о преимущественном значении повреждения глубоких отделов лобной и височной долей, оцененного по выраженности ГИБВ при МРТ в развитии депрессии [20, 30, 41].

Таким образом, результаты проведенного нами исследования и их сопоставление с известными литературными данными позволили предположить, что выявленные микроструктурные изменения в гиппокампе, таламусе и глубоких отделах полушарий головного мозга на ранних стадиях АГ являются структурной/функциональной основой субклинической депрессии (выявляемой при нейропсихологических тестах).

С нарастанием тяжести АГ (АГ3) было отмечено вовлечение новых структур головного мозга с измененным ИКД, связанных не только с субдепрессивными проявлениями, но и с тревогой и нарушением запоминания. На рис. 1



рис. 1: Взаимосвязь субклинической депрессии, тревоги и трудностей запоминания с ИКД областей, значимых для когнитивных и психоэмоциональных нарушений (корреляционный анализ Спирмена, $p < 0,05$).

схематично представлены результаты, полученные нами при оценке ИКД областей головного мозга, значимых для когнитивных и психоэмоциональных (тревога и депрессия) расстройств. Продемонстрированы структуры с достоверными микроструктурными изменениями для исследуемых функций и одновременность их вовлечения при субклинических проявлениях депрессии, тревоги и трудностей запоминания.

Данные структуры относятся к лимбической системе, участвующей в автономной регуляции, памяти, формировании эмоций, что полностью согласуется с классическими анатомо-функциональными представлениями. Вовлечение новых структур с утяжелением АГ, связанных с субклинической депрессией, тревогой и трудностями запоминания, свидетельствует о прогрессирующем течении заболевания и его значении в развитии последующих клинических проявлений депрессии, тревоги и трудностей запоминания.

С этим согласуются и выявленные множественные значимые взаимосвязи исследованных функций с изменениями ИКД в областях потенциальной уязвимости белого вещества при БМС и очагов ГИБВ головного мозга, что также указывает на нарастающее ухудшение условий для динамики психоэмоциональных и когнитивных процессов.

Наиболее ранней причиной повреждения вещества головного мозга при АГ считается срыв реакции ауторегуляции [2]. Вместе с тем целесообразно рассмотреть и другие потенциально возможные причины и механизмы, которые могут быть общими как для развития АГ, так и депрессии. Такой общей патогенетически значимой причиной может быть стресс. Его ведущее значение в развитии АГ хорошо известно. Работы последних лет, которые упоминались выше, показали, что стресс «запускает» в гиппокампе нейровоспаление [24, 32], которое при одновременно формирующейся функциональной резистентности глюкокортикоидных рецепторов гиппокампа в настоящее время рассматривается ведущим патофизиологическим механизмом депрессии [17]. В литературе также обсуждается роль в развитии АГ врожденной/адаптивной иммунной системы и различных вариантов цитокинового ответа [9, 26].

Поскольку, как показало наше исследование, наиболее вероятным механизмом раннего повреждения мозга при АГ является высокая сосудистая проницаемость, мы провели анализ литературы с целью поиска общих потенциально патогенетически значимых факторов воспаления как для высокой сосудистой проницаемости, так и развития депрессии. По нашему мнению, таковым может быть сосудистый фактор роста эндотелия (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF). Так, С. Stumpf и соавт. (2009) на популяции больных молодого возраста с мягкой АГ показали, что VEGF является медиатором воспаления ранней стадии АГ [37]. В 2015 г. международная группа исследователей показала участие VEGF в нейрогенезе гиппокампа и патофизиологии депрессии, предложив использовать его определение в периферической крови в качестве биомаркера депрессии [8]. Таким образом, результаты нашего исследования и известные из литературы данные позволяют предполагать, что характерные для ранней АГ психоэмоциональные нарушения могут быть связаны не только с поражением мозга, обусловленным АГ, но и быть следствием стресс-индуцированного нейровоспаления в гиппокампе, значение которого доказано для клинической депрессии.

Косвенным подтверждением отсутствия причинно-следственных отношений между АГ и депрессией являются данные W.C. Lin и соавт. (2016) о независимой предиктивной роли депрессии в развитии сосудистой деменции [22] и данные A. Teodorczuk и соавт. (2010) о том, что значение поражения белого вещества для развития депрессии снижается по мере утраты больными трудоспособности [39]. Уточнение значения факторов воспаления, в т.ч. VEGF, для развития БМС при АГ с/без проявлений депрессии поможет приблизить понимание этих взаимоотношений.

Другой возможностью уточнения данных взаимоотношений может быть изучение и сопоставление нейрональных

сетей депрессии и памяти на ранних стадиях заболевания. Логично предположить, что стресс-индуцированная гиперактивация надсегментарных вегетативных центров изменяет нейроваскулярную сопряженность в первую очередь в структурах лимбической системы. Поскольку структуры лимбической системы, с которыми нами выявлена достоверная связь, являются одновременно и ведущими компонентами нейрональных сетей пассивного режима работы мозга, вероятно изменение их функционирования с гиперактивацией структур, обеспечивающих доминирование психоэмоциональных расстройств на ранней стадии заболевания.

Список литературы

1. Андрищенко А.В., Дробижев М.Ю., Добровольский А.В. Сравнительная оценка шкал CES-D, BDI и HADS(d) в диагностике депрессии в общемедицинской практике. Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. 2003; 103 (5): 11–18. PMID: 12789819
2. Ганнушкина И.В. Лебедева Н.В. Гипертоническая энцефалопатия. М.: Медицина, 1987.
3. Клиническое руководство по ранней диагностике, лечению и профилактике сосудистых заболеваний головного мозга. Под ред. Суслина З.А., Варакин Ю.Я. М.: МЕДпресс-информ, 2015.
4. Чазов Е.И., Оганов Р.Г., Погосова Г.В. и др. Клинико-эпидемиологическая программа изучения депрессии в кардиологической практике: у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (КООРДИНАТА): результаты многоцентрового исследования. Кардиология 2007; 3: 28–37.
5. Сосудистые заболевания нервной системы. Под ред. Шмидт Е.В. М.: Медицина; 1975.
6. Axon R.N., Zhao Y., Egede L.E. Association of depressive symptoms with all-cause and ischemic heart disease mortality in adults with self-reported hypertension. Am J Hypertens. 2010; 23: 30–37. PMID: 19893497 doi: 10.1038/ajh.2009.199
7. Campbell St., Marriott M., Nahmias Cl., MacQueen G.M. Lower hippocampal volume in patients suffering from depression: a meta-analysis. Am J Psychiatry. 2004; 161: 598–607. PMID: 15056502 DOI: 10.1176/appi.ajp.161.4.598
8. Carvalho A.F., Köhler C.A., McIntyre R.S. et al. Peripheral vascular endothelial growth factor as a novel depression biomarker: A meta-analysis. Psychoneuroendocrinology. 2015; 62: 18–26. PMID: 26210676 DOI: 10.1016/j.psyneuen.2015.07.002
9. De Ciuceis C., Rossini C., La Boria E. et al. Immune mechanisms in hypertension. High Blood Press Cardiovasc Prev. 2014; 21 (4): 227–234. PMID: 24446309 DOI: 10.1007/s40292-014-0040-9
10. Fazekas F., Ropele S., Enzinger C. et al. MTI of white matter hyperintensities. Brain 2005; 128: 2926–2932. PMID: 15958507 DOI: 10.1093/brain/awh567
11. Filomena J., Riba-Liena I., Vinyoles E. et al. Short-Term Blood Pressure Variability Relates to the Presence of Subclinical Brain Small Vessel Disease in Primary Hypertension. Hypertension. 2015; 66 (3): 634–640; discussion 445. PMID:26101344 DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05440
12. Firbank M.J., O'Brien J.T., Pakrasi S. et al. White matter hyperintensities and depression – preliminary results from the LADIS study. Int J Geriatr Psychiatry 2005; 20: 674–679. PMID: 16021663 DOI:10.1002/gps.1342
13. Ginty A.T., Carroll D., Roseboom T.J. et al. Depression and anxiety are associated with a diagnosis of hypertension 5 years later in a cohort of late middle-aged men and women. J Hum Hypertens. 2013; 27: 187–190. PMID: 22592133 DOI: 10.1038/jhh.2012.18
14. Gorelick P.B., Scuteri A., Black S.E. et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2011; 42 (9): 2672–2713. PMID: 21778438 DOI: 10.1161/STR.0b013e3182299496
15. Hamer M., Batty G.D., Stamatakis E., Kivimaki M. The combined influence of hypertension and common mental disorder on all-cause and cardiovascular disease mortality. J Hypertens. 2010; 28: 2401–2406. PMID: 20724937 DOI: 10.1097/HJH.0b013e32833e9d7c
16. Ho A.K., Thorpe C.T., Pandhi N. et al. Association of anxiety and depression with hypertension control: a US multidisciplinary group practice observational study. J Hypertens. 2015 Nov; 33 (11): 2215–2222. PMID: 26259121 DOI: 10.1097/HJH.0000000000000693
17. Kim Y.K., Na K.S., Myint A.M., Leonard B.E. The role of pro-inflammatory cytokines in neuroinflammation, neurogenesis and the neuroendocrine system in major depression. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2016; 64: 277–284. PMID: 26111720 DOI: 10.1016/j.pnpbp.2015.06.008
18. Koolschijn P.C., van Haren N.E., Lensvelt-Mulders G.J. et al. (2009) Brain volume abnormalities in major depressive disorder: A meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. Hum Brain Mapp 30: 3719–3735. PMID:19441021 DOI: 10.1002/hbm.20801
19. Kunugi H., Hori H., Numakawa T., Ota M. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and depressive disorder: recent progress. Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi. 2012; 32 (4): 203–209. PMID: 23012888
20. Krishnan M.S., O'Brien J.T., Firbank M.J. et al. LADIS Group: Relationship between periventricular and deep white matter lesions and depressive symptoms in older people. The LADIS Study. Int J Geriatr Psychiatry 2006; 21: 983–989. PMID: 16955428 DOI: 10.1002/gps.1596
21. Lawrence A.J., Patel B., Morris R.G. 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. PMID: 23613774 DOI: 10.1371/journal.pone.0061014
22. Lin W.C., Hu L.Y., Tsai S.J. et al. Depression and the risk of vascular dementia: a population-based retrospective cohort study. Int J Geriatr Psychiatry. 2016. PMID: 27161941 DOI: 10.1002/gps.4493
23. Li Z., Li Y., Chen L. et al. Prevalence of depression in patients with hypertension: a systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore) 2015 Aug; 94 (31): e1317. PMID: 26252317 DOI: 10.1097/MD.0000000000001317
24. Maletic V., Robinson M., Oakes T. et al. Neurobiology of depression: an integrated view of key findings. Int J Clin Pract. 2007 Dec; 61 (12): 2030–2040. PMID: 17944926 DOI: 10.1111/j.1742-1241.2007.01602.x

25. *Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al.* 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). *Journal of Hypertension* 2013, 31 (7): 1281–357. PMID: 26252317 DOI: 10.1097/MD.0000000000001317
26. *McMaster W.G., Kirabo A., Madhur M.S., Harrison D.G.* Inflammation, immunity, and hypertensive end-organ damage. *Circ Res.* 2015 Mar 13; 116 (6): 1022–1033. PMID: 25767287 DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303697
27. *Meissner A.* Hypertension and the Brain: A Risk Factor for More Than Heart Disease. *Cerebrovasc Dis.* 2016; 42 (3–4): 255–262. PMID: 27173592 DOI: 10.1159/000446082
28. *Meng L., Chen D., Yang Y. et al.* Depression increases the risk of hypertension incidence: a meta-analysis of prospective cohort studies. *J Hypertens.* 2012; 30: 842–851. PMID: 22343537 DOI: 10.1097/HJH.0b013e32835080b7
29. *Miller B.R., Hen R.* The current state of the neurogenic theory of depression and anxiety. *Curr Opin Neurobiol.* 2015; 30: 51–58. PMID: 25240202 DOI: 10.1016/j.conb.2014.08.012
30. *O'Brien J.T., Firbank M.J., Krishnan M.S. et al.* LADIS Group: White matter hyperintensities rather than lacunar infarcts are associated with depressive symptoms in older people: the LADIS study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006; 14: 834–841. PMID: 17001023 DOI: 10.1097/01.JGP.0000214558.63358.94
31. *Philip N.S., Tyrka A.R., Albright S.E. et al.* Early life stress predicts thalamic hyperconnectivity: A transdiagnostic study of global connectivity. *J Psychiatr Res.* 2016; 79: 93–100. PMID: 27214526 DOI: 10.1016/j.jpsychires.2016.05.003
32. *Raison C.L., Capuron L., Miller A.H.* Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol* 2006; 27: 24–31. PMID: 16316783 DOI: 10.1016/j.it.2005.11.006
33. *Riba-Llena I., Jarca C., Mundet X. et al.* Investigating silent strokes in hypertensives: a magnetic resonance imaging study (ISSYS): rationale and protocol design. *BMC Neurol.* 2013; 13: 130. PMID: 24083440 DOI: 10.1186/1471-2377-13-130
34. *Saboya P.M., Zimmermann P.R., Bodanese L.C.* Association between anxiety or depressive symptoms and arterial hypertension, and their impact on the quality of life. *Int J Psychiatry Med.* 2010; 40 (3): 307–320. PMID: 21166340
35. *Schmidt R., Ropele S., Ferro J. et al.* LADIS study Group: Diffusion weighted imaging and cognition in the leukoaraiosis and disability in the elderly study. *Stroke* 2010; 41: e402–e408. PMID: 20203319 DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.576629
36. *Sheline Y.I., Wang P., Gado M.H. et al.* Hippocampal atrophy in recurrent major depression. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1996; 93: 3908–3913. PMID: 8632988
37. *Stumpf C., Jukic J., Yilmaz A. et al.* Elevated VEGF-plasma levels in young patients with mild essential hypertension. *Eur J Clin Invest.* 2009; 39 (1): 31–36. PMID: 19067736 DOI: 10.1111/j.1365-2362.2008.02056.x
38. *Sudlow C.L., Warlow C.P.* Comparable studies of the incidence of stroke and its pathological types: results from an international collaboration. *International Stroke Incidence Collaboration. Stroke.* 1997; 28 (3): 491–499. PMID: 9056601
39. *Teodorczuk A., Firbank M.J., Pantoni L., et al.* LADIS Group: Relationship between baseline white-matter changes and development of late-life depressive symptoms: 3-year results from the LADIS study. *Psychol Med* 2010; 40: 603–610. PMID: 19671212 DOI: 10.1017/S0033291709990857
40. *Teodorczuk A., O'Brien J.T., Firbank M.J., et al.* LADIS Group: White matter changes and late-life depressive symptoms: longitudinal study. *Br J Psychiatry* 2007; 191: 212–217. PMID: 17766760 DOI: 10.1192/bjp.bp.107.036756
41. The LADIS Study Group. 2001–2011: A Decade of the LADIS (Leukoaraiosis And DISability) Study: What Have We Learned about White Matter Changes and Small-Vessel Disease? *Cerebrovasc Dis.* 2011; 32: 577–588. PMID: 22277351 DOI: 10.1159/000334498
42. *Tuladhar A.M., van Norden A.G., de Laat K.F. et al.* White matter integrity in small vessel disease is related to cognition. *Neuroimage Clin.* 2015; 7: 518–524. PMID: 25737960 DOI: 10.1016/j.nicl.2015.02.003
43. *Van der Flier W.M., van Straaten E.C., Barkhof F. et al.* Small vessel disease and general cognitive function in nondisabled elderly: the LADIS study. *Stroke* 2005; 36: 2116–2120. PMID: 16141425 DOI: 10.1161/01.STR.0000179092.59909.42
44. *Wen M.C., Steffens D.C., Chen M.K., Zainal N.H.* Diffusion tensor imaging studies in late-life depression: systematic review and meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2014; 29 (12): 1173–1184. PMID: 24798480 DOI: 10.1002/gps.4129
45. *Zeng L.L., Shen H., Liu L. et al.* Identifying major depression using whole-brain functional connectivity: a multivariate pattern analysis. *Brain.* 2012; 135 (Pt 5): 1498–1507. PMID: 22418737 DOI: 10.1093/brain/aws059
46. *Zigmond AS, Snaith RP.* The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983 Jun; 67 (6): 361–370. PMID: 6880820

Subclinical cerebral manifestations and changes of brain associated with newly diagnosed asymptomatic arterial hypertension

L.A. Dobrynina, E.V. Gnedovskaya, A.N. Sergeeva, M.V. Krotenkova, M.A. Piradov

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Keywords: asymptomatic hypertension, intact white matter microstructural changes, white matter hyperintensity, depression, anxiety, memory, cognitive impairments.

Background. Progressive aggravation of cerebral affection in patients with asymptomatic arterial hypertension (AH) suggests importance of the affection in the development of subclinical cerebral manifestations.

Objective. To evaluate the dependence of subclinical depression, anxiety, and memory impairments on the severity of white matter hyperintensity (WMH) and microstructural changes in a visually intact brain matter in patients with asymptomatic AH.

Material and methods. The study involved 82 patients with newly diagnosed asymptomatic AH, aged 40–59 years. All patients were assessed for delayed memory (Luria's test) as well as depression and anxiety (Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)) and underwent brain MRI (T1 and T2 weighted imaging, FLAIR, diffusion weighted imaging with calculation of apparent diffusion coefficient (ADC) maps).

Results. The earliest structural-functional relationships between subdepressive symptoms and ACD-assessed microstructural changes were found in the hippocampus, thalamus, and visually intact deep white matter of the cerebral hemispheres. AH wor-

sening was accompanied by a growing number of areas associated with subclinical depression, anxiety, and memory impairments and characterized by WMH lesions and an increased ACD in a visually intact brain matter.

Conclusion. Microstructural changes in the hippocampus, thalamus, and deep structures of the hemispheres are the structural/functional basis of subclinical depression at the early AH stages. The AH worsening-associated involvement of new structures associated with subclinical depression, anxiety, and memory impairments, which are characterized by an increased ACD and WMH lesions, demonstrates the importance of progressive diffuse brain damage in the development of both subclinical and subsequent clinical manifestations of depression, anxiety, and memory impairments. The nature of relationships between hypertension and depression needs to be clarified. In this connection, it seems appropriate to study the role of their common stress-induced processes: inflammation and neurovascular association due to hyperactivation of the suprasegmental autonomic centers.

Контактный адрес: Добрынина Лариса Анатольевна – докт. мед. наук, руководитель 3-го неврол. отд. ФГБНУ «Научный центр неврологии». 125367, Москва, Волоколамское ш., д. 80. Тел.: +7 (495) 490-24-17, e-mail: dobrla@mail.ru;

Гнедовская Е.В. – зам. директора по научно-организац. работе и развитию ФГБНУ НЦН;

Сергеева А.Н. – науч. сотр. отд. лучевой диагностики ФГБНУ НЦН;

Кроtenkova М.В. – рук. отд. лучевой диагностики ФГБНУ НЦН;

Пирадов М.А. – член-корр. РАН, директор ФГБНУ НЦН.