

# Маркеры раннего поражения головного мозга как органа-мишени артериальной гипертензии: поиск продолжается. Возможности диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии головного мозга

В.А.Парфенов<sup>1</sup>, Т.М.Остроумова<sup>1</sup>, О.Д.Остроумова<sup>1,2</sup>, Е.М.Перепелова<sup>1</sup>, В.А.Перепелов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет» им. И.М.Сеченова Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

✉Vladimirparfenov@mail.ru

Статья посвящена поражению головного мозга как органа-мишени артериальной гипертензии (АГ). Изложено современное состояние вопроса о возможностях и перспективах диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии для ранней диагностики поражения белого вещества головного мозга при АГ. Представлены литературные данные о снижении фракционной анизотропии при наличии АГ и взаимосвязи данного показателя с уровнями артериального давления.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, артериальное давление, диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография, белое вещество головного мозга, фракционная анизотропия.

**Для цитирования:** Парфенов В.А., Остроумова Т.М., Остроумова О.Д. и др. Маркеры раннего поражения головного мозга как органа-мишени артериальной гипертензии: поиск продолжается. Возможности диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии головного мозга. Системные гипертензии. 2017; 14 (4): 44–49.

DOI: 10.26442/2075-082X\_14.4.44-49

## Markers of early target-organ brain damage in essential arterial hypertension: the search continues. Possibilities of diffusion tensor magnetic resonance imaging

[Review]

V.A.Parfenov<sup>1</sup>, T.M.Ostroumova<sup>1</sup>, O.D.Ostroumova<sup>1,2</sup>, E.M.Perepelova<sup>1</sup>, V.A.Perepelov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaia, d. 8, str. 2;

<sup>2</sup>A.I.Evdokimov Moscow State Medical and Dental University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1

✉Vladimirparfenov@mail.ru

**For citation:** Parfenov V.A., Ostroumova T.M., Ostroumova O.D. et al. Markers of early target-organ brain damage in essential arterial hypertension: the search continues. Possibilities of diffusion tensor magnetic resonance imaging. Systemic Hypertension. 2017; 14 (4): 44–49. DOI: 10.26442/2075-082X\_14.4.44-49

### Abstract

The article touches upon the issue of brain as an end-organ target of essential arterial hypertension (AH). The article gives current information about the possibilities and potential clinical application of diffusion-tensor magnetic resonance imaging for the earliest assessment of white matter damage in patients with essential AH. Data are presented upon the reduction of fractional anisotropy in hypertensive patients and its correlation with blood pressure level.

**Key words:** arterial hypertension, blood pressure, diffusion tensor imaging, white matter, fractional anisotropy.

Артериальная гипертензия (АГ) – один из важнейших модифицируемых факторов риска цереброваскулярных и сердечно-сосудистых заболеваний [1, 2]. Ее распространенность чрезвычайно высока. По данным российского эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ, в котором изучались представительные выборки населения 9 регионов России, мужчин (n=5563) и женщин (n=9737) 25–64 лет, распространенность АГ у лиц молодого и среднего возраста в России составляет 44%, среди мужчин она выше [3]. АГ является главным, хотя и не единственным фактором риска развития инсульта [4–6], когнитивных нарушений и деменции [7–11].

Помимо хорошо известного влияния АГ на развитие перечисленных осложнений, она также сопровождается риском бессимптомного поражения головного мозга (ГМ), которое выявляется только при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) ГМ [1, 12, 13]. Наиболее типичными проявлениями поражения мозга являются очаги повышенной интенсивности в белом веществе, которые обнаруживаются поч-

ти у всех пожилых больных АГ [13], хотя и в разной степени, а также скрытые инфаркты, большинство из которых имеют небольшие размеры и располагаются в глубоких отделах мозга (лакунарные инфаркты). Частота таких инфарктов варьирует от 10 до 30% [14]. Относительно недавно были идентифицированы очаги другого типа, которые представляют собой микрокровоизлияния и обнаруживаются примерно у 5% пациентов с АГ [1]. Наличие гиперинтенсивных очагов в белом веществе и скрытых мозговых инфарктов сопровождается повышением риска инсульта, когнитивных нарушений и деменции [1, 13–16]. МРТ, выполненная больным АГ без клинически манифестных сердечно-сосудистых заболеваний, показала, что «немые» цереброваскулярные очаги встречаются даже чаще (44%), чем субклиническое поражение сердца (21%) и почек (26%), и нередко обнаруживаются в отсутствие признаков поражения других органов-мишеней АГ [17].

Однако не прекращается поиск маркеров еще более раннего поражения ГМ при АГ. В последние годы начался процесс из-

учения возможностей диффузионно-тензорной МРТ (ДТ-МРТ) в выявлении микроструктурных изменений белого вещества ГМ у больных АГ, в том числе не имеющих очагового поражения на стандартных режимах МРТ. ДТ-МРТ, или трактография, – метод оценки направленности диффузии молекул воды в ГМ [18]. Данная импульсная последовательность позволяет визуализировать микроскопическую структуру проводящих путей белого вещества ГМ, не определяемую рутинными (стандартными) импульсными последовательностями МРТ (T1, T2, FLAIR). Количественные параметры, которые можно получить при использовании ДТ-МРТ, достаточно широко применяются при оценке состояния белого вещества ГМ при разных неврологических заболеваниях, в частности при рассеянном склерозе [19], ишемическом инсульте [20], эпилепсии [21], опухолях ГМ [22], болезни Альцгеймера [23], болезни Паркинсона [24]. Существует несколько количественных параметров, позволяющих оценить состояние вещества ГМ с помощью вычисления разных коэффициентов, характеризующих процесс диффузии: средняя диффузионная способность, коэффициент фракционной анизотропии (ФА), коэффициент относительной анизотропии, индекс анизотропии [25]. В большинстве работ оценивается показатель ФА – это величина, характеризующая направленность движения молекул воды, которая в ГМ зависит от количества и ориентации проводящих путей (трактов) белого вещества [26].

В настоящее время результаты ДТ-МРТ у больных АГ изложены в небольшом количестве работ, во многих из которых лишь часть больных (от 36 до 93%) имели АГ [27–34], однако в плане перспектив данного метода обследования результаты этих исследований позволяют с оптимизмом смотреть в будущее.

В нескольких работах, посвященных этой проблеме, обнаружено, что у пациентов с АГ, по сравнению с контрольной группой, имеет место снижение показателя ФА [27–29]. Так, в 1985–1986 гг. было начато популяционное исследование CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study) [35], в котором приняли участие 5115 человек в возрасте 18–30 лет. В 2010–2011 гг. 72% из них пришли на очередной визит – 25 лет наблюдения, – на котором 680 обследуемым (средний возраст 50,3±3,5 года, 52,2% – женщины) была проведена МРТ ГМ на томографе с мощностью магнитного поля 3 тесла в режимах T1, T2, MPRAGE, FLAIR, DTI, pCASL. Эти пациенты вошли в так называемое субисследование CARDIA Brain MRI [27]. Среди включенных в это субисследование больных 219 (32,2%) пациентов имели АГ, 384 (56,6%) человека имели уровень артериального давления (АД) <130/80 мм рт. ст. (оптимальное АД), а у 77 пациентов зафиксировано высокое нормальное АД (130–139/85–89 мм рт. ст.). На момент включения в CARDIA Brain MRI в общей группе пациентов средние цифры АД находились в пределах нормальных значений (118,1±14,7/73,5±10,7 мм рт. ст.), у 10,2% больных был сахарный диабет (СД). Авторы обнаружили, что у больных среднего возраста с АГ показатель ФА достоверно ниже по сравнению с лицами с нормальным АД. Подобной закономерности в подгруппе с высоким нормальным АД не обнаружено.

В другое исследование SCANS (St George's Cognition and Neuroimaging in Stroke) [28] был включен 121 пациент пожилого возраста с болезнью малых сосудов ГМ (средний возраст 70,0±9,8 года, 64,5% – мужчины), которые перенесли лакунарный инсульт и имели очаговое поражение белого вещества ГМ и лейкоареоз, соответствовавшие шкале Фазекас 2 и более. Критериями исключения были: стеноз интракраниальных артерий более 50%, пациенты с кардиоэмболическим инсультом, неврологические и психические заболевания, другие причины очагового поражения белого вещества ГМ, противопоказания для проведения МРТ, клаустрофобия. В этом исследовании, в отличие от CARDIA, у 92,6% пациентов (n=112) была АГ, однако и частота сопутствующего СД была в 2 раза больше – 19,8%. Среднее систолическое АД (САД) составляло 146,8±21,47 мм рт. ст., среднее диастолическое АД (ДАД) – 80,95±10,77 мм рт. ст., что свидетельствует о том, что часть больных АГ могли

быть или нелечеными, или лечеными, но не достигшими целевого уровня АД. Группу контроля составили 57 человек (средний возраст 70,4±9,2 года, 62,4% – мужчины) без инсульта и/или транзиторной ишемической атаки в анамнезе. В группе контроля у 49,1% пациентов (n=28) была АГ, среднее АД в этой группе 138,5±18,0/79,3±12,3 мм рт. ст. Всем пациентам была выполнена МРТ ГМ на МР-сканере General Electric Signa 1.5T в последовательностях T1, T2, FLAIR, DTI. Значения ФА оценивали в нормально выглядящем белом веществе. Было выявлено, что значения ФА в группе пациентов с болезнью малых сосудов ГМ были достоверно ниже, чем в контрольной группе (0,301±0,0256 и 0,339±0,0171 соответственно;  $p<0,0001$ ).

R.Gons и соавт. [29] обследовали 499 больных в возрасте 50–85 лет (в том числе 50–60 лет – 32,3%, 60–70 лет – 32,3%, 70–85 лет – 35,4%, средний возраст 65,6±8,8, 43,5% – женщины) с болезнью малых сосудов, которые поступили в неврологическое отделение и которым было выполнено МРТ ГМ на томографе Siemens Magnetom Sonata 1.5T в режимах F1, FLAIR и DTI. Средний уровень АД составил 140,7±20,7/78,1 (9,5) мм рт. ст. Учитывая, что 73,5% (367 человек) обследованных имели АГ, а 54,3% от всех участников принимали антигипертензивную терапию (АГТ), можно считать, что контроль АД был достигнут у большинства больных АГ. Пациенты в этом исследовании имели сопутствующие заболевания, которые могли повлиять на полученные авторами результаты, например транзиторные ишемические атаки (219 человек), СД (73 человека).

Согласно полученным результатам, пациенты с АГ имели достоверно меньшие значения ФА как в подгруппе с наличием очагового поражения белого вещества, так и в подгруппе с нормально выглядящим белым веществом по сравнению с пациентами без АГ (mean difference:  $-0,80 \times 10^{-2}$ ,  $p<0,001$ ;  $-0,91 \times 10^{-2}$ ,  $p=0,004$ ). Авторы отдельно оценили показатели ФА у обследованных лиц в 4 областях: лобной, теменно-затылочной, лобной и теменно-затылочной перивентрикулярных. У большинства АГ отмечено достоверное снижение показателя ФА в лобной перивентрикулярной и теменно-затылочной областях по сравнению с контролем.

В исследовании S.Burgmans и соавт. [36] исходно принимали участие «здоровые» добровольцы, из числа которых отобрали 93 человека в возрасте 50 лет и старше. Среди них оказались 36 пациентов с неосложненной АГ в возрасте 50–77 лет (средний возраст 61,1 года у мужчин и 64,7 – у женщин), 35 из них принимали антигипертензивные препараты (АГП) в среднем 6,7 года, а 5 человек были с впервые выявленной АГ. Авторы не указывают данные о проценте больных с достигнутыми целевыми уровнями АД, однако, судя по уровню 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 больных АГ была неоднородна и включала пациентов как достигших, так и не достигших целевого уровня АД. В качестве контрольной группы авторы обследовали 57 практически здоровых людей в возрасте 50–77 лет, сопоставимых по полу и возрасту (средний возраст 61,4 года у мужчин и 61,2 – у женщин) с группой больных АГ. Всем обследуемым проведено трехкратное измерение АД в положении сидя, а также МРТ ГМ на томографе Bruker BioSpin 4T в последовательностях T1, T2, FLAIR, DTI. Авторы выявили достоверные обратные корреляции значений ФА с АГ ( $p<0,042$ ) и возрастом больных ( $p<0,008$ ), что свидетельствует о снижении ФА при наличии АГ и у лиц старших возрастных групп. Ранее было выявлено снижение ФА с возрастом [37–39], однако авторы, применив сложные методы статистической обработки, выявили интересную закономерность. По их данным, возрастные различия (наклон регрессии, определяющий степень снижения значений ФА как функции увеличения возраста) были более значимы в группе пациентов с АГ по сравнению с контрольной группой здоровых лиц ( $\beta=-0,00089$ , 95% доверительный интервал от  $-0,00122$  до  $-0,00055$ ,  $\beta=-0,69$ ,  $p<0,001$  и  $\beta=-0,00039$ , 95% доверительный интервал  $-0,00068$  до  $0,00010$ ,  $\beta=-0,34$ ,  $p=0,01$  соответственно). Это свидетельствует о том, что у боль-

ных АГ с возрастом ФА снижается в достоверно большей степени по сравнению с лицами с нормальным АД.

S.Burgmans и соавт. [36] оценивали также ФА в белом веществе разных долей ГМ (лобных, теменных, височных и затылочных) и выявили достоверные обратные корреляции АГ и показателя ФА в белом веществе лобных ( $F=13,16, p<0,01$ ) и теменных долей ГМ ( $F=9,55, p<0,01$ ).

В исследование K.Kennedy и соавт. [37] были включены 25 больных от 42 до 84 лет (средний возраст  $65,0\pm 10,4$  года, 9 мужчин) с неосложненной АГ. Все пациенты с АГ получали АГТ:  $\beta$ -адреноблокаторы ( $n=6$ ), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента ( $n=8$ ), антагонисты кальция ( $n=3$ ), калийсберегающие диуретики ( $n=9$ ), и, согласно критериям включения, у всех был 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 человека с нормальным АД, однако они оказались достоверно моложе пациентов с АГ (средний возраст  $52,4\pm 17,6$  года, 19 мужчин). Критериями исключения были: СД, пациенты с АГ, получающие АГТ, но не достигшие целевых уровней 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 ГМ на томографе Siemens Magnetom Sonata 1.5T в режимах FLAIR и DTI. Оценивали влияние АГ и возраста на структуру белого вещества ГМ в 8 регионах интереса (коллено и валик мозолистого тела, зрительная лучистость, задняя ножка и коллено внутренней капсулы, белое вещество лобных, теменных и затылочных долей), и была выявлена 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 ГМ.

Однако A.Neu и соавт. [30] не выявили связи между показателями ФА и наличием АГ. Они обследовали больных с болезнью мелких сосудов ГМ и включили в свое исследование 264 пациента с впервые выявленным лакунарным инсультом (средний возраст  $66,9\pm 11,8$  года, 42% – женщины). Из них АГ была выявлена у 72%, у 11% – СД. Всем пациентам выполнялось двукратное измерение АД в положении сидя, МРТ ГМ была выполнена 262 пациентам (2 пациента отказались от проведения исследования) на томографе Signa HDxt 1.5T в последовательностях T1, T2, FLAIR, DTI. Показатели ФА измеряли в нормально выглядящем белом веществе и сером веществе. По-видимому, отрицательный результат этого исследования обусловлен тем, что контрольную группу составляли пациенты, которые имели очевидные факторы риска развития поражения белого вещества ГМ, которые, так же как и АГ у больных основной группы, могли обуславливать снижение показателя ФА.

Патоморфологические предпосылки снижения значений ФА у пациентов с АГ не ясны до конца. Было высказано предположение, что снижение ФА может морфологически представлять собой комбинацию глиоза и потери аксонов [40], хотя другие авторы предположили, что именно аксональная потеря, а не глиоз, является преобладающим процессом [41].

В пользу теории о том, что причиной снижения показателей ФА при АГ является потеря аксонов, можно привести исследование A.Nitkunan и соавт. [42], в которое были включены 29 пациентов с лакунарным инсультом в анамнезе и лейкоареозом (средний возраст  $68,5\pm 9,4$  года, 20 мужчин), 63 пациента с АГ (средний возраст  $67,4\pm 10,7$  года, 34 мужчины) и 42 человека с нормальным уровнем АД, включенные в группу контроля (средний возраст  $65,5\pm 10,1$  года, 23 мужчины). Всем участникам исследования были проведены МРТ ГМ на томографе GE Signa scanner 1.5T в последовательностях T1, T2, FLAIR, DTI и магнитно-резонансная спектроскопия. Регионами интереса было белое вещество семиовальных центров. Было выявлено, что у пациентов в первой группе отмечалось достоверное снижение концентрации N-ацетиласпартата ( $2,067\pm 0,042$  vs  $2,299\pm 0,029$  и  $2,315\pm 0,036$  соответственно,  $p<0,0001$ ) по сравнению с двумя другими группами, который является мар-

кером потери аксонов или их дисфункции. Значения ФА также были ниже в первой группе ( $p<0,0001$ ).

В ряде исследований выявлены достоверные обратные корреляционные взаимосвязи показателя ФА с уровнем АД [27, 29, 30–34, 37], хотя необходимо отметить, что корреляционный анализ проводился авторами во всей обследуемой выборке, а не отдельно в группе больных АГ.

Так, R.Gons и соавт. [29] обнаружили, что повышение САД на каждые 10 мм рт. ст. достоверно взаимосвязано со снижением ФА как при наличии, так и в отсутствие очагового поражения белого вещества. Сходные закономерности выявлены и для повышения ДАД на каждые 10 мм рт. ст. В исследовании CARDIA повышение САД и ДАД достоверно ( $p=0,004$  и  $p=0,03$  соответственно) коррелировало с низкими показателями ФА в белом веществе ГМ.

S.Rosano и соавт. [32] оценивали влияние САД на структуру трактов белого вещества ГМ в когорте пожилых пациентов, принимающих участие в исследовании HEALTH ABC (Health Aging and Body Composition). В это лонгитудинальное когортное исследование в 1997–98 гг. были включены 3075 пациентов в возрасте 70–79 лет. Повторные визиты проводились ежегодно. В 2006–2008 гг. 819 пациентов, включенных в исследование в 1997–98 гг., смогли прийти на повторный визит. На данном этапе им было предложено принять участие в исследовании Healthy Brain Project ancillary. В исследование были включены 311 пациентов (средний возраст  $82,9\pm 2,8$  года, 41,8% – мужчины). У 217 (69,3%) человек была выявлена АГ, из них 193 (62,1%) получали АГТ. Пациентам на момент включения в исследование и далее ежегодно выполняли двукратное измерение АД в течение 10-летнего периода наблюдения. Всем пациентам была выполнена МРТ ГМ на магнитно-резонансном томографе 3T в последовательностях FLAIR, MPAGE, DTI. Более высокие средние значения САД за весь период наблюдения коррелировали со сниженными показателями ФА ( $p=0,001$ ). Данная закономерность сохранялась после поправки на возраст, расу, индекс массы тела, курение, физическую активность, уровень липопротеидов высокой плотности, наличие СД, перенесенного инфаркта миокарда, инсульта и прием АГТ. Авторы рассчитали, что снижение значений ФА обуславливает повышение САД на каждые 10 мм рт. ст. ( $\beta=-13,54, SE=4,58, p=0,003$ ), что совпадает с результатами R.Gons и соавт. [29].

В многоцентровое эпидемиологическое когортное исследование ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) [31] в 1987–1989 гг. были включены 15 792 человека (8710 женщин, 7082 мужчин) в возрасте 45–64 года. Период наблюдения включал в себя 4 визита через каждые 3 года. На 3-м визите в 1993–95 гг. 1920 пациентам (средний возраст  $62\pm 4,4$ , 539 женщин, 421 мужчина) была выполнена МРТ ГМ на магнитно-резонансном томографе с мощностью магнитного поля 1,5 T в режимах T1, T2, FLAIR. АГ выявлена у 49% пациентов, из них 11% пациентов не получали АГТ, у 22% пациентов был достигнут целевой уровень АД, 16% пациентов получали АГТ, но не достигли целевых значений АД. В 2011–2013 гг. на дополнительном 5-м визите 1851 пациенту (38,5% – мужчины, средний возраст  $75,3\pm 4,0$  года) была выполнена повторная МРТ ГМ на томографе 3T в режимах T1, T2, FLAIR, DTI в рамках исследования ARIC-NCS (Atherosclerosis Risk in Communities Neurocognitive Study). Из них 72,6% принимали АГТ, 51,9% получали препараты для снижения уровня липидов, 18,5% – препараты для лечения СД. Обнаружено, что повышенные уровни САД и ДАД на обоих визитах были достоверно взаимосвязаны со сниженными показателями ФА.

P.Maillard и соавт. [34] представили результаты о влиянии САД на микроструктурную целостность белого вещества ГМ в так называемой «когорте третьего поколения» пациентов, принимавших участие во Фремингемском исследовании (4095 участников). Всем участникам исследования была выполнена МРТ ГМ в режимах T1, T2, FLAIR. Авторы проанализировали данные 579 пациентов (средний возраст  $39,2\pm 8,4$  года, 59,6% – женщины) без инсульта и сопутствующих неврологи-



теля ФА с длительностью АГ [37], данное предположение выглядит весьма вероятным. У больных АГ 3-й группы отмечено достоверное снижение показателя ФА в лобной перивентрикулярной и теменно-затылочной областях по сравнению с контролем. У больных 2-й группы показатели ФА во всех четырех анализируемых зонах (лобной, лобной перивентрикулярной, теменно-затылочной, теменно-затылочной перивентрикулярной) были достоверно меньше, чем у нормотоников, а у пациентов 1-й группы, напротив, они достоверно не отличались от таковых контрольной группы.

Следовательно, сам факт наличия АГ и ее эффективность (достижение целевого АД) влияют на показатель ФА. Необходимы дальнейшие специально спланированные исследования, которые позволят обнаружить, обратимы ли выявляемые с помощью ДТ-режима изменения белого вещества ГМ на фоне проведения АГТ.

Возможен и другой вариант – адекватная АГТ, т.е. обеспечивающая достижение и поддержание целевого уровня АД, будет способствовать замедлению темпов снижения ФА у больных АГ. В этой связи представляют интерес результаты динамического наблюдения 68 больных, участвовавших в исследовании SCANS, которым в течение 3 лет были выполнены повторные МРТ ГМ [43]. Повторные МРТ выполнены в тех же последовательностях через 1 год (n=94), 2 года (n=74), 3 года (n=68). Было обнаружено достоверное ежегодное снижение показателей ФА как в нормально выглядящем белом веществе (-0,95% ежегодно,  $p < 0,0023$ ), так и во всем белом веществе ГМ (-0,74% ежегодно,  $p < 0,0023$ ), что свидетельствует о прогрессировании поражения белого вещества ГМ. Вопрос о влиянии на этот процесс АГТ требует специального изучения.

Попытку сравнить влияние разных классов АГП на показатель ФА провели С. Rosano и соавт. [32], дизайн их исследования подробно представлен выше. На момент проведения МРТ ГМ 30% больных принимали антагонисты кальция, 27% – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, 25% –  $\beta$ -адреноблокаторы, 22% – тиазидные диуретики, 16% – блокаторы рецепторов к ангиотензину II, менее 10% – калийсберегающие диуретики,  $\alpha$ -адреноблокаторы или петлевые диуретики. Авторы не обнаружили возможной взаимосвязи более низких значений ФА с группой принимаемых АГП. Однако в силу дизайна исследования анализ был ретроспективный, а больные не рандомизировались на прием тех или иных АГП. Необходимы дальнейшие специально спланированные ран-

доминированные проспективные сравнительные исследования, посвященные данному вопросу.

Таким образом, в абсолютном большинстве исследований у больных АГ при ДТ-МРТ ГМ выявлено снижение ФА, во всех исследованиях обнаружена достоверная обратная взаимосвязь между уровнями САД и ДАД по рутинному измерению и значениями ФА. Выявленное снижение ФА при АГ имеет место в определенных отделах ГМ, наиболее часто – в лобной и теменно-затылочной долях. Однако исследования, посвященные данной проблеме, крайне малочисленны, очень разнородны обследованный в них контингент больных АГ [по возрасту, наличию осложнений со стороны ГМ (инсульт, транзиторные ишемические атаки), сопутствующих заболеваний, например СД, атеросклероза, фибрилляции предсердий, которые могут влиять на изучаемые параметры, факту проведения АГТ и достижения целевого АД] и контрольной групп (несопоставима с основной группой по возрасту, наличию сопутствующих заболеваний).

Не изучены вопросы взаимосвязи показателя ФА с уровнями АД по данным суточного мониторинга АД, как известно, они сильнее коррелируют с поражением ГМ как органа-мишени АГ и риском развития инсульта [1, 2], необходимо оценить влияние особенностей суточного профиля АД (вариативности АД, типа суточного профиля АД, избыточных утренних подъемов АД) на значение ФА.

Требуется уточнения прогностическая значимость снижения ФА при АГ. Крайне важным представляется оценка влияния АГТ на показатели ДТ-МРТ ГМ. Приведет ли достижение целевого АД у гипертоников к повышению показателя ФА или к замедлению темпов снижения этого показателя? Наконец, существуют ли различия между разными классами АГП во влиянии на показатели ДТ-МРТ? В настоящее время эти вопросы отражены в единичных исследованиях.

Однако, несмотря на все эти многочисленные вопросы, использование ДТ-режима МРТ у больных АГ в реальной практике уже сегодня может позволить выявлять ранние признаки поражения белого вещества ГМ даже в отсутствие очаговых изменений белого вещества при стандартных режимах МРТ и тем самым выделить группу пациентов с повышенным риском развития повреждения белого вещества ГМ и последующего когнитивного снижения. Дальнейшие исследования позволят ответить и на вопрос о ее возможности в оценке эффективности АГТ.

## Литература/References

- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertension* 2013; 31: 1281–357.
- Диагностика и лечение артериальной гипертензии: клинические рекомендации. Кардиол. вестн. 2015; 1: 3–30. / Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertenzii: klinicheskie rekomendatsii. *Kardiolog. vestn.* 2015; 1: 3–30. [in Russian]
- Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2014; 13 (4): 4–14. / Boitsov S.A., Balanova Yu.A., Shal'nova S.A. i dr. Arterial'naia gipertenziiia sredi lits 25–64 let: rasprostranennost', osvedomlennost', lechenie i kontrol'. Po materialam issledovaniia ESSE. *Kardiovask. terapiia i profilaktika.* 2014; 13 (4): 4–14. [in Russian]
- O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet* 2010; 376 (9735): 112–23.
- Brown DW, Giles WH, Greenlund KJ. Blood pressure parameters and risk of fatal stroke, NHANES II mortality study. *Am J Hypertens* 2007; 20: 338–41.
- Bushnell C, McCullough LD, Awad IA et al. American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Epidemiology and Prevention; Council for High Blood Pressure Research. Guidelines for the prevention of stroke in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014; 45 (5): 1545–88.
- Skoog I, Lernfelt B, Landahl S et al. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet* 1996; 347: 1141–5.
- Kilander L, Nyman H, Boberg M et al. Hypertension is related to cognitive impairment: a 20-year follow-up of 999 men. *Hypertension* 1998; 31: 780–6.
- Muela HCS, Costa-Hong VA, Yassuda MS et al. Hypertension severity is associated with impaired cognitive performance. *J Am Heart Assoc* 2017; 6 (1): e004579.
- Perrotta M, Lembo G, Carnevale D. Hypertension and dementia: epidemiological and experimental evidence revealing a detrimental relationship. *Int J Mol Sci* 2016; 17: 347–58.
- Iadecola C, Yaffe K, Biller J et al. Impact of hypertension on cognitive function. A scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2016; 68 (6): e67–e94.
- De Leeuw FE, de Groot JC, Oudkerk M et al. Hypertension and cerebral white matter lesions in a prospective cohort study. *Brain* 2002; 125: 765–72.
- Longstreth WT, 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; 27: 1274–82.
- Vermeer SE, Longstreth WT Jr, Koudstaal PJ. Silent brain infarcts: a systematic review. *Lancet Neurology* 2007; 6: 611–9.
- Wong TY, Klein R, Sharrett AR et al. Cerebral white matter lesions, retinopathy and incident clinical stroke. *JAMA* 2002; 288: 67–74.
- Buyck JF, Dufouil C, Mazoyer B et al. Cerebral white matter lesions are associated with the risk of stroke but not with other vascular events: the 3-City Dijon Study. *Stroke* 2009; 40: 2327–31.
- Kearney-Schwartz A, Rossignol P, Bracad S et al. Vascular structure and function is correlated to cognitive performance and white matter hyperintensities in older hypertensive patients with subjective memory complaints. *Stroke* 2009; 40: 1229–36.
- Le Bihan D, van Zijl P. From the diffusion coefficient to the diffusion tensor. *NMR Biomed* 2002; 15: 431–4.
- Horsfield MA, Larsson HB, Jones DK, Gass A. Diffusion magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64 (Suppl. 1): S80–4.
- Lövdahl KO, Baird AE, Schlaug G et al. Ischemic lesion volumes in acute stroke by diffusion-weighted magnetic resonance imaging correlate with clinical outcome. *Ann Neurol* 1997; 42: 164–70.
- Eriksson SH, Rugg-Gunn FJ, Symms MR et al. Diffusion tensor imaging in patients with epilepsy and malformations of cortical development. *Brain* 2001; 124: 617–26.
- Potgieter AR, Wagemakers M, van Hulzen AL et al. The role of diffusion tensor imaging in brain tumor surgery: a review of the literature. *Clin Neuroimaging* 2014; 124: 51–8.
- Rose SE, Chen E, Chalk JB et al. Loss of connectivity in Alzheimer's disease: an evaluation of white matter tract integrity with color-coded MR diffusion tensor imaging. *Neuroimaging* 2000; 69: 528–30.
- Lenfeldt N, Hansson W, Larsson A et al. Diffusion tensor imaging and correlations to Parkinson rating scales. *J Neurol* 2013; 260 (11): 2823–30.
- Левашина И.М., Серебрякова С.В., Ефимцев А.Ю. Диффузионно-тензорная МРТ – современный метод оценки микроструктурных изменений вещества головного мозга (обзор литературы).

- Вестник СПбГУ. 2016; 4: 39–54. / Levashkina I.M., Serebriakova S.V., Efimtsev A.Iu. Diffuzionno-tenzornaia MRT – sovremenniy metod otsenki mikrostrukturnykh izmenenii veshchestva golovnogo mozga (obzor literatury). Vestnik SPbGU. 2016; 4: 39–54. [in Russian]
26. Le Bihan D, Breton E, Lallemand D et al. MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology* 1986; 161 (2): 401–7.
  27. 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.
  28. 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.
  29. Gons RA, de Laat KF, van Norden AGW. Hypertension and cerebral diffusion tensor imaging in small vessel disease. *Stroke* 2010; 41: 2801–6.
  30. Heye AK, Thrippleton MJ, Chappell FM et al. Blood pressure and sodium: Association with MRI markers in cerebral small vessel disease. *J Cereb Blood Flow Metab* 2016; 36 (1): 264–74.
  31. Power MC, Tingle JV, Reid RI et al. Midlife and late-life vascular risk factors and white matter microstructural integrity: the atherosclerosis risk in communities neurocognitive study. *JAMA* 2017; 6: e005608.
  32. Rosano C, Abebe KZ, Aizenstein HJ et al. Longitudinal systolic blood pressure characteristics and integrity of white matter tracts in a cohort of very old black and white adults. *Am J Hypertens* 2015; 28 (3): 326–34.
  33. Salat DH, Williams VJ, Leritz EC et al. Interindividual variation in blood pressure is associated with regional white matter integrity in generally healthy older adults. *Neuroimage* 2012; 59 (1): 181–92.
  34. Maillard P, Seshadri S, Beiser A et al. Effects of systolic blood pressure on white-matter integrity in young adults in the Framingham Heart Study: a cross-sectional study. *Lancet Neurol* 2012; 11 (12): 1039–47.
  35. Friedman GD, Cutter GR, Donahue RP et al. CARDIA: study design, recruitment, and some characteristics of the examined subjects. *J Clin Epidemiol* 1988; 41 (11): 1105–16.
  36. Burgmans S, van Bortel MPJ, Gronenschild EH et al. Multiple indicators of age-related differences in cerebral white matter and the modifying effects of hypertension. *Neuroimage* 2010; 49 (3): 2083.
  37. Kennedy KM, Raz N. Pattern of normal age-related regional differences in white matter microstructure is modified by vascular risk. *Brain Res* 2009; 1297: 41–56.
  38. Kochunov P, Thompson PM, Lancaster JL et al. Relationship between white matter fractional anisotropy and other indices of cerebral health in normal aging: tract-based spatial statistics study of aging. *Neuroimage* 2007; 35: 478–87.
  39. Stadlbauer A, Salomonowitz E, Strunk G et al. Age-related degradation in the central nervous system: assessment with diffusion-tensor imaging and quantitative fiber tracking. *Radiology* 2008; 247: 179–88.
  40. Jones D, Lythgoe D, Horsfield M et al. Characterization of white matter damage in ischaemic leukoaraiosis with diffusion tensor MRI. *Stroke* 1999; 30: 393–7.
  41. Chabriat H, Pappata S, Poupon C et al. Clinical severity in CADASIL related to ultrastructural damage in white matter: in vivo study with diffusion tensor MRI. *Stroke* 1999; 30: 2637–43.
  42. Nitkunan A, Charlton RA, McIntyre DJ et al. Diffusion tensor imaging and MR spectroscopy in hypertension and presumed cerebral small vessel disease. *Magn Reson Med* 2008; 59 (3): 528–34.
  43. Benjamin P, Zeestraten E, Lambert Ch et al. Progression of MRI markers in cerebral small vessel disease: Sample size considerations for clinical trials. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 2016; 36(1): 228–240. DOI: 10.1038/jcbfm.2015.113

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Парфенов Владимир Анатольевич** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. нервных болезней и нейрохирургии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: Vladimirparfenov@mail.ru

**Остроумова Татьяна Максимовна** – аспирантка, ст. лаборант каф. нервных болезней и нейрохирургии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: T.ostroumova3@gmail.com

**Остроумова Ольга Дмитриевна** – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии и профболезней ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова», проф. каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: Oostroumova.olga@mail.ru

**Перепелова Елена Михайловна** – канд. мед. наук, зав. отд-нием лучевой диагностики университетской ДКБ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»

**Перепелов Всеволод Андреевич** – клин. ординатор каф. нервных болезней и нейрохирургии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: vsevolod.perepelov@gmail.com