

МРТ изменения 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. Артериальная гипертензия (АГ) является ведущим модифицируемым фактором риска поражения головного мозга. Уточнение закономерностей изменений в мозге и механизмов их развития на асимптомной стадии позволит добиться лучших результатов в профилактике осложнений АГ.

Цель исследования. Оценить особенности МРТ изменений головного мозга при АГ разной степени тяжести.

Материалы и методы. Обследовано 82 больных с асимптомной впервые диагностированной АГ (40–59 лет), проведена МРТ головного мозга (Т1 и Т2-ВИ, FLAIR, ДВИ с расчетом карт измеряемого коэффициента диффузии – ИКД). Оценивались локализация и выраженность гиперинтенсивности белого вещества (ГИБВ), лакунарных инфарктов, расширенных периваскулярных пространств, микроструктура белого вещества по ИКД в визуально неизменном белом веществе зон его потенциальной уязвимости.

Результаты. Выявлены закономерности поражения вещества головного мозга при асимптомной АГ. Наиболее ранними и типичными изменениями является образование очагов гиперинтенсивности в юстакортикальных отделах лобных долей. С утяжелением АГ отмечается нарастание очагов гиперинтенсивности от лобных к затылочным областям белого вещества полушарий головного мозга, от поверхностных к глубоким его отделам, а также микроструктурных изменений в визуально неизменном белом веществе зон потенциальной уязвимости.

Заключение. Полученные высокие корреляции ГИБВ с расширенными семиовальными периваскулярными пространствами и повышенной диффузией в визуально неизменном белом веществе и отсутствие таковых с развитием лакунарных инфарктов позволяют предполагать, что патофизиологической основой ранних изменений мозга при АГ является повышенная сосудистая проницаемость, а не ишемия. К факторам, указывающим на высокую вероятность развития клинических проявлений, следует отнести распространение поражения на задние отделы мозга, множественные очаги гиперинтенсивности в перивентрикулярном белом веществе лобных долей, нарастание числа лакунарных инфарктов. Полученные результаты значимы для оценки потенциального риска развития клинических проявлений и понимания механизмов раннего повреждения головного мозга при АГ.

Ключевые слова: асимптомная гипертензия, гиперинтенсивность белого вещества, лакунарные инфаркты, визуально неизменное белое вещество, измеряемый коэффициент диффузии, болезнь малых сосудов.

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является ведущим фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний – наиболее распространенной причиной заболеваемости и смертности во всем мире [5, 27, 31]. По данным S. Lim и соавт. (2012), наличие АГ ассоциируется с ежегодной смертностью более чем 9,4 млн человек и инвалидизацией 7% мировой популяции [29]. Истинная заболеваемость АГ неизвестна, поскольку повышенное АД может оставаться асимптомным многие годы и в большинстве случаев впервые регистрируется при развитии осложнений [5, 7, 27, 31, 34]. Распространенность диагностируемой АГ составляет 30–45% и имеет возраст-зависимый характер нарастания со старением [4, 6, 31].

АГ является признанным модифицируемым фактором риска поражения головного мозга [32]. Ассоциированное с АГ, прогрессирующее распространенное поражение церебральных сосудов малого диаметра может стать причиной как острого сосудистого (лакунарные инсульты, кровоизлияния), так и хронического диффузного поражения мозга (используемый термин: «дисциркуляторная энцефалопатия» – в нашей стране и на постсоветском пространстве, болезнь малых сосудов (БМС) – в зарубежной литературе) с нарушением когнитивных функций, ходьбы, тазовыми

расстройствами и другими симптомами. Верификация лакунарного инсульта, этиопатогенетически связанного с АГ, проводится в соответствии с нейровизуализационными критериями лакунарного инфаркта [9, 39]. Согласно многочисленным клиничко-нейровизуализационным сопоставлениям, ведущее значение в развитии клинических проявлений, ассоциированных с диффузным поражением мозга, имеет гиперинтенсивность белого вещества (ГИБВ) на Т2-ВИ и FLAIR режимах МРТ (международным экспертным комитетом по разработке критериев и стандартов визуализации БМС (STRIVE) рекомендован термин «ГИБВ вероятно сосудистого происхождения» вместо ранее используемых «лейкоареоз», «поражение белого вещества» и др. [39]). Убедительно показана связь ГИБВ с длительностью, профилем и управляемостью АГ, когнитивными нарушениями/деменцией, инвалидизацией, риском инсульта и смерти [8, 11, 14–17, 26, 36–38]. По заключению многолетнего многоцентрового исследования LADIS (Leukoaraiosis and Disability), именно нарастание ГИБВ рекомендовано использовать в качестве суррогатного маркера БМС в интервенционных исследованиях [33]. Патогенез ГИБВ до сих пор не ясен и считается зависимым от многих факторов [12, 20]. Данные о клиническом значении иных нейровизуализационных феноменов неоднозначны и активно изучаются. Другим, предложенным в последние годы, подходом в оценке клинической значимости поражения белого

вещества головного мозга является изучение его микро-структуры с помощью различных показателей диффузии воды как в зоне ГИБВ, так и визуально неизменном белом веществе. Многочисленными исследованиями на основе диффузионно-тензорной МРТ (ДТ-МРТ) показана связь фракционной анизотропии и средней диффузии с АГ [19], фракционной анизотропии, радиальной диффузии с когнитивными расстройствами [22, 28] и нарушениями походки [13] при БМС. Проспективное исследование М. de Groot и соавт. (2013) показало, что изменения, визуально незаметные в FLAIR режиме МРТ, но количественно измеряемые при ДТ-МРТ, предшествуют появлению новых очагов гиперинтенсивности, при этом показатели ДТ-МРТ и FLAIR гиперинтенсивности сигнала предоставляют независимую и дополняющую друг друга информацию, что предположительно связано с различными механизмами повреждения вещества головного мозга [12].

Крайне актуальным является изучение изменений в мозге у больных с асимптомной АГ, т.к. именно больные с отсутствием клинических проявлений имеют «окно возможностей» для предотвращения необратимого поражения мозга [18]. Имеются единичные исследования по данной проблеме. Согласно недавно представленным данным J. Filomena и соавт. (2015), нейровизуализационные феномены БМС отмечаются у 18,3% из 487 обследованных асимптомных гипертоников [16]. Представляется, что наиболее объективные данные об опосредованном АГ повреждении мозга при ее асимптомном течении могут быть получены при изучении нейровизуализационных феноменов у больных с нелеченой (впервые диагностированной) АГ, а их сопоставление при АГ разной степени тяжести — основой выделения нейровизуализационных особенностей, свидетельствующих о прогрессирующем характере заболевания, предположений о вероятных механизмах повреждения мозга.

Цель исследования — оценить особенности МРТ изменений головного мозга при асимптомной впервые диагностированной АГ разной степени тяжести.

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 механизмов 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 A&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. [31].

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.

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

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 — 1,0×1,0×1,0 мм); 2) T2-взвешенные изображения в аксиальной проекции (TR=4300 мс, TE=100 мс, FOVread=230 мм, размер воксела — 5,0×5,0×5,0 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 128×128) с дополнительным расчетом карт измеряемого коэффициента диффузии (ИКД).

Анализ МРТ данных:

1. Визуальный анализ нейровизуализационных признаков (проводился в соответствии с рекомендациями STRIVE Wardlaw и соавт., 2013 [39]):

1) ГИБВ анализировалась в областях мозга разной функциональной профильности — лобной доли (условно обозначено как переднее белое вещество), теменной и височной долей (условно обозначено как среднее белое вещество), затылочной доли (условно обозначено как заднее белое вещество) и в пределах каждой из выделенных областей в зоне кровоснабжения коротких, средних и длинных кортикотомулярных артерий, соответствующих юстакортикальным, глубоким и перивентрикулярным отделам белого вещества. Степень выраженности определялась количеством очагов*: <5 — единичные очаги, 5–10 очагов и более — множественные с/без тенденции к слиянию (*при проведении корреляционных сопоставлений учитывалось точное количество очагов ГИБВ или их тенденция к слиянию);

2) лакуны (локализация, количество);

3) расширенные семиовальные и базальные периваскулярные пространства (степень выраженности 1–3).

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

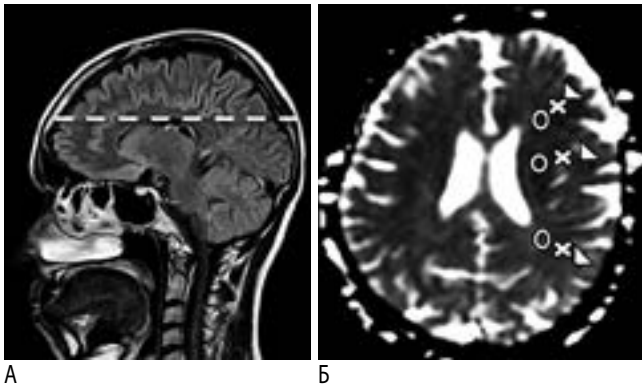


рис. 1: Алгоритм исследования визуально неизмененного белого вещества: А – выбор уровня исследования: сагиттальная проекция МРТ, формализованный срез через тела боковых желудочков выше подкорковых структур; Б – выбор зон исследования на аксиальной карте ИКД, соответствующей выбранному уровню рис. 1А. Построение формализованной оси переднего рога, тела и нижнего рога бокового желудочка. Юкстакортикальные (белые треугольники), глубокие (белые крестики), перивентрикулярные (белые кружки) отделы переднего, среднего и заднего белого вещества соответственно.

1) в областях потенциальной уязвимости белого вещества полушарий головного мозга – проекции оси передних и задних рогов, тел боковых желудочков в соответствии с предложенным алгоритмом (рис. 1). При наличии в области интереса ГИБВ определение ИКД проводилось в смежном визуально неизмененном белом веществе;

2) в областях функционально значимых для когнитивных и психоэмоциональных (тревога и депрессия) расстройств, характерных для АГ: в сером веществе – гиппокампе, переднем таламическом ядре, дорсальной и вентральной префронтальной коре и в белом веществе – поясной извилине, колене и валике мозолистого тела, кривовидном пучке.

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 (Ме [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

1. Визуальный анализ состояния вещества головного мозга по данным МРТ

1. Гиперинтенсивность белого вещества

ГИБВ – ведущий клинически значимый МРТ феномен БМС, выявлялась при АГ1 у 65%, АГ2 – у 84%, АГ3 – у 100% больных (табл. 1). МРТ характеристика ГИБВ и МРТ больных с АГ разной степени тяжести приведены на рис. 2 и 3. Сопоставительный анализ ГИБВ у больных с АГ разных степеней был проведен отдельно для юкстакортикальных, глубоких и перивентрикулярных отделов переднего, среднего и заднего белого вещества (Манна-Уитни U тест; $p < 0,012$ [применялась поправка Бонферрони для множественных сравнений]) (рис. 2). При АГ1 очаговая гиперинтенсивность по сравнению с нормой достоверно преобладала в юкстакортикальных отделах переднего белого вещества. ГИБВ выявлена у 53% больных, среди них единичные очаги отмечены у 38%. При АГ2 очаговая гиперинтенсивность по сравнению с нормой достоверно нарастала в юкстакортикальных (76% больных, в т.ч. единичные очаги – у 44%) и глубоких отделах (40% больных, среди них единичные очаги – у 32%) переднего белого вещества, в глубоких отделах среднего белого вещества (24% больных, среди них единичные очаги – у 16%). При АГ3 отмечено дальнейшее нарастание выявляемости как единичных, так и множественных с/без тенденции к слиянию очагов гиперинтенсивности во всех оцениваемых отделах белого вещества. Достоверные отличия от нормы отмечены в вы-

таблица 1: Частота выявляемости ГИБВ при АГ разной степени.

Очаги ГИБВ	АГ1	АГ2	АГ3
Нет	34%	16%	0%
Единичные	54%	52%	36%
Множественные/сливные	12%	32%	64%

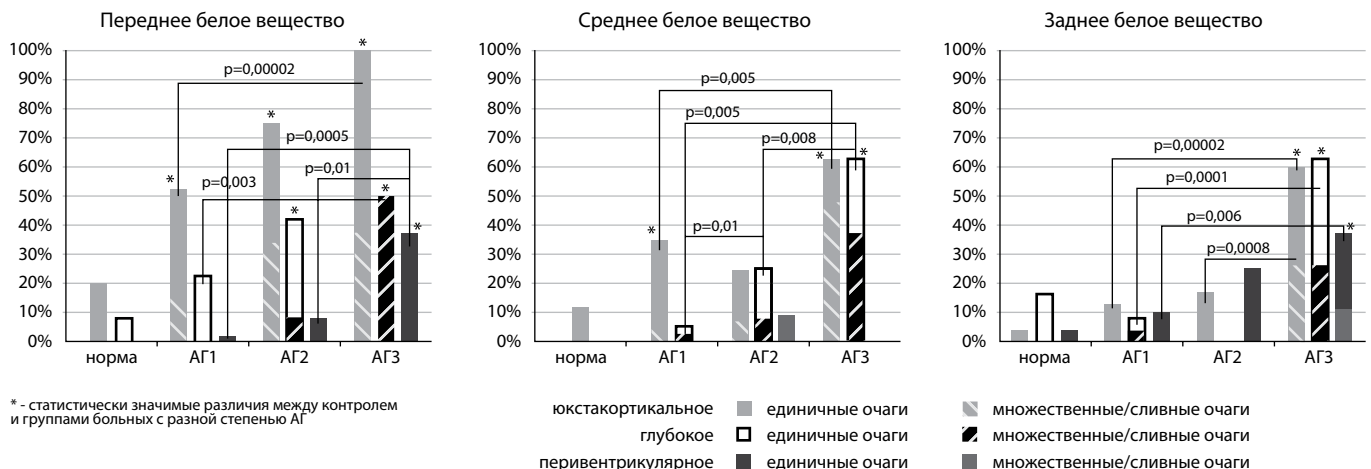


рис. 2: Сравнительная характеристика ГИБВ у больных с АГ разной степени и в контроле (Манна-Уитни U тест; $p < 0,012$ [применялась поправка Бонферрони для множественных сравнений]).

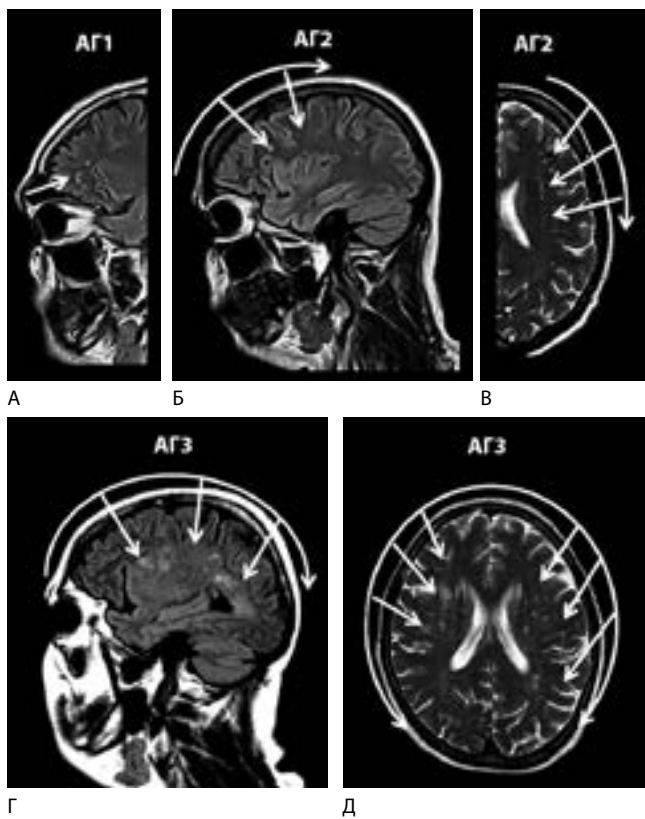


рис. 3: МРТ головного мозга T2, FLAIR (стрелками обозначено направление появления ГИБВ в соответствии с результатами сопоставительного анализа рис. 2).

А – Б-й с АГ1. Единичные очаги гиперинтенсивности в переднем юкстакортикальном белом веществе.

Б–В – Б-й с АГ2. Единичные очаги гиперинтенсивности в переднем и среднем белом веществе глубокого и юкстакортикального расположения.

Г–Д – Б-й с АГ3. Множественные и сливные очаги гиперинтенсивности в переднем, среднем и заднем белом веществе.

явлении гиперинтенсивности в юкстакортикальных, глубоких и перивентрикулярных отделах переднего (у 100%, 50% и 37,5% больных соответственно) и заднего (у 56%, 62,5% и 37,5% больных соответственно), в юкстакортикальных (62,5% больных) и глубоких (62,5% больных) отделах среднего белого вещества. Особенности поражения головного мозга при АГ3 у всех обследованных больных было наличие единичных и множественных с/без тенденции к слиянию очагов гиперинтенсивности в юкстакортикальных отделах переднего белого вещества, отсутствие множественных очагов гиперинтенсивности в перивентрикулярных отделах переднего белого вещества и изменений в перивентрикулярных отделах среднего белого вещества.

Достоверные различия между группами больных с АГ по наличию гиперинтенсивности в переднем белом веществе отмечены для всех исследуемых отделов при сопоставлении АГ1 и АГ3 и перивентрикулярных отделов при сопоставлении АГ2 и АГ3. В среднем белом веществе межгрупповые отличия выявлены при сопоставлении АГ1–АГ3 юкстакортикальных и глубоких отделов, а АГ1–АГ2 – глубоких отделов. В заднем белом веществе межгрупповые отличия отмечены для всех исследуемых отделов при сопоставлении АГ1 и АГ3 и юкстакортикальных отделов при сопоставлении АГ2–АГ3.

2. Лакунарные инфаркты (лакуны) – второй ведущий МРТ признак БМС – отсутствовали у больных АГ1 и у большинства больных АГ2 и АГ3 (75% и 62,5% больных соответственно). Они были единичными и располагались в таламусе, мозжечке и мосту головного мозга.

3. Расширенные периваскулярные пространства

Анализ взаимосвязи выраженности периваскулярных пространств со степенью АГ показал отсутствие таковой для базальных периваскулярных пространств и ее наличие для семиовальных периваскулярных пространств при АГ3 (Манн-Уитней U тест; $p=0,01$). Выявлены высокие корреляции выраженности семиовальных периваскулярных пространств с гиперинтенсивностью переднего, среднего и заднего белого вещества при АГ2 ($R=0,96; 0,78; 0,64$ соответственно) и АГ3 ($R=0,89; 0,88; 0,72$ соответственно) и отсутствие таковых для базальных периваскулярных пространств.

II. Количественная оценка микроструктурных изменений визуально неизмененного вещества головного мозга на основе ИКД

Проведенная оценка ИКД в визуально неизмененном белом веществе областей потенциальной уязвимости полушарий головного мозга в соответствии с алгоритмом рис. 1

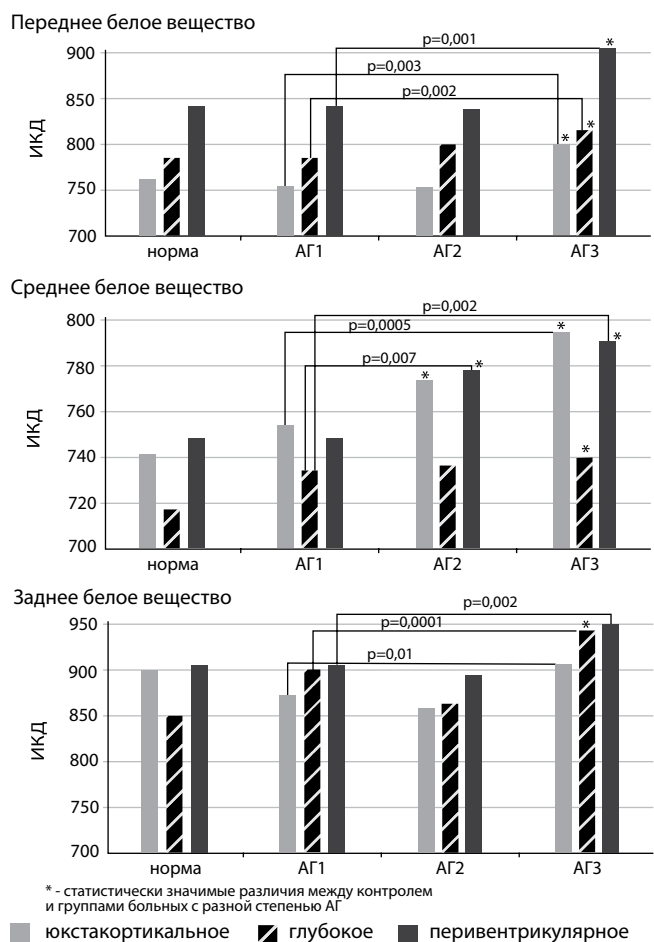


рис. 4: Сопоставление ИКД в визуально неизмененном белом веществе полушарий головного мозга областей потенциальной уязвимости у больных с асимптомной АГ и в контроле (Манна-Уитни U тест; $p<0,012$ [применялась поправка Бонферрони для множественных сравнений]).

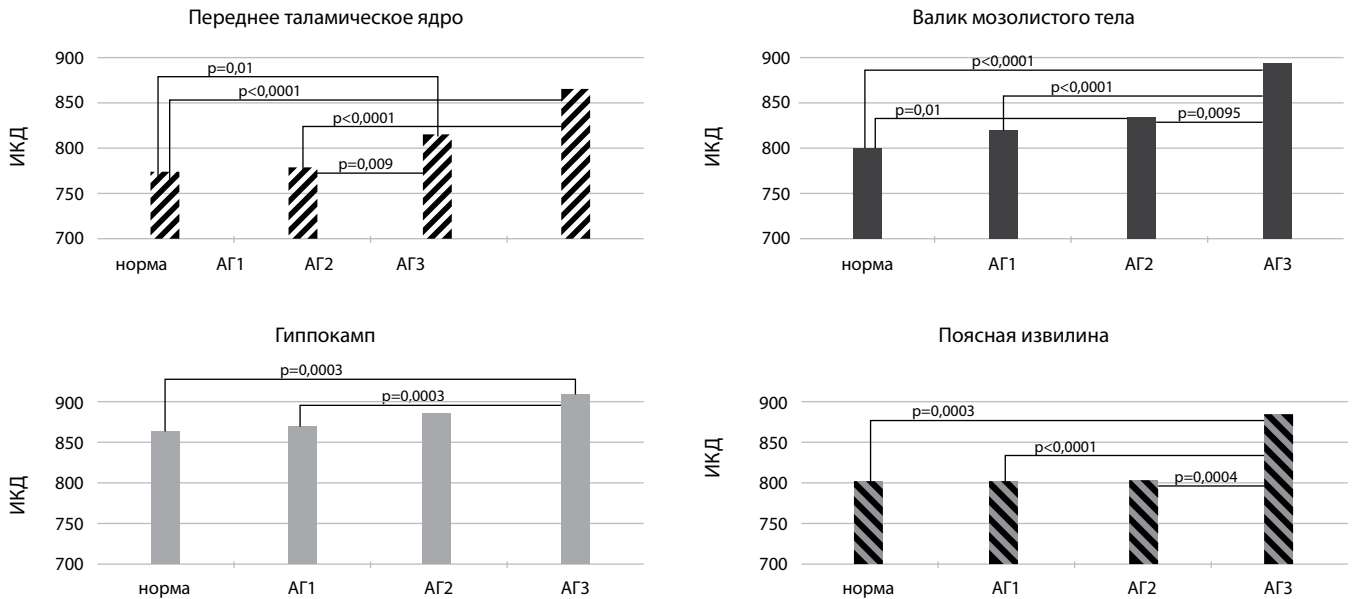


рис. 5: Сопоставление ИКД в визуально неизменном веществе областей значимых для когнитивных и психоэмоциональных нарушений у больных с асимптомной АГ и в контроле (Манна-Уитни U тест; $p < 0,012$ [применялась поправка Бонферрони для множественных сравнений]).

выявила достоверное увеличение диффузии, начиная с АГ2 в среднем юстакортикальном и перивентрикулярном белом веществе (рис. 4), т.е. в проекции исследуемых зон, смежных по отношению к достоверно выявляемому нарастанию гиперинтенсивности в среднем глубоком белом веществе по сравнению с нормой (рис. 2). При АГ3 отмечено увеличение диффузии по сравнению с нормой во всех выделенных отделах переднего и среднего белого вещества и заднем глубоком белом веществе. Измерение ИКД в основном проводилось в смежной по отношению к выявляемой гиперинтенсивности зоне.

Проведенная оценка ИКД в визуально неизмененных областях функционально значимых для когнитивных и психоэмоциональных (тревога и депрессия) расстройств, характерных для АГ, выявила следующие изменения по сравнению с нормой: при АГ2 – в передних отделах таламуса и валике мозолистого тела, а при АГ3 – в большинстве исследуемых областей – передних отделах таламуса, валике мозолистого тела, гиппокампе и поясной извилине (рис. 5). Для многих из исследуемых показателей имелись различия и между группами АГ разных степеней, отражая нарастание изменений в исследуемых областях со степенью АГ.

Обсуждение

Актуальность изучения асимптомной АГ определяется, с одной стороны, высоким риском развития церебральных осложнений, с другой – возможностью предотвратить тяжелые изменения в мозге при своевременном лечении АГ. Из-за ограничений визуализации артерий малого диаметра очевидно, что риск развития церебральных осложнений вследствие их нарастающего поражения может быть оценен по выраженности нейровизуализационных маркеров с доказанной клинической значимостью, в первую очередь ГИБВ и лакунарных инфарктов. Немногочисленные исследования асимптомной АГ показали зависимость ГИБВ от уровня АД и вариабельности систолического АД с наибольшей выраженностью при плохо контролируемой

АГ [16, 36, 38]. Однако актуальным является не только установление этой связи, но и уточнение особенностей нейровизуализационных феноменов, отражающих нарастание кумулятивного действия АГ, определение пороговых характеристик их клинической асимптомности. Мы исследовали группу асимптомных больных с впервые диагностированной АГ разной степени тяжести без атеросклероза для получения наиболее объективных данных естественного течения заболевания.

Впервые проведенный нами анализ МРТ больных с асимптомной нелеченой АГ разной степени тяжести выявил закономерности прогрессирования поражения вещества головного мозга и позволил предположить некоторые патофизиологические механизмы их развития. У обследованных нами больных выраженность ГИБВ нарастала с тяжестью АГ, что соответствует полученным ранее данным [16, 36, 38]. Впервые показано, что для всех исследуемых групп больных с асимптомной АГ было характерно доминирование изменений в переднем белом веществе головного мозга (лобные доли). Наши данные совпадают с результатами исследования LADIS больных с ранними клиническими проявлениями БМС, также указывающими на преимущественно лобное субкортикальное расположение ГИБВ [21]. Полученные нами данные указывают, что наиболее ранним признаком поражения мозга, соответствующим АГ1, было образование единичных очагов гиперинтенсивности преимущественно в переднем юстакортикальном белом веществе. Следует отметить, что имеется несоответствие данных морфологов и патофизиологов о возможном поражении этих отделов мозга при АГ. Морфологические исследования поздней стадии болезни Бинсвангера указывали на сохранность U-образных волокон и, соответственно, нетипичность повреждения белого вещества, прилежащего к коре полушарий головного мозга [2, 25]. В отличие от этого, экспериментальные работы по острой АГ выявляли срыв реакции ауторегуляции с расширением в первую очередь артерий коры. В данных экспериментальных условиях рост кровотока в сером веществе дости-

гал 300% по сравнению с белым – до 50%, что приводило к повреждению гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) с локальным выходом метки синего Эванса («синие пятна») периваскулярно по отношению к артериям коры с последующим паренхиматозным пропитыванием (фильтрационный, вазогенный отек) преимущественно белого вещества [1]. Мы предполагаем, что именно данный механизм лежит в основе формирования очаговой ГИБВ при ранней АГ. Объяснением лобной локализации очагов ГИБВ могут служить известные данные о связях лобных долей с надсегментарными вегетативными центрами и особенности иннервации пиальных сосудов. Предполагаем, что характерные для ранней АГ адреналиновые гипертонические кризы, обусловленные симпатикотонией надсегментарных вегетативных центров, в условиях преимущественно β_2 -адренергической иннервации пиальных сосудов и установленной в эксперименте их избыточной активации именно на адреналин [23, 24] приводят к повышению кровотока и проницаемости ГЭБ именно в лобных отделах. При АГ2 отмечалось нарастание выраженности гиперинтенсивности в переднем юкстакортикальном белом веществе, в т.ч. за счет появления множественных очагов с/без тенденции к слиянию с распространением на глубокое как переднее, так и среднее белое вещество.

Выявленная тенденция может быть объяснена результатами патофизиологических исследований по моделированию повторных гипертонических кризов, согласно которым срыв ауторегуляции при повторениях кризов не носил диффузного характера и происходил в тех же сегментах артерий, что и при первом повышении АД [30], что, по всей вероятности, является основой прогрессирующего повреждения периваскулярных тканей с гибелью миелина. С другой стороны, нарастающее поражение стенки сосуда вследствие ее повторных пропитываний плазмой или потери мышечного каркаса на определенном этапе не может обеспечить ауторегуляторную реакцию и при повторном повышении АД, что, по-видимому, приводит к «смещению» срыва ауторегуляции в более дистальные отделы артерий и, как следствие, появлению очагов гиперинтенсивности в глубоких отделах белого вещества. При АГ3 нейровизуализационные изменения были представлены как единичными, так и множественными очагами гиперинтенсивности во всех исследуемых отделах переднего, среднего и заднего белого вещества полушарий головного мозга. Обращает внимание, что при асимптомном течении даже АГ3 мы не выявили множественной и сливной гиперинтенсивности в переднем перивентрикулярном белом веществе, поражение которого имеет особое значение для когнитивных нарушений при БМС [10].

Таким образом, анализ МРТ головного мозга при асимптомной АГ разной степени тяжести выявил нарастание очагов гиперинтенсивности в направлении от лобных (передних) к затылочным (задним) областям белого вещества полушарий головного мозга, а также от поверхностных к глубоким его отделам по мере утяжеления АГ. Предполагаемой патофизиологической основой развития очагов гиперинтенсивности, как уже отмечалось, является периваскулярный выход плазмы с пропитыванием белого вещества, обусловленный срывом реакции ауторегуляции и, возможно, иными сопутствующими процессами, нуждающимися в уточнении. Безусловно, необходимо обсудить и роль вероятной ишемии в развитии ГИБВ при асимптомной АГ, и как следствие преходящего снижения мозгового кровотока в зонах отека, и как нарастание изменений в

сосудах при утяжелении АГ. Однако с этим не согласуется: 1) выраженная корреляция ГИБВ, начиная уже с АГ2, с расширением семиовальных периваскулярных пространств всего белого вещества, в развитии которых определяющую роль играет повышенная проницаемость ГЭБ; 2) отсутствие корреляций как с наличием асимптомных лакунарных инфарктов (главный маркер тяжести сосудистого поражения), так и с расширенными базальными периваскулярными пространствами, в развитии которых определяющая роль отводится усиленной пульсации сосудов подкорковых ганглиев с повышенной жесткостью; 3) отсутствие множественных и сливных очагов в перивентрикулярных отделах белого вещества, наиболее «уязвимыми» при ишемии («зона последнего луга» для длинных кортико-медулярных артерий). Все это позволяет исключить ведущую роль ишемии в развитии изменений в мозге и объяснить асимптомное течение АГ.

Поскольку, как неоднократно упоминалось, со срывом реакции ауторегуляции тесно связано развитие вазогенного отека, располагающегося, согласно экспериментальным данным, преимущественно в белом веществе [1], отдельным фрагментом нашего исследования стала оценка величины диффузии свободной воды в визуальном неизменном веществе с помощью ИКД. В литературе имеются единичные работы, посвященные изучению микроструктурных изменений белого вещества головного мозга при АГ. С помощью показателей ДТ-МРТ, учитывающих как скорость, так направление движения воды (фракционная анизотропия, средняя диффузия и др.), показана связь потери микроструктуры белого вещества с АГ и клиническими проявлениями БМС [13, 19, 22, 28], высокая вероятность появления ГИБВ в области нарушенной микроструктуры визуальном неизменном белом веществе [12]. Мы использовали ИКД – показатель диффузионной МРТ, доступный в рамках стандартного протокола исследования при сосудистых заболеваниях головного мозга, ранее показавший высокую чувствительность и специфичность в оценке микроструктуры белого вещества, сопоставимую с таковой для фракционной анизотропии [3], и доказанную независимую связь его значений при измерении в нормально выглядящем белом веществе с когнитивными функциями при БМС [35]. Мы измеряли ИКД визуальном неизменном белом веществе в зонах его потенциальной уязвимости, которая соответствует расположению лейкоареоза (области наиболее выраженной ГИБВ) развернутой стадии заболевания (рис. 1). Уже при АГ2 высокий ИКД определялся в областях с отсутствием ГИБВ выделенных зон интереса. В соответствии с данными экспериментальных исследований, вероятно, это можно рассматривать как эквивалент неполностью обратимого ограниченного отека при предшествующих срывах реакции ауторегуляции. При АГ3 отмечалось увеличение диффузии воды (высокий ИКД) почти во всех выделенных областях исследования. Поскольку для АГ3 было характерно наличие ГИБВ в исследуемых отделах, можно заключить, что выявление высокого ИКД в смежных с ним визуальном неизменном областях указывает на распространение поражения по мере утяжеления АГ. Одновременно отмечалось нарастание микроструктурных изменений и в визуальном неизменном веществе головного мозга областей значимых для когнитивных и психоэмоциональных нарушений, что позволяет предполагать их субклиническую значимость у данной группы больных.

Таким образом, при асимптомной АГ МРТ анализ ассоциированных с АГ нейровизуализационных феноменов с до-

казанной клинической значимостью (ГИБВ, лакунарные инфаркты, расширенные периваскулярные пространства) и изменений диффузии в визуально неизменном белом веществе исследованных областей выявил закономерности прогрессирующего поражения вещества головного мозга. Результаты исследования позволяют предположить ведущее значение повышенной сосудистой проницаемости, а не ишемии, в формировании ГИБВ на ранних стадиях поражения головного мозга при асимптомной АГ. Полученные

результаты являются значимыми для оценки потенциального риска развития клинических проявлений, открывают перспективы для замедления или предотвращения необратимых изменений в мозге. Необходимы дальнейшие исследования для улучшения понимания механизмов поражения головного мозга при АГ, что позволит добиться лучших результатов в профилактике ее осложнений.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Ганнушкина И.В., Лебедева Н.В. Гипертоническая энцефалопатия. М.: Медицина, 1987.
2. Гулевская Т.С., Людковская И.Г. Особенности изменений сосудов коры и белого вещества полушарий головного мозга при артериальной гипертензии. Журн. невропат. и психиатрии им. С.С. Корсакова 1985; 7: 979–989.
3. Добрынина Л.А., Коновалов Р.Н., Кремнева Е.И., Кадыков А.С. МРТ в оценке двигательного восстановления больных с хроническими супратенториальными инфарктами. Анн. клинич. и эксперим. неврол. 2012; 6 (2): 4–10.
4. Оганов Р.Г., Тимофеева Т.Н., Колтунов И.Е. и др. Эпидемиология артериальной гипертензии в России. Результаты федерального мониторинга 2003–2010 гг. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011; 10 (1): 9–13.
5. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии. Всероссийское научное общество кардиологов. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). М., 2010.
6. Чазова И.Е., Ощепкова Е.В. Итоги реализации Федеральной целевой программы по профилактике и лечению артериальной гипертензии в России 2002–2012 гг. Вестник РАМН. 2013; 2: 4–11.
7. Шальнова С.А. Эпидемиология артериальной гипертензии в России: портрет больного. Артериальная гипертензия (клинический семинар) 2008; 2 (2): 5–10.
8. Abraham H.M., Wolfson L., Moscufo N. et al. Cardiovascular risk factors and small vessel disease of the brain: blood pressure, white matter lesions, and functional decline in older persons. J Cereb Blood Flow Metab. 2016; 36 (1): 132–142. PMID: 26036933 doi: 10.1038/jcb-fm.2015.121.
9. Amarenco P., Bogousslavsky J., Caplan L.R. et al. The ASCOD Phenotyping of Ischemic Stroke (Updated ASCO Phenotyping). Cerebrovasc Dis. 2013; 36 (1): 1–5. PMID: 23899749 DOI: 10.1159/000352050.
10. Bolandzadeh N., Davis J.C., Tam R. et al. The association between cognitive function and white matter lesion location in older adults: a systematic review. BMC Neurol. 2012; 12: 126. PMID: 23110387 doi: 10.1186/1471-2377-12-126.
11. Dabette S., Markus H.S. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2010; 341: c3666. PMID: 20660506 doi: 10.1136/bmj.c3666.
12. de Groot M., Verhaaren B.F., de Boer R. et al. Changes in normal-appearing white matter precede development of white matter lesions. Stroke. 2013; 44 (4): 1037–1042. PMID: 23429507 doi: 10.1161/STROKEAHA.112.680223.
13. De Laat K.F., Tuladhar A.M., van Norden A.G. et al. Loss of white matter integrity is associated with gait disorders in cerebral small vessel disease. Brain. 2011; 134 (Pt 1): 73–83. PMID: 21156660 doi: 10.1093/brain/awq343.
14. De Leeuw F.E., de Groot J.C., Oudkerk M. et al. Hypertension and cerebral white matter lesions in a prospective cohort study. Brain. 2002; 125 (Pt 4): 765–772. PMID: 11912110
15. Dufouil C., de Kersaint-Gilly A., Besançon V. et al. Longitudinal study of blood pressure and white matter hyperintensities: the EVA MRI Cohort. Neurology. 2001; 56 (7): 921–926. PMID: 11294930
16. 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
17. Firbank M.J., Wiseman R.M., Burton E.J. et al. Brain atrophy and white matter hyperintensity change in older adults and relationship to blood pressure. Brain atrophy, WMH change and blood pressure. J Neurol. 2007; 254 (6): 713–721. PMID: 17446997 DOI: 10.1007/s00415-006-0238-4
18. Friedman J.I., Tang C.Y., de Haas H.J. et al. Brain imaging changes associated with risk factors for cardiovascular and cerebrovascular disease in asymptomatic patients. JACC Cardiovasc Imaging. 2014; 7 (10): 1039–1053 PMID: 25323165 doi: 10.1016/j.jcmg.2014.06.014.
19. Gons R.A., de Laat K.F., van Norden A.G. et al. Hypertension and cerebral diffusion tensor imaging in small vessel disease. Stroke. 2010; 41 (12): 2801–2806. PMID: 21030696 doi: 10.1161/STROKEAHA.110.597237.
20. Gouw A.A., Seewann A., van der Flier W.M. et al. Heterogeneity of small vessel disease: a systematic review of MRI and histopathology correlations. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2011; 82 (2): 126–135. PMID: 20935330 doi: 10.1136/jnnp.2009.204685.
21. Gouw A.A., van der Flier W.M., Fazekas F. et al. Progression of white matter hyperintensities and incidence of new lacunes over a 3-year period the leukoaraiosis and disability study. Stroke. 2008; 39 (5): 1414–1420. PMID: 18323505 DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.498535
22. Hannesdottir K., Nitkunan A., Charlton R.A. et al. Cognitive impairment and white matter damage in hypertension: a pilot study. Acta Neurol Scand. 2009; 119 (4): 261–268. PMID: 18798828 doi: 10.1111/j.1600-0404.2008.01098.x.
23. Johansson B., Martinsson L. b-Adrenoreceptor antagonists and the dysfunction of the blood-brain barrier induced by adrenaline. Brain Res. 1980; 181 (1): 219–222. PMID: 6101306
24. Johansson B. Pharmacological modification of hypertensive blood-brain barrier opening. Acta Pharmacol. 1981; 48: 242–247.
25. Ki Woong Kim, MacFall J.R., Payne M.E. Classification of white matter lesions on magnetic resonance imaging in the elderly. Biol. Psychiatry. 2008; 64 (4): 273–280. PMID: 18471801 DOI: 10.1016/j.biopsych.2008.03.024
26. LADIS Study Group. 2001–2011: a decade of the LADIS (LeukoaraiosisAndDISability) Study: what have we learned about white matter changes and small-vessel disease? Cerebrovasc Dis. 2011; 32 (6): 577–588. PMID: 22277351
27. Lawes C.M., Vander Hoorn S., Rodgers A., International Society of Hypertension. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. Lancet. 2008; 371 (9623): 1513–1518. PMID: 18456100 DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60655-8
28. 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.

29. Lim S.S., Vos T., Flaxman A.D. et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the global burden of disease study 2010. Lancet. 2012; 380 (9859): 2224–2260. PMID: 23245609 DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61766-8

30. Mac Kenzie E.T., Strandgaard S., Graham D.I. et al. Effects of acutely induced hypertension in cats on pial arteriolar caliber, local cerebral blood flow, and the blood-brain barrier. – Circulat. Res. 1976; 39 (1): 33–41. PMID: 1277403

31. 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): 1281–1357. PMID: 23817082 DOI: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc

32. 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

33. Pantoni L., Fierini F., Poggesi A.; LADIS Study Group. Impact of cerebral white matter changes on functionality in older adults: An overview of the LADIS Study results and future directions. Geriatr Gerontol Int. 2015; 15 Suppl 1: 10–16. PMID: 26671152 DOI: 10.1111/ggi.12665

34. Roger V.L., Go A.S., Lloyd-Jones D.M. et al. Heart disease and stroke statistics–2012 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2012; 125 (1): e2–e220. PMID: 22179539 DOI: 10.1161/CIR.0b013e31823ac046

35. Schmidt R., Ropele S., Ferro J. et al. Diffusion-weighted imaging and cognition in the leukoariosis and disability in the elderly study. Stroke. 2010 May; 41 (5): e402–e408. PMID: 20203319 DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.576629

36. Van Dijk E.J., Breteler M.M., Schmidt R. et al. The association between blood pressure, hypertension, and cerebral white matter lesions: cardiovascular determinants of dementia study. Hypertension. 2004; 44 (5): 625–630. PMID: 15466662 DOI: 10.1161/01.HYP.0000145857.98904.20

37. Van Dijk E.J., Prins N.D., Vrooman H.A. et al. Progression of cerebral small vessel disease in relation to risk factors and cognitive consequences: Rotterdam Scan study. Stroke. 2008; 39 (10): 2712–2719. PMID: 18635849 DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.513176

38. Verhaaren B.F., Vernooij M.W., de Boer R. et al. High blood pressure and cerebral white matter lesion progression in the general population. Hypertension. 2013; 61 (6): 1354–1359. PMID: 23529163 DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00430

39. Wardlaw J.M., Smith E.E., Biessels G.J. et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. Lancet Neurol. 2013; 12 (8): 822–838. PMID: 23867200 DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70124-8

Changes in the MRI brain picture associated with newly diagnosed asymptomatic arterial hypertension

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

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Keywords: asymptomatic hypertension, white matter hyperintensity, lacunar infarcts, intact white matter, apparent diffusion coefficient, small vessel disease.

Introduction. Arterial hypertension (AH) is the major modified risk factor for brain injury. Clarification of the brain changes and the mechanisms of their development during the asymptomatic stage will ensure better results in the prevention of AH complications.

Purpose. The study purpose was to evaluate specific changes in the brain MRI picture, associated with AH of varying severity.

Material and methods. The study involved 82 patients with newly diagnosed asymptomatic AH, aged 45–59 years. The patients underwent MRI of the brain (T1 and T2 weighted images, FLAIR, diffusion weighted imaging with calculation of an apparent diffusion coefficient (ADC) map). We evaluated the localization and severity of white matter hyperintensity (WMH), lacunar infarcts, and dilated perivascular spaces as well as the white matter microstructure based on ADC in a visually intact white matter in areas of its potential vulnerability.

Results. The earliest and most typical change is the formation of hyperintensity lesions in the juxtacortical areas of the frontal

lobes. AH worsening is associated with an increase in the number of hyperintensity lesions from the frontal to occipital areas of the white brain matter and from the surface to deep brain regions as well as microstructural changes in the intact white matter in potential vulnerability areas.

Conclusion. The observed high correlations between WMH and dilated semioval perivascular spaces and increased diffusion in the intact white matter as well as the absence of similar correlations for lacunar infarcts suggest that the pathophysiological basis of early brain changes in AH is increased vascular permeability, but not ischemia. The factors of a high risk of clinical symptoms include lesion extension to the posterior brain structures, multiple foci of hyperintensity in the periventricular white matter of the frontal lobes, and an increasing number of lacunar infarcts. These findings are significant for evaluating potential risk of clinical symptoms and for understanding the mechanisms of early brain injury in AH.

Контактный адрес: Добрынина Лариса Анатольевна – докт. мед. наук, рук. 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;

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

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