

Патология головного мозга как органа-мишени и значение церебропротекции в лечении артериальной гипертонии

О.Г. Смоленская, К.А. Комельских.

Состояние органов-мишеней имеет большое значение в определении прогноза у больных АГ. Общность сосудистых трансформаций, однонаправленное и взаимосвязанное движение в цепи сердечно-сосудистого континуума определяют неразрывную связь развития патологического процесса в головном мозге и сердце, поражающихся при АГ в первую очередь. Огромное количество исследований посвящены изучению состояния сердца и влиянию различных методов лечения АГ на патологические процессы в сердечной мышце при повышении АД [1—3]. Значительно меньше работ посвящен исследованию головного мозга, хотя этот орган является определяющим для нормальной жизнедеятельности организма [4, 5]. С внедрением в клиническую практику магнитно-резонансной томографии (МРТ) клиницисты получили возможность детального исследования состояния вещества головного мозга у больных на разных стадиях патологического процесса.

Поражение ЦНС при АГ наиболее часто проявляется субкортикальной артериосклеротической энцефалопатии и мультиинфарктными изменениями головного мозга.

Морфологическая картина субкортикальной артериосклеротической энцефалопатии представлена артериосклерозом с сужением просвета мелких перфорирующих артерий (менее 150 мкм) перивентрикулярного белого вещества, множеством очагов некроза, диффузным спонгиозом, распадом миелина осевых цилиндров, диффузной пролиферацией астроцитов в области перивентрикулярного, субкортикального белого вещества в сочетании с лакунарными инфарктами (ЛИ) в белом веществе мозга и подкорковых узлах [6].

Клиническая картина субкортикальной артериосклеротической энцефалопатии определяется, прежде всего, когнитивными нарушениями (снижение памяти, внимания, интеллекта, замедлением психических процессов), которые по мере прогрессирования заболевания достигают степени деменции [7]. Большой интерес представляет возможность влияния различных лекарственных препаратов на патологические процессы в головном мозге больных АГ и торможение их на ранних стадиях развития.

Цель настоящего исследования заключалась в оценке степени ишемических изменений головного мозга у больных с неосложненным течением АГ.

Материал и методы

В рамках исследования на условиях добровольного информированного согласия наблюдали 90 пациентов с АГ и остеохондрозом позвоночника. МРТ головного мозга проводили для визуализации вещества головного мозга, констатации наличия или отсутствия ишемических или геморрагических очагов, новообразований, внутричерепной гипертензии. Исследование было открытым ретроспективным одномоментным.

Критерии включения в исследование: 1) мужчины и женщины в возрасте от 40 до 70 лет, 2) жалобы на головную боль, обусловленную повышением АД или остеохондрозом шейного отдела позвоночника.

Критерии исключения из исследования: 1) возраст моложе 40 лет или старше 70 лет; 2) нарушения ритма сердца и проводимости; 3) ИБС, 4) хроническая сердечная недостаточность > II функционального класса; 5) хроническая почечная и печеночная недостаточность более I степени; 6) нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет 2-го типа и его осложнения (полинейропатия, нефропатия, другие микро- и макроангиопатии); 7) масса тела более 100 кг.

Были обследованы 39 (43,33%) женщины и 51 (56,67%) мужчина, средний возраст которых составил $60,27 \pm 8,25$ года. Выявлены следующие факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний: атерогенная

дислиппротеидемия — у 67 (74,44%), избыточная масса тела — у 46 (51,11%), ожирение (индекс масс тела >30) — у 11 (12,22%), 71 (78,89%) пациент выкуривал более 10 сигарет в день. После комплексного обследования больные были разделены на 2 группы: 1) основная с АГ (60 человек) и 2) группа сравнения без клинических и функциональных признаков АГ (30 человек).

Диагноз гипертонической болезни устанавливали по уровню повышения АД и наличию поражения органов-мишеней в соответствии с классификацией ВОЗ/МОГ (2003) [8]. Средняя длительность АГ составила $12,88 \pm 10,19$ года.

Пациенты основной группы и группы сравнения достоверно не различались по полу, возрасту, наличию дислиппротеидемии и частоте курения. В основной группе уровень систолического АД (САД) составил $147,32 \pm 15,75$ мм рт.ст., в группе сравнения — $126,79 \pm 7,96$ мм рт.ст., уровень диастолического АД (ДАД) — $92,62 \pm 8,94$ мм рт.ст. и $77,86 \pm 8,21$ мм рт.ст. соответственно. Главным признаком, по которому отмечалось достоверное различие, был уровень АД.

Всем больным выполняли МРТ головного мозга на аппарате SHIMADZU «EPIOS 5», с напряженностью магнитного поля 0,5 Т, мощностью градиентов 15 мТ/м, с применением квадратурной головной катушки T1-взвешенными (T1W), T2-взвешенными (T2W) и взвешенными по протонной плотности изображениями (PDW) в сагиттальной и аксиальной плоскостях.

У 15 пациентов основной группы и у 5 больных группы сравнения МРТ проводили дважды с промежутком 5—7 дней между измерениями у одного и того же пациента с целью оценки воспроизводимости результата, которая составила $87 \pm 8,7\%$.

Для расчетов были использованы табличный процессор Microsoft Excel 2000 и статистическая программа SPSS 2002. Результаты представлены в виде $M \pm \sigma$. Все выявленные различия и связи считали достоверными при $p < 0,05$. Отношение шансов (ОШ) рассчитывали с помощью программы EpiCalcS. Различия считали достоверными, если доверительный интервал (ДИ) не включал значение 1,0.

Результаты и обсуждение

При анализе результатов МРТ головного мозга у больных АГ определяли количество ЛИ в ткани головного мозга, объем этих инфарктов, расположение ЛИ по зонам головного мозга, связь ЛИ с зонами кровоснабжения основных церебральных сосудов, размеры и объемы основных структур головного мозга и наличие атрофии головного мозга по соотношению объема черепа, объема головного мозга и объема ликворосодержащих пространств (табл. 1).

Таблица 1. Ишемические повреждения в различных структурах головного мозга у больных АГ

Показатель	Больные АГ (n=60)	Группа сравнения (n=30)	p
Число ЛИ:			
Общее	9,22±14,94	1,76±2,87	<0,001
расположенных перивентрикулярно	2,03±4,61	0,51±1,22	0,5
расположенных субкортикально	4,51±8,21	1,21±1,87	<0,05
Объем очагов ЛИ, см ³	13,65±20,24	0,038±0,082	<0,05
Объем очагов ЛИ/объем мозга	0,012±0,035	0,0002±0,0005	<0,05
Число ЛИ в бассейне СМА	7,51±12,50	1,76±2,87	<0,001
Объем ЛСП	266,31±82,19	190,42±68,97	<0,01
Объем мозга/объем черепа	0,83±0,05	0,89±0,03	<0,001
Объем ЛПС/объем черепа	0,174±0,04	0,106±0,03	<0,001

Примечание. ЛИ — лакунарные инфаркты; ЛСП — ликворосодержащие пространства; СМА — средняя мозговая артерия.

Среднее число ЛИ головного мозга у больных АГ (9,33±14,88) значительно и достоверно превышало аналогичный показатель в группе сравнения (1,76±2,87,

$p < 0,001$). У 14 (23,33%) больных АГ ЛИ не выявлены. Больше число ЛИ располагались субкортикально ($4,51 \pm 8,21$) и перивентрикулярно ($2,03 \pm 4,61$) в полушариях мозга. В остальных областях головного мозга (в белом веществе подкорковых центров, в базальных ганглиях, таламусе, височных долях, мозолистом теле, продолговатом мозге, мосту, ножках мозжечка, среднем мозге, полушариях и черве мозжечка) встречались единичные ишемические очаги. Самые существенные различия отмечены при сравнении объемов очагов ишемии в веществе мозга. В отличие от пациентов с нормальным АД ($0,038 \pm 0,082 \text{ см}^3$) у больных АГ этот показатель составил $13,65 \pm 20,2 \text{ см}^3$ ($p < 0,05$). Отношение объема ЛИ к объему мозга при АГ составило $0,012 \pm 0,035$, что многократно превышало аналогичный показатель в группе сравнения ($0,0002 \pm 0,0005$, $p < 0,05$).

ОШ развития очагов ишемии у больных АГ оказался в 8,4 раза (при 95% ДИ от 3,19 до 22,11, $p < 0,05$) выше, чем при нормальном АД.

Наибольшее количество ишемических инфарктов у больных АГ располагалось в зоне кровоснабжения СМА ($7,51 \pm 12,50$), что достоверно больше, чем у больных группы сравнения ($1,76 \pm 2,87$, $p < 0,001$). Из зон кровоснабжения других сосудов у больных АГ можно отметить наличие ЛИ, связанных с задней мозговой артерией ($0,47 \pm 1,31$), и полное отсутствие очагов в бассейне передней мозговой артерии и позвоночной артерии. При нормальном АД ЛИ были обнаружены только в бассейне кровоснабжения СМА.

При измерении объемов структур головного мозга было установлено, что объем ликворосодержащих пространств у больных АГ ($266,31 \pm 82,19 \text{ см}^3$) значительно больше, чем в группе сравнения ($190,42 \pm 68,97 \text{ см}^3$, $p < 0,01$). В связи с тем что размеры черепа, головного мозга и ликворосодержащих пространств у больных различаются, мы сравнили относительные величины объемов. Отношение объема мозга к объему черепа у лиц с нормальным АД ($0,89 \pm 0,03$) оказалось достоверно больше, чем у больных АГ ($0,83 \pm 0,05$, $p < 0,01$). При этом отношение объема ликворосодержащих пространств к объему черепа, наоборот, у больных АГ было выше ($0,173 \pm 0,03$), чем в группе

сравнения ($0,106 \pm 0,03$, $p < 0,001$), что свидетельствовало об атрофии головного мозга.

Патологические изменения головного мозга у больных различались в зависимости от степени тяжести АГ (табл. 2).

Таблица 2. Патологические изменения головного мозга больных в зависимости от степени тяжести АГ

Показатель	АГ I степени (n=13)	АГ II степени (n=38)	АГ III степени (n=9)	Группа сравнения (n=30)	p
	1	2	3	4	
Всего ЛИ	10,31±19,73	6,53±11,52	19,78±11,55	1,76±2,87	$_{1-3} < 0,05$ $_{2-3} < 0,01$ $_{1,3-4} < 0,01$
V ЛИ, см ³	20,09±52,89	7,64±19,50	30,42±27,22	0,038±0,08 2	$_{2-3} < 0,05$ $_{1,3-4} < 0,01$
V ЛИ/V мозга	0,014±0,04	0,006±0,02	0,036±0,05	0,0002±0,0 0	$_{2,3-4} < 0,05$
V мозга/V череп	0,86±0,043	0,82±0,051	0,82±0,025	0,89±0,03	$_{1-3} < 0,05$ $_{2,3-4} < 0,01$
V ЛСП/V череп	0,139±0,04	0,182±0,04	0,175±0,02	0,106±0,03	$_{2,3-4} < 0,05$

Примечание. ЛИ — лакунарные инфаркты; V — объем; ЛСП — ликворосодержащие пространства.

По сравнению с больными АГ степени II и III у больных АГ I степени выявлено достоверно меньшее число ЛИ, был меньше объем пораженной ткани головного мозга. У больных с прогрессированием тяжести АГ нарастали

признаки атрофии головного мозга, при этом различия между контрольной группой и больными со II и III степенью АГ были достоверными.

Таким образом, согласно классификации А.С. Кадыкова и Н.В. Шахпаронова (2002) [2], у 76,76% больных АГ неосложненного течения (46 из 60 обследованных) выявлены признаки субкортикальной мультиинфарктной артериосклеротической энцефалопатии. Эти данные позволяют утверждать, что раннее обследование головного мозга у больных АГ дает возможность выявить значительное количество ишемических изменений в нем при АГ. Полученные нами данные по локализации очагов и бассейну кровоснабжения (СМА) совпадают с данными литературы [9], полученными у больных, которые перенесли ишемический инсульт. Следовательно, ишемические изменения головного мозга развиваются у больных АГ задолго до появления клинических признаков неврологического дефицита и обуславливают начало развития энцефалопатии. Вполне естественно предположить, что прогрессирование подобных изменений постепенно приводит к когнитивным расстройствам, а в более поздних стадиях — к сосудистой деменции [10].

Улучшение кровоснабжения жизненно важных органов у больных АГ — одна из главных задач лечения. В настоящее время имеются противоречивые данные о влиянии различных групп и отдельных антигипертензивных препаратов на гемодинамику мозга [11]. Реакция сосудов мозга на антигипертензивную терапию зависит от исходного состояния его гемодинамики, которая у больных АГ и с хронической цереброваскулярной патологией значительно изменена. Так, у определенной группы пациентов сосуды мозга утрачивают способность реагировать на вазодилататорные препараты адекватно, становясь ареактивными, либо приобретают свойство отвечать парадоксальной реакцией — вазоконстрикцией [12].

Учитывая определенный риск развития церебральной гипоперфузии при антигипертензивной терапии у пациентов с церебральными нарушениями, вполне закономерно задаться вопросом о том, препараты каких фармакологических групп наиболее предпочтительны. В этом плане большой

интерес представляют препараты, относящиеся к группе блокаторов рецепторов 1-го типа к ангиотензину II.

Исследование LIFE [13] было впервые показано превосходство одного гипотензивного препарата над другим в плане церебропротекции и уменьшения риска развития инсульта при одинаковом снижении АД у пациентов с АГ. Продемонстрировано, что гипотензивная терапия на основе лозартана по сравнению с терапией на основе атенолола позволила уменьшить частоту развития первого инсульта на 25%.

В более поздних исследованиях получены еще более обнадеживающие результаты. В исследовании ACCESS Study было показано, что по сравнению с контрольной группой ранее (в первые сутки) назначение кандесартана больным с ишемическим инсультом приводило к уменьшению риска смерти и развития сосудистых осложнений на 52,5% (при 95% ДИ от 0,252 до 0,895, $p < 0,05$) [14].

В исследовании SCOPE [15] была убедительно доказана целесообразность антигипертензивного лечения пациентов с АГ в возрасте от 70 до 89 лет. Больным проводилась терапия, включающая различные гипотензивные препараты. Кроме того, пациенты были рандомизированы в группы лечения кандесартаном ($n=2477$) и плацебо ($n=2460$). При этом по сравнению с группой, получавшей плацебо, отмечено достоверное снижение риска развития нефатального инсульта (на 27,8% при 95% ДИ от 1,3 до 47,2%, $p=0,04$) и всех случаев инсульта (на 23,6% при 95% ДИ от 0,7 до 42,1%, $p=0,056$).

В исследовании SCOPE анализ результатов по уменьшению частоты развития инсульта у больных с изолированной систолической АГ позволил выявить, что при одинаковом снижении АД в группе кандесартана (на 22/6 мм рт.ст.) и в контрольной группе (на 20/5 мм рт.ст.) отмечено снижение риска развития инсульта на 42% (при 95% ДИ от 0,33 до 1,00, $p=0,05$). В группе кандесартана частота развития инсульта составила 7,2 на 1000 человеко-лет, а в контрольной группе — 12,5 на 1000 человеко-лет [16]. Таким образом еще раз подтверждено специфическое защитное действие кандесартана на сосуды мозга. Другие

представители группы блокаторов рецепторов 1-го типа к ангиотензину II также проявили выраженные церебропротективные эффекты при лечении АГ и ишемического инсульта. В исследовании MOSES [17] установлено снижение частоты развития цереброваскулярных осложнений после инсульта на фоне лечения эпросартаном на 24% в течение 2 лет по сравнению с нитрендипином. Результаты применения телмисартана в исследовании ONTARGET и TRANSCEND [18] подтверждают выраженные органопротективные свойства представителей группы блокаторов рецепторов 1-го типа к ангиотензину II.

Выводы

1. У 76,76% больных АГ с неосложненным течением, без транзиторных ишемических атак и ишемических инфарктов в анамнезе, выявляются большое количество очагов ишемического повреждения с преимущественным расположением лакунарных инфарктов субкортикально и перивентрикулярно в полушариях мозга (в основном в бассейне кровоснабжения средней мозговой артерии) и признаки атрофии головного мозга. Отношение шансов развития очагов ишемии у больных АГ в 8,4 раз выше, чем при нормальном АД (при 95% ДИ от 3,19 до 22,11, $p < 0,05$).
2. В связи с перечисленными особенностями механизма действия гипотензивных препаратов группы блокаторов рецепторов 1-го типа к ангиотензину II и доказанному в многочисленных исследованиях выраженному церебропротективному эффекту, применение этих препаратов оправдано у больных АГ на ранних стадиях болезни для профилактики ее тяжелых осложнений в виде дисциркуляторной энцефалопатии и ишемического инсульта.