

Феномен нейроваскулярного контакта вентролатерального отдела продолговатого мозга и артериальная гипертензия у пациентов молодого возраста.

Э.Р.Прокопьева, А.Э.Цориев, М.В.Налесник, О.Г.Смоленская, Белкин А.А.

Под нейроваскулярным контактом (НВК) (компрессией, конфликтом) ствола головного мозга понимается контакт позвоночной артерии или ее ветвей - задней или передней нижней мозжечковой артерии и вентролатеральной (переднебоковой) поверхности продолговатого мозга, которая располагается в зоне ретрооливарной щели, где корешки IX и X пары черепно-мозговых нервов (ЧМН) входят в ствол мозга. В этой зоне позвоночная артерия может иметь извилистый ход, а отходящая от нее задняя нижняя мозжечковая артерия на уровне олив образует вентральный или дорсальный изгиб [1]. Как известно, в стволе мозга расположены основные центры регуляции АД: вегетативные ядра, специфические рецепторы, а через IX и X пару ЧМН осуществляется механизм быстрой реакции артериального давления – барорецепторный рефлекс.

Сам феномен НВК известен и хорошо изучен при невралгии тройничного нерва, т.к. в 80-90% является причиной этого состояния [2].

В 1978 году Jannetta P.J. сообщил о развитии АГ у пациентов с невралгией IX пары ЧМН, причиной которой было сдавление корешка этого нерва петлей позвоночной артерии [3]. В ходе последующего исследования на макаках- бабуинах выявлено повышение АД и развитие тахикардии путем введения в артерию баллона в зону вентролатерального мозга, который раздувался с каждым сердечным ударом, что симулировало артериальную пульсацию. При прекращении стимуляции АД возвращалось к норме [4].

Опубликованные с 90-ых годов сообщения о связи НВК и АГ уже многочисленны. Это связано с широким внедрением нейровизуализационных

методов, когда стало возможным неинвазивное обнаружение НВК. Однако единой точки зрения на вопрос взаимосвязи АГ и НВК в настоящее время нет.

Morigimoto et al. [5,6] выявили, что НВК обнаруживался у 15 из 20 (75%) пациентов с эссенциальной гипертензией, и только у 1 из 10 пациентов с симптоматической гипертензией и у 2 пациентов с нормотонзией (НТ). Во многих исследованиях [7,8,9,10,11] докладывалось о преобладании у пациентов с АГ НВК с левой стороны. J.S.Nicholas, S.J.D'Agostino et al. [12] обнаружили, что у 60 пациентов с АГ в 2,66 раза чаще встречался НВК, чем у 79 пациентов с НТ ($p=0,04$), при этом в 56% встречалась НВК слева, а справа – лишь в 44% случаев, что позволило авторам рассматривать НВК как независимый фактор риска эссенциальной гипертензии.

Посмертная гистологическая и инвазивная ангиография [9,8] подтвердили значимость высокого преобладания НВК у пациентов с эссенциальной гипертензией в сравнении с контрольными группами.

По данным M.M.Sendeski and al. [13] и H.P.Schobel et al. [14] у пациентов с НВК регистрируется значимое повышение симпатического тонуса.

Тем не менее, ряд других исследований показали отсутствие разницы частоты НВК у пациентов с гипертензией и нормотонзией. Ретроспективное слепое исследование Watters MR et al. [15] и проспективное слепое исследование Colón GP et al. [16] продемонстрировали, что НВК одинаково часто встречается у нормотоников (55-44% соответственно) и у пациентов с эссенциальной АГ (57-31% соответственно). Подобные данные были получены и другими авторами [17,18,19,20].

Но важным аргументом в пользу патогенетической роли НВК в развитии АГ является нормализация АД у пациентов, подвергнутых хирургическому лечению – микроваскулярной декомпрессии. Jannetta P.J. [21] сообщил о нормализации у 32 и снижении АД у 4 из 42 пациентов, перенесших микроваскулярную декомпрессию вентролатерального продолговатого мозга слева по поводу тригеминальной невралгии или гемифасциального спазма. С другой стороны, АД не изменилось у 7 пациентов, которым проводилась эта

операция справа. В 2001 году были доложены отдаленные результаты после микроваскулярной декомпрессии у 8 пациентов с предшествующей рефрактерной к терапии АГ [22]. Через 3,5 года наблюдения 3 из 8 пациентов вернулись к НТ, у 2 пациентов в течение первого года после операции отмечалось снижение АД на 10-15%, но в последующем они нуждались в постепенном назначении и наращивании антигипертензивной терапии. У троих пациентов имелось снижение АД в первое время после операции на 25%, хотя в последующем они страдали серьезными кардиоваскулярными и ренальными осложнениями. Одна пациентка со злокачественной гипертензией и почечной недостаточностью умерла внезапно через 2 года после операции.

В исследовании Levy [23] у 8 из 12 пациентов, подвергшихся микроваскулярной декомпрессии, отмечалась длительная нормализация АД, у 2 пациентов - частичный эффект, а у 2 пациентов эффект отсутствовал. Имеются и другие сообщения об эффективности микроваскулярной декомпрессии [24,25]. В 2009 году опубликованы результаты проспективного (24 месяца) исследования 14 пациентов с НВК после микроваскулярной декомпрессии по поводу тяжелой гипертензии [26]. У всех пациентов наблюдался хороший антигипертензивный эффект после операции, но к 24 месяцу наблюдения АГ возобновилась.

Причина АГ при наличии НВК не ясна. Считается, что пульсирующее механическое давление на ствол мозга вызывает повышение АД путем влияния на корешки упомянутых нервов, которые являются афферентным звеном барорефлекторной дуги- основного депрессорного регулятора АД. Как известно, при эссенциальной АГ происходит ослабление барорецепторного рефлекса, что возможно связано с повреждением центральных элементов рефлекторной дуги [27]. Имеются предположения о роли стимуляции С1 нейронов продолговатого мозга, о возможной стимуляции локальных глутаматных рецепторов [28]. Таким образом, остается неясным, является ли НВК во входной зоне IX и X пары ЧМН этиологическим или патогенетическим механизмом развития АГ.

Материалы и методы.

Было обследовано 88 человек: 48 пациентов группы с артериальной гипертензией (средний возраст 34 ± 1 лет, 28 мужчин и 20 женщин) и 40 лиц с нормотензией (средний возраст $32,4 \pm 1,2$, 23 мужчин и 17 женщин). В исследование последовательно включались пациенты, направленные врачами города Екатеринбурга и Свердловской области по просьбе исследователя. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, статусу курения, семейному анамнезу ранних сердечно-сосудистых заболеваний. Все пациенты группы с АГ прошли лабораторно-инструментальное исследование для исключения симптоматической АГ. Критериями исключения из исследования были возраст старше 45 лет, симптоматический характер АГ, наличие в анамнезе неврологических заболеваний, сердечно-сосудистых осложнений, сахарного диабета. Диагноз АГ верифицировали по данным амбулаторных карт, а также методом суточного (24-часового) мониторинга АД (СМАД) в соответствии с Российскими рекомендациями ВНОК 2008г [29]. Для мониторинга использовался тонометр TONOPORT V с системой DFT-анализа Cardiosoft (версия 4.14) по протоколу P2, то есть с интервалом измерения АД каждые 20 минут днем и каждые 40 минут ночью. СМАД проводилось в режиме «типичного рабочего дня». Для исследования использовались два вида манжет для длины окружности 24-32 см и окружности 32-42 см. У 14 пациентов СМАД проводилось без отмены антигипертензивной терапии по этическим соображениям.

Все пациенты осмотрены неврологом для исключения симптомов дисфункции IX и X пары ЧМН.

МРТ и МРА проводились на МР-томографе SIEMENS MAGNETOM SYMPHONY, с напряженностью магнитного поля 1,5 Т, мощностью градиентов 20 мТ/м. Стандартные МРТ головного мозга проводились T1-взвешенными в сагиттальной плоскости, T2-взвешенными, взвешенными по протонной плотности и изображениями в режиме FLAIR (fluid attenuated inversion recovery) в аксиальной плоскости, импульсными

последовательностями спиновое эхо (для T1-взвешенных) и быстрое спиновое эхо (turbo-spin-echo). Поле обзора – 220 мм, разрешение 256x192 пиксела, толщина среза 5 мм с межсрезовым промежутком 1 мм. МР-ангиография проводилась методом time-of-flight (временапролетным), трехмерной импульсной последовательностью градиентного эха (fast imaging in steady state precession – FISP) в поперечной плоскости. Плоскость сканирования планировалась косо, для одновременного захвата артерий вертебробазилярного и каротидного бассейнов. Толщина среза – 0,8 мм, поле обзора – 200x150 мм, разрешение – 512x192. Результаты были оценены двумя нейрорадиологами, не имевшими сведений о статусе артериального давления пациентов.

Градиация НВК осуществлена по классификации, предложенной Watters MR et al. [15]: 1 степень - легкий контакт со стволом на небольшом протяжении, 2 степень- контакт (компрессия) с деформацией ствола мозга, 3 степень- компрессия со смещением ствола мозга. Статистическая обработка полученных результатов выполнена при помощи программы SPSS 13. Достоверным принято значение $p < 0,05$.

Результаты

Характеристика пациентов приведена в таблице 1. Средний возраст пациентов составил $34,083 \pm 1,018$ лет и $32,45 \pm 1,212$ лет (минимальный 16 лет и максимальный 45 лет), что позволяет отнести их к пациентам молодого возраста по классификации возраста ВОЗ. Стаж АГ составил $2,88 \pm 0,28$ лет (95% ДИ: 2,30-3,44).

По данным МРА (НВК) встречался чаще в группе АГ: у 77% (у 37 из 48 человек) против 47,5% (у 19 из 40 человек) в контрольной группе. Данные о частоте НВК в группах представлены в таблице №2. У пациентов с АГ НВК слева встречался достоверно чаще: у 63,3% (у 30 из 48 человек) в сравнении с 35% (у 14 из 40 человек), соответственно ($p=0,01$). В группах пациентов с АГ и НТ НВК справа выявляли с одинаковой частотой ($p=0,99$). Двусторонний контакт ствола мозга с позвоночной артерией или ее ветвями встречался

несколько чаще у пациентов с НТ (у 5 пациентов), чем в группе с АГ (у 4 пациентов).

Слева выявлено преобладание 2 степени НВК у пациентов с АГ - у 14 человек (46,6% среди 30 пациентов с НВК или 29,7% всех пациентов с гипертензией), наличие 1 степени у 11 человек (36,6% среди НВК и 20,8% всех пациентов с гипертензией). НВК 3 степени был обнаружен у 5 пациентов (т.е. у 10,4% всех пациентов с гипертензией). Однако преобладания какой-либо степени НВК с левой стороны у пациентов с АГ в сравнении с контрольной группой не выявлено ($p=0,1$).

Справа у пациентов с АГ чаще встречается НВК 2 степени (у 9 пациентов-18,7% гипертензивных пациентов), пациентов с 3 степенью НВК не выявлено. Из 10 пациентов с НТ, имеющих НВК справа, у 1 пациента обнаруживался НВК 3 степени, у 4- НВК 2 степени и у 5- НВК 1 степени. Однако среди лиц, имеющих НВК справа, также не получено различий в частоте различных степеней НВК в двух группах ($p=0,35$).

Проведено сопоставление степени конфликта слева и средних значений АД по данным СМАД (Таблица 3). АД повышается в зависимости от степени НВК, но достоверных различий в уровне средних показателей АД не выявлено. У пациентов с НВК справа не выявлено зависимости средних показателей АД и степени НВК (Таблица 4).

Обсуждение.

Известно, что структуры вентролатеральной поверхности продолговатого мозга формируют «бульбарный вазомоторный центр», участвуя в регуляции артериального тонуса. Ранее сообщалось об ассоциации эссенциальной АГ и НВК этой области ствола головного мозга, расположенной в месте вхождения IX и X пары ЧМН.

Основным результатом исследования можно считать выявление преобладания НВК позвоночной артерии и вентролатеральной поверхности продолговатого мозга у пациентов молодого возраста с небольшим стажем АГ. Данные совпадают с результатами предшествующих исследований, в которых

частота обнаружения НВК в этом участке продолговатого мозга на МРТ у пациентов с эссенциальной гипертензией составляла от 65,7% до 90,6% в сравнении с пациентами с нормотензией и симптоматической АГ (почечной) [3,5,10,11,12,30]. В исследовании Kleineberg В. [8] у пациентов с эссенциальной гипертензией также обнаружено преобладание НВК по данным инвазивной ангиографии. Однако в предыдущих исследованиях средний возраст пациентов составлял от 46 ± 10 лет [14] до 65 лет [12]. Известно, что длительная АГ способствует удлинению и извитости артерий. В исследование включены молодые пациенты с небольшим стажем АГ именно для того, чтобы отвергнуть наши сомнения о возможном атеросклеротическом патоморфозе позвоночной артерии и ее ветвей. Литературных данных о встречаемости НВК у пациентов молодого возраста мы не обнаружили. Существуют описания НВК при обследовании членов семей в возрасте от 18 до 34 лет при аутосомно-доминантной гипертензии, сочетающейся с брахидактилией [31,32]. Обнаружение высокой частоты этого сосудистого феномена у молодых пациентов с АГ может свидетельствовать, что НВК может быть скорее причиной, чем результатом гипертензии.

В настоящем исследовании показано достоверное различие встречаемости НВК с левой стороны у пациентов с АГ. Этот результат совпадает с данными некоторых исследователей, которые подтверждали возможную этиологическую роль НВК с левой стороны в развитии АГ [10,11,12,18]. Причина этого явления до сих пор не ясна. Предполагается, что левая сторона продолговатого мозга более чувствительна к компрессии, так как большая часть афферентных импульсов от миокардиальных рецепторов левого желудочка и предсердия к ядрам солитарного тракта проводятся по левому блуждающему нерву [7].

В литературе есть немногочисленные данные о применении показателей суточного мониторинга АД при оценке НВК, в которых представлены лишь отдельные показатели СМАД [14,17,18]. В исследовании Makino et al. [33] при сравнении 14 пациентов- гипертоников и наличием НВК с пациентами-

гипертониками без НВК обнаружили отсутствие различий в систолическом АД, но диастолическое АД и средняя частота сердечных сокращений были достоверно выше при наличии контакта. Хотя при сопоставлении средних показателей систолического и диастолического АД за сутки, в дневное и ночное время со степенью выраженности НВК с левой стороны не получено статистически достоверных различий, мы видим повышение всех показателей АД с увеличением тяжести компрессии (Таблица 3). У пациентов с отсутствием НВК слева средние показатели АД почти соответствуют нормотензии, а у пациентов с НВК 2-3 степени АГ очевидна. Отсутствие статистической достоверности, по-видимому, связано с малочисленностью групп.

Таким образом, в настоящем исследовании подтверждается высокая частота обнаружения НВК вентролатеральной поверхности продолговатого мозга слева у пациентов с АГ. Не выявлено взаимосвязи степени НВК с уровнем АД. Обнаружение преобладания НВК у молодых пациентов с небольшим стажем АГ может свидетельствовать о возможной патогенетической роли этой сосудистой аномалии в развитии артериальной гипертензии.

Таблица 1.

Описание исследуемых групп

Показатель	Пациенты с гипертензией n=48	Пациенты с нормотензией n=40	P
Возраст, лет	34,083±1,018	32,45±1,212	0,38
Среднесут САД	142,71±2,16	120,75±1,30	<0,01
Среднесут ДАД	94,99 ±1,71	76,38±0,97	<0,01
Среднедневное САД	145,64±2,20	123,25±1,34	<0,01
Среднедневное ДАД	98,95±1,89	78,94±1,06	<0,01
Средноночное САД	133,86±2,25	113,57±1,39	<0,01
Средноночное ДАД	85,78±1,81	68,71±0,80	<0,01

Таблица 2.

Нейроваскулярный контакт и степень его выраженности в группах пациентов с нормо- и гипертензией.

	Пациенты с гипертензией N=48	Пациенты с нормотензией N=40	P
НВК слева	30 (63,83%)	14 (35%)	0,01
НВК справа	11 (23,4%)	10 (25%)	0,99
НВК с двух сторон	4 (8,51%)	5 (12,5%)	0,10
1ст. конфликта слева, чел (%)	11 (22,9%)	6 (15%)	0,10
2 ст. конфликта слева, чел (%)	14 (29,17%)	5 (12,5%)	
3 ст. конфликта слева, чел (%)	5 (10,42%)	3 (7,5%)	
1ст. конфликта справа, чел (%)	2 (6,25%)	5 (12,5%)	0,35
2 ст. конфликта справа, чел (%)	9 (18,75%)	4 (10%)	
3 ст. конфликта справа, чел (%)	0 (0%)	1 (2,5%)	

Примечание: анализ проведен с использованием стат. критерия χ^2

Таблица 3.

Средние показатели артериального давления при различных степенях нейроваскулярного контакта с левой стороны.

	Нет НВК n=66	1 степень n=8	2 степень n=13	3 степень n=1	p
Ср.сутСАД	130,55±2,83	131,13±3,57	136,96±2,81	138,08±4,7	0,40
Ср.сут ДАД	85,55 ±2,29	84,61 ±2,58	88,35 ±2,71	91,55±3,62	0,57
Ср.дн САД	133,15 ±2,85	133,73±3,56	140,34±3,16	140,1±4,53	0,36
Ср.дн ДАД	88,57 ±2,36	89,70±3,98	91,23±2,92	94,12±3,29	0,76
Ср.ноч САД	122,36±2,64	122,42±4,22	128,84±2,62	131,85±5,8	0,27
Ср.ноч ДАД	76,10±2,03	78,95±3,34	79,90±2,44	82,47±5,23	0,51

Примечание: Данные представлены как M±m.

Средние показатели артериального давления при различных степенях нейроваскулярного контакта с правой стороны.

	НетНВК n=66	1 ст n=8	2 ст n=13	3ст n=1	р
Ср.сутСАД	132,63±2,17	131,78±4,69	134,23±3,67	126,7	0,96
Ср.сут ДАД	85,87±1,71	88,41±5,13	89,28±2,99	79,4	0,77
Ср. дн САД	135,54±2,23	133,82±4,83	136,57±3,46	127,3	0,95
Ср.дн ДАД	89,42±1,89	91,46±5,55	91,73±2,86	81,1	0,87
Ср.ноч САД	124,30±2,14	125,63±4,42	125,76±4,01	124,5	0,99
Ср.ноч ДАД	77,47±1,72	79,42±3,86	80,34±2,61	73	0,86

Примечание: Данные представлены как $M \pm m$

РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОЙ АПРОБАЦИИ ПРЕПАРАТА ДИБИКОР У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2

Северина Т.И., Емельянов В.В., Попкова Е.Н, Трельская Н.Ю.

Введение: Препарат «ДИБИКОР» в таблетках разработан сотрудниками Российского кардиологического научно – производственного комплекса МЗ РФ, Института биофизики МЗ РФ, и Волгоградского государственного медицинского университета МЗ РФ.

Действующим веществом является таурин (2 – аминокетосульфоновая кислота). Это соединение обладает антиоксидантным действием и способностью блокировать реакции неферментативного гликозилирования белков. В эндотелии сосудов таурин увеличивает активность антиоксидантных ферментов и синтез оксида азота. Обсуждается роль таурина в качестве антагониста гомоцистеина – признанного фактора риска дисфункции эндотелия и связанных с ней тромбозов. В нормализации функции эндотелия под