

На правах рукописи

КОМЕЛЬСКИХ

Ксения Александровна

СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА У БОЛЬНЫХ
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ ПО ДАННЫМ МАГНИТНО-
РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ: ВЛИЯНИЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО
ЛЕЧЕНИЯ

14.00.05 – внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Екатеринбург – 2008

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Научный руководитель
доктор медицинских наук, профессор Смоленская Ольга Георгиевна

Официальные оппоненты:
доктор медицинских наук, профессор Шардин Станислав Андреевич,
доктор медицинских наук, профессор Карташов Виктор Максимович.

Ведущая организация
ГОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия
Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Защита состоится 9 апреля 2008 г. в 10.00 часов на заседании совета по защите кандидатских диссертаций Д 208.102.02, созданного при Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО УГМА Росздрава (620028, г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д. 17), а с авторефератом - на сайте академии www.usma.ru.

Автореферат разослан 4 марта 2008 г.

Ученый секретарь совета,

доктор медицинских наук, профессор

Гришина И.Ф.

ВВЕДЕНИЕ

АКТУАЛЬНОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Распространение артериальной гипертонии во всем цивилизованном мире и в нашей стране стимулирует постоянный интерес к этой проблеме.

Артериальная гипертония остается серьезной проблемой здравоохранения. В России распространенность артериальной гипертонии среди мужчин составляет 39,2%, среди женщин – 41,1%. Особенно тревожно то обстоятельство, что только 37,1% мужчин знает о наличии у них артериальной гипертонии, около 21,6% из них лечатся и только 5,7% лечатся эффективно. У женщин ситуация лучше: 58,9% знают о наличии у них артериальной гипертонии, 45,7% лечатся и эффективно лечатся только 17,5%.

В настоящее время существуют большие возможности коррекции артериального давления, синтезировано много различных лекарственных препаратов, но значительно более важным для снижения смертности и инвалидности больных АГ оказалось влияние на прогрессирование патологических изменений в органах-мишенях.

Кардиологами во всех странах предпринимаются меры по борьбе с гипертоническими изменениями сердца и этому вопросу посвящено большое количество исследований. Проблемы цереброваскулярной болезни изучены несколько хуже. Возможно, это связано с тем, что кардиальными осложнениями артериальной гипертонии занимаются кардиологи, а церебральными осложнениями АГ занимаются в большей степени неврологи. До сих пор нет единого мнения о степени коррекции артериального давления у больных артериальной гипертонией с цереброваскулярными осложнениями. По результатам многоцентровых исследований очевидным является факт лучшего эффекта жесткого контроля АД в плане предупреждения осложнений АГ и прогрессирования изменений со стороны сердечно-сосудистой системы. Вместе с тем резкое

снижение АД у гипертоников приводит к дезадаптации тонуса церебральных сосудов в связи с имеющимся у них нарушением ауторегуляции и возможности развития ишемических изменений в головном мозге.

Внедрение в клиническую практику методов нейровизуализации в последние годы дает возможность выявить на ранних стадиях артериальной гипертонии появление органических изменений головного мозга, которые постепенно приводят к снижению интеллекта, развитию клинических проявлений дисциркуляторной энцефалопатии и деменции. Возможность обоснованно и дифференцированно организовать первичную профилактику церебральных осложнений АГ является важной и недостаточно решенной проблемой современной медицины.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявление степени ишемических изменений головного мозга у больных с клинически неосложненным течением артериальной гипертонии и влияния различных групп гипотензивных препаратов на эти изменения.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Оценить количество и расположение лакунарных инфарктов (очагов ишемии) головного мозга у больных с клинически неосложненным течением артериальной гипертонии.

2. Установить связь развития лакунарных инфарктов головного мозга с бассейнами кровоснабжения церебральных артерий.

3. Определить наличие атрофии головного мозга у больных клинически неосложненной артериальной гипертонией.

4. Выявить связь изменений головного мозга с полом, степенью тяжести течения артериальной гипертонии и наличием гипертрофии стенки брахиоцефальных артерий (ИИМ).

5. Оценить влияние проводимого лечения на развитие очагов ишемии (ЛИ) головного мозга у больных артериальной гипертонией клинически неосложненного течения.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе впервые проведен тщательный анализ структурных изменений головного мозга больных артериальной гипертонией неосложненного течения по данным магнитно-резонансной томографии. Выявлены значительные изменения в головном мозге, в основном в виде формирования ишемических очагов, количество которых достоверно превышает количество изменений в контрольной группе.

Впервые проанализирована связь изменений головного мозга с полом больных, степенью тяжести артериальной гипертонии, степенью гипертрофии стенки брахиоцефальных артерий по индексу интима-медиа при клинически неосложненном течении артериальной гипертонии. Показана зависимость изменений головного мозга от предыдущего лечения артериальной гипертонии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и антагонистами кальциевых каналов длительного и короткого действия. Проведен анализ влияния лечения на образование и расположение очагов ишемии и развитие атрофии головного мозга.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РАБОТЫ

Результаты проведенного исследования позволяют рекомендовать магнитно-резонансную томографию как метод нейровизуализации изменений головного мозга для больных артериальной гипертонией клинически неосложненного течения. Уже на этой стадии болезни, до появления осложнений артериальной гипертонии (ТИА, ишемического инсульта, клинических проявлений хронической цереброваскулярной

болезни, дисциркуляторной энцефалопатии и деменции) возможно выявление ишемических очагов и атрофии головного мозга. Полученные данные дают возможность выделить группы риска развития более тяжелых осложнений АГ и правильно спланировать их первичную профилактику.

Различное влияние гипотензивных препаратов на формирование ишемических очагов головного мозга дает возможность подбора рациональной, дифференцированной терапии больных артериальной гипертонией с проявлениями цереброваскулярной болезни на ранних стадиях ее развития.

ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

1. У больных артериальной гипертонией с неосложненным течением в 75% случаев выявляются признаки атеросклеротической субкортикальной мультиинфарктной энцефалопатии на доклинической стадии. Количество очагов ишемии (лакунарных инфарктов) у больных артериальной гипертонией превышает в 5,24 раза аналогичный показатель контрольной группы.

2. Основная масса лакунарных инфарктов располагается в бассейне кровоснабжения средней мозговой артерии (81,45%). При увеличении индекса интима-медиа нарастает количество и распространенность очагов ишемии в субкортикальной и перивентрикулярной зонах полушарий мозга. Это подтверждает тесную связь цереброваскулярной болезни с артериальной гипертонией и атеросклерозом.

3. У мужчин более чем у женщин выражены признаки атрофии головного мозга при одинаковом количестве, объеме и расположении очагов ишемического поражения.

4. Признаки атрофии головного мозга, количество и объем очагов ишемического поражения нарастает по мере увеличения тяжести артериальной гипертонии. При 1 степени повышения АД отмечается

появление изменений, но картина достоверно не отличается от контрольной группы. При 2 и 3 степени повышения АД изменения резко выражены и достоверно превышают аналогичные показатели контрольной группы.

5. Способ лечения артериальной гипертонии оказывает влияние на развитие цереброваскулярной болезни: нерегулярное применение антагонистов кальция короткого действия приводит к увеличению количества ишемических очагов в головном мозге, которых в 14 раз больше по сравнению с контрольной группой, а объем пораженной ткани головного мозга в 1384 раз превышает контрольную группу. На фоне регулярного применения ингибиторов АПФ в виде монотерапии или в сочетании с антагонистами кальция длительного действия или мочегонными препаратами изменения в головном мозге развиваются достоверно меньше.

АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ

Основные материалы диссертации доложены на заседаниях Свердловского областного общества терапевтов (2006), на заседании кафедры внутренних болезней № 1 с курсом клинической фармакологии и эндокринологии ГОУ ВПО УГМА, на клинических конференциях ГКБ №40, ООО «ГБ № 41», на заседании проблемной комиссии по терапии ГОУ ВПО УГМА от 28.08.2007. По результатам исследования опубликованы четыре статьи в рецензируемых ВАК журналах.

СТРУКТУРА И ОБЪЕМ ДИССЕРТАЦИИ

Работа состоит из введения, 5 глав, выводов, практических рекомендаций, списка используемой литературы, который содержит 173 источника, в том числе 78 отечественных и 95 зарубежных авторов. Объем

диссертации составляет 128 страниц. Работа иллюстрирована 28 рисунками и 20 таблицами, содержит приложение.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ, МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено на базе ООО «Городская больница № 41» г. Екатеринбурга, которая является клинической базой кафедры внутренних болезней № 1 с курсом эндокринологии и клинической фармакологии (заведующий - проф. д. м. н. О. Г. Смоленская) ГОУ ВПО Уральской Государственной медицинской академии (ректор – проф. д. м. н. С. М. Кутепов).

В рамках исследования на условиях добровольного информированного согласия наблюдалось 90 пациентов. МРТ головного мозга проводилась для визуализации вещества головного мозга, уточнения наличия или отсутствия ишемических или геморрагических очагов, новообразований, внутричерепной гипертензии. Выполнено открытое ретроспективное одномоментное исследование.

Для достижения поставленных целей и задач работы были сформулированы критерии включения и исключения пациентов в исследование.

Критерии включения в исследование:

1. возраст от 40 до 70 лет,
2. больные с жалобами на головную боль, обусловленную повышением артериального давления,
3. пациенты с краниалгией на фоне остеохондроза шейного отдела позвоночника.

Критерии исключения из исследования:

1. возраст менее 40 лет или более 70 лет,

2. нарушения ритма сердца и проводимости,
3. ишемическая болезнь сердца,
4. симптоматическая артериальная гипертензия,
5. хроническая сердечная недостаточность более 2 функционального класса,
6. хроническая почечная и печеночная недостаточность более 1 степени,
7. больные с нарушением толерантности к глюкозе, сахарным диабетом 2 типа и его осложнениями (полинейропатия, нефропатия, другие микроангиопатии и макроангиопатии),
8. вес более 100 кг.

После проведения комплексного обследования все больные были разделены на две группы по следующим признакам.

1. Основная группа – наличие артериальной гипертензии (60 пациентов).

2. Контрольная группа – отсутствие клинических и функциональных признаков артериальной гипертензии (30 пациентов).

Диагноз гипертонической болезни устанавливали по уровню повышения артериального давления и поражения органов–мишеней в соответствии с классификацией ВОЗ и МОАГ 1999 и 2004 года.

В основной группе средний возраст больных составил $60,67 \pm 11,01$ лет. Было обследовано 33 мужчины (55%) и 27 женщин (45%). Более половины группы составляли пациенты с АГ 2 степени – 38 человек (63,33%). Средний уровень САД у этой части больных составил $147,24 \pm 18,15$ мм рт. ст., ДАД – $93,71 \pm 8,40$ мм рт. ст. У 13 исследуемых (21,67%) была АГ 1 степени, средний уровень САД у них составил $136,34 \pm 15,15$ мм рт. ст., ДАД – $85,71 \pm 6,42$ мм рт. ст.

Клиническая характеристика пациентов основной группы представлена в таблице 1.

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов основной группы (n=60)

КРИТЕРИЙ	КОЛИЧЕСТВО ПАЦИЕНТОВ
Средний возраст, лет	60,67±11,01
Мужской пол	33 (55%)
Женский пол	27 (45%)
Артериальная гипертензия	60 (100%)
САД, мм рт. ст.	147,32±15,75
ДАД, мм рт. ст.	92,62±8,94
Артериальная гипертензия 1 ст.	13 (21,67%)
Артериальная гипертензия 2 ст.	38 (63,33%)
Артериальная гипертензия 3 ст.	9 (15%)
Средняя длительность АГ, лет	12,88±10,19
Дислиппротеидемия	44 (73,33%)
Курение более 10 сигарет в день	49 (81,66%)
Избыточная масса тела (ИМТ более 25)	32 (53,33%)
Ожирение (ИМТ более 30)	8 (13,33%)
Прием гипотензивных препаратов	60 (100%)
Монотерапия иАПФ	23 (38,33%)
Монотерапия АК	12 (20%)
Комбинированная терапия иАПФ и АК	25 (41,67%)

9 больных (15%) имели АГ 3 степени, средний уровень САД 165,75±11,05 мм рт. ст., ДАД 102,04±5,25 мм рт. ст. Средняя продолжительность АГ составила 12,88±10,19 лет. Из факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у 44 больных (73,33%) была выявлена атерогенная дислиппротеидемия, 49 человек (81,66%)

выкуривали более 10 сигарет в день, избыточная масса тела установлена у 32 пациентов (53,33%), а ожирение (ИМТ более 30) – у 8 (13,33%).

Все больные АГ принимали от 1 до 3 гипотензивных препаратов. 48 человек (80%) использовали препараты из группы ингибиторов АПФ, причем 23 пациента (38,33%) лечились иАПФ в виде монотерапии, остальные - в комбинации с антагонистами кальциевых каналов длительного действия (18 человек) и/или мочегонными препаратами (7 человек). 12 больных использовали для лечения артериальной гипертензии монотерапию антагонистом кальциевых каналов короткого действия ситуационно, только для купирования гипертонических кризов.

В контрольную группу было включено 30 пациентов без клинических проявлений артериальной гипертензии. После проведения дополнительных исследований (рентгенография или МРТ) у этих больных был выявлен остеохондроз шейного отдела позвоночника, что, вероятно, и обуславливало развитие головной боли.

При сравнительном анализе основных показателей клинической характеристики больных основной и контрольной группы было установлено, что по показателям среднего возраста, половому составу, курению, ДЛП, избыточному весу и ожирению сравниваемые группы достоверно не отличались.

Достоверные отличия касались лишь количества больных, страдающих артериальной гипертензией, уровня систолического и диастолического артериального давления и приема гипотензивных препаратов, то есть тех критериев, по которым были выделены анализируемые группы.

МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ

В ходе исследования все больные были обследованы по установленному протоколу, который включал в себя:

1. Клиническое обследование.
2. Клинические и биохимические анализы: ОАК, ОАМ, общий билирубин, АСТ, АЛТ, гликемия натощак, тест толерантности к глюкозе, липидный спектр, общий белок, креатинин, калий, натрий.
3. Функциональные методы обследования: электрокардиография, велоэргометрическое тестирование (ВЭМ), эхокардиография, ультразвуковое исследование сосудов брахиоцефальной зоны.
4. Методы лучевой диагностики и нейровизуализации:

а) рентгенография, рентгеновская компьютерная или магнитно-резонансная томография позвоночника – для больных контрольной группы;

б) магнитно-резонансная томография головного мозга.

Ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий на экстракраниальном уровне проводилось на системе ультразвукового сканирования «SONOLINE G 60 S» в положении пациента лежа на спине, в трех плоскостях для уменьшения риска диагностической ошибки.

При исследовании оценивались следующие параметры:

- ход артерий (в норме сонные и позвоночные артерии имеют прямолинейных ход);
- угол расхождения общих сонных артерий в области бифуркации (в норме он составляет около 30-40 градусов);
- эхогенность просвета сосуда (неизмененные просветы сосудов имеют эхонегативную структуру);
- комплекс интима-медиа по структуре, эхогенности и толщине (комплекс интима-медиа в норме однородной эхоструктуры и эхогенности, состоит из двух четко дифференцируемых слоев – эхопозитивной интимы, ее эхогенность сопоставима с окружающими тканями, и эхонегативной меди, ее эхогенность сопоставима с просветом сосуда, поверхность сосуда ровная).

Комплекс интима-медиа оценивался в области максимального визуального утолщения. При отсутствии видимых препятствий кровотоку и атипичной сосудистой геометрии измерение скоростных параметров кровотока осуществлялось в средней трети визуализируемого сосудистого фрагмента. В случае наличия патологии, оценка параметров кровотока проводилась во всей области патологического процесса (бляшка, тромб, деформация). Оценка количественных показателей кровотока осуществлялась при наличии информации о величине системного артериального давления на момент обследования, и о его условной рабочей (оптимальной) величине.

Методика проведения пациентам магнитно-резонансного исследования.

Магнитно-резонансная томография головного мозга проводилась на магнитно-резонансном томографе SHIMADZU «EPIOS 5», с напряженностью магнитного поля 0,5 Тесла, 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.

Все поперечные МР-томограммы проводились в плоскости, параллельной плоскости большого затылочного отверстия.

На МР-томограммах оценивались структурные изменения мозговой ткани и размеры головного мозга и ликворосодержащих пространств.

Количество очагов определялось путем подсчета их на каждом срезе и последующим суммированием количества очагов на каждом из срезов, при попадании очага в два среза, он каждый раз считался за отдельный очаг. При размере очага более 10 мм он считался за два, более 20 мм – за три.

Объемы очагов подсчитывались путем ручного обведения их контуров на каждом срезе с последующим автоматическим вычислением объема всех очагов на всех исследованных срезах при помощи программного

обеспечения. Объемы желудочков и субарахноидальных пространств рассчитывались путем полуавтоматической сегментации на поперечных T2W участков, с последующей автоматической суммацией при помощи программного обеспечения. Объем мозгового черепа вычислялся путем ручного обведения его контуров на каждом из срезов, начиная с уровня большого затылочного отверстия и заканчивая верхним срезом, касательным своду черепа и последующей автоматической суммацией.

Индекс церебральной атрофии рассчитывался как отношение объема интракраниальной цереброспинальной жидкости к объему черепа.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием табличный процессор Microsoft Excel 2000 и статистическая программа SPSS 2002. Результаты были представлены в виде среднеарифметического значения \pm стандартное отклонение ($M \pm \sigma$), а также в процентах.

Для количественных признаков была проверена нормальность распределения признака (соответствие Гауссовому распределению) по методу Шапиро-Уилка. Для большинства показателей использовался непараметрический критерий Спирмена, непараметрический дисперсионный анализ по Крускалу-Уоллису, ранговый коэффициент корреляции Спирмена, множественный регрессионный анализ. Все выявленные различия и связи считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$. Отношение шансов рассчитывалось с помощью программы «EpiCalc». Различия считались значимыми, если доверительный интервал не включал значение 1,0.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Одним из основных клинически значимых проявлений хронической патологии головного мозга при артериальной гипертензии является развитие дисциркуляторной энцефалопатии. Дисциркуляторная энцефалопатия – синдром прогрессирующего многоочагового или

диффузного поражения головного мозга, проявляющийся клиническими, неврологическими, нейропсихологическими, психическими нарушениями, обусловленный хронической сосудистой мозговой недостаточностью и/или повторными эпизодами острых нарушений мозгового кровообращения (дисгемия, транзиторная ишемическая атака, инсульт) (Шмидт Е.В., 1971).

Интенсивное развитие методов нейровизуализации (КТ и МРТ) в последние десятилетия дает возможность выявлять различные изменения головного мозга на ранних доклинических стадиях, что имеет большое значение для проведения адекватной дифференцированной первичной профилактики развития и прогрессирования цереброваскулярной болезни и таких неприятных ее проявлений как когнитивный дефицит, деменция и ишемический инсульт.

Для уточнения наличия степени и выраженности основных проявлений патологических изменений головного мозга при не осложненном течении артериальной гипертонии было обследовано 60 больных АГ 1–3 степени тяжести без анамнестических указаний на какие-либо проявления осложнений АГ со стороны нервной и сердечно-сосудистой системы и 30 больных остеохондрозом позвоночника.

При анализе результатов МРТ головного мозга больных артериальной гипертонией было подсчитано количество, объем, расположение лакунарных инфарктов по зонам и бассейнам кровоснабжения головного мозга, размеры и объемы основных структур головного мозга, наличие атрофии мозга по отношению этих структур к объему черепа.

Среднее количество лакунарных инфарктов головного мозга у больных артериальной гипертонией ($9,33 \pm 14,88$) достоверно и значительно превышало аналогичный показатель в контрольной группе ($1,76 \pm 2,87$), $p < 0,001$ (Рис 1). У 14 больных АГ (23,33%) не было выявлено лакунарных инфарктов. Основное количество лакунарных инфарктов располагалось

субкортикально ($4,51 \pm 8,21$) и перивентрикулярно ($2,03 \pm 4,61$) в полушариях мозга. Объем ишемически измененной ткани головного мозга у больных АГ был достоверно выше ($13,65 \pm 20,2 \text{ см}^3$) по сравнению с контрольной группой ($0,038 \pm 0,082 \text{ см}^3$), $p < 0,05$. Отношение объема лакунарных инфарктов к объему мозга при АГ составляет $0,012 \pm 0,035$, что в 60 раз превышает аналогичный показатель контрольной группы ($0,0002 \pm 0,0005$), $p < 0,05$.

Наибольшее количество ишемических инфарктов у больных АГ располагалось в зоне кровоснабжений СМА ($7,51 \pm 12,50$), что достоверно больше, чем у больных контрольной группы ($1,76 \pm 2,87$), $p < 0,001$.

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 контрольной группе ($190,42 \pm 68,97 \text{ см}^3$), $p < 0,01$.

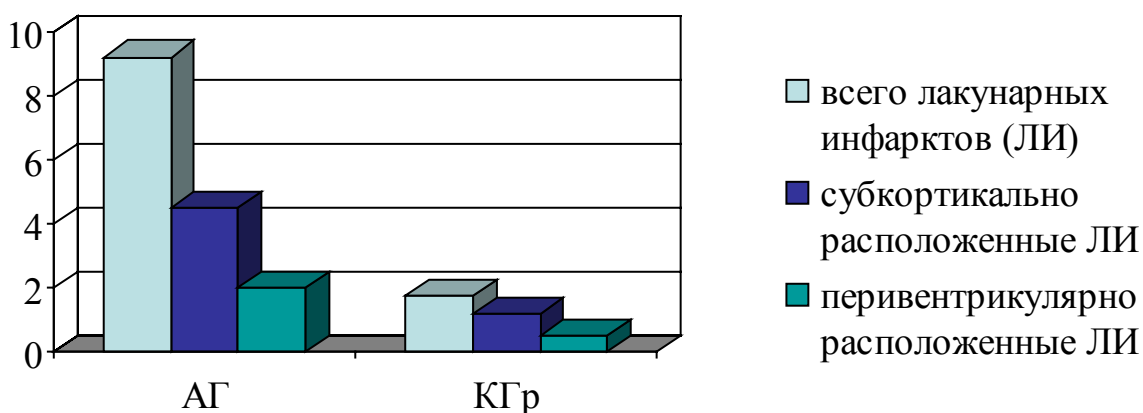


Рис 1. Количество лакунарных инфарктов в головном мозге больных артериальной гипертонией и контрольной группы.

Для нивелирования индивидуальных особенностей более достоверными являются относительные величины объема ликворосодержащих пространств к объему черепа. Отношение объема мозга к объему черепа достоверно преобладает у нормотоников ($0,89 \pm 0,03$) по отношению к гипертоникам ($0,83 \pm 0,05$), $p < 0,01$. А отношение объема ликворосодержащих пространств к объему черепа, наоборот, преобладает

у больных АГ ($0,173 \pm 0,03$) по сравнению с контрольной группой ($0,111 \pm 0,03$), $p < 0,001$, что свидетельствует о наличии признаков атрофии коры головного мозга (рис 2).

Таким образом, согласно классификации Кадыкова А.С. и Шахпаронова Н.В. (2002), у больных АГ неосложненного течения были выявлены признаки субкортикальной мультиинфарктной артериосклеротической энцефалопатии в 76,76% случаев (у 46 больных из 60 обследованных). Эти данные позволяют утверждать, что раннее обследование головного мозга больных АГ дает возможность выявить значительное количество ишемических изменений в головном мозге гипертоников.

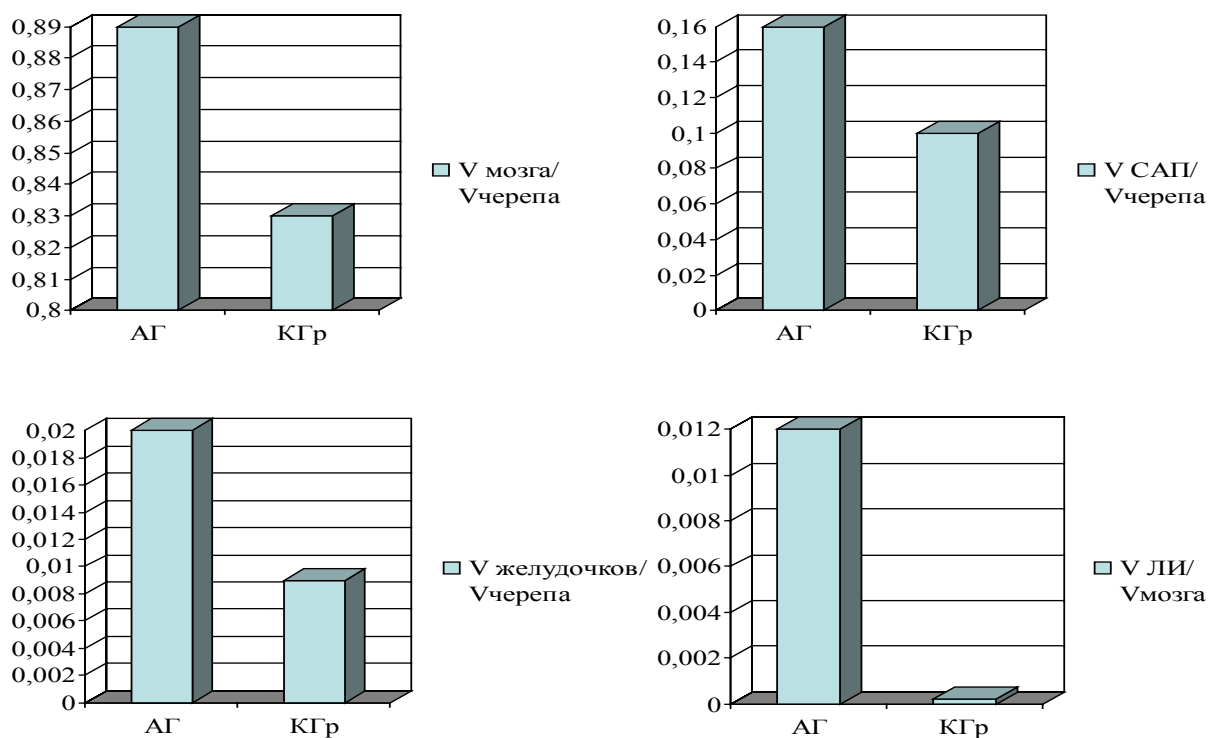


Рис. 2. Соотношение объемов мозга, ликворосодержащих пространств и черепа.

Изменения эти не могут трактоваться как случайные, в связи с тем, что по месту локализации очагов и по бассейну кровоснабжения СМА наши данные совпадают с литературными данными (Суслина З.А. и соавт,

2006), полученными у больных, перенесших ишемический инсульт. Следовательно, ишемические изменения головного мозга развиваются у больных артериальной гипертонией задолго до появления клиники неврологического дефицита и обуславливают начало развития энцефалопатии. Вполне естественно, что прогрессирование подобных изменений постепенно приводит к появлению когнитивных расстройств, а в более поздних стадиях – к развитию сосудистой деменции.

Другим морфологическим субстратом когнитивных расстройств при АГ могут быть диффузное поражение белого вещества, кортикальная атрофия и мозговая гипоперфузия вследствие структурных изменений мелких интрацеребральных артериол. Таким образом, развитие атрофии головного мозга является другим патологическим процессом при нарушении нормального кровоснабжения головного мозга в связи с повышением системного артериального давления и нарушением ауторегуляции тонуса церебральных сосудов. Интегральным показателем атрофии вещества мозга больных АГ мы посчитали отношение объема мозга к объему ликворосодержащих пространств. У больных АГ этот показатель составил $5,45 \pm 3,23$, а в контрольной группе – $8,76 \pm 2,17$, $p < 0,001$.

При анализе полученных данных никаких существенных различий в количестве, расположении и объеме измененной ткани головного мозга в зависимости от пола больных не было установлено. Единственное отличие составила степень атрофии головного мозга. У мужчин все относительные объемные показатели атрофии головного мозга были более выражены, чем у женщин и интегральный показатель отношения объема мозга к объему ликворосодержащих пространств составил у женщин $6,37 \pm 2,38$, а у мужчин – $4,69 \pm 1,64$, $p < 0,01$.

Патологические изменения в головном мозге были различными у больных в зависимости от степени тяжести АГ. Увеличение толщины

комплекса интима-медиа сосудов брахиоцефальной зоны сочетается с нарастанием количества лакунарных инфарктов, увеличением объема поврежденной ткани головного мозга и прогрессированием атрофии головного мозга, различия между 1 и 4 квартилями распределения по ИИМ достоверны по всем основным показателям.

Большой интерес представляет влияние различных лекарственных препаратов на патологические процессы, развивающиеся в головном мозге больных АГ, и торможение их на ранних стадиях развития.

С этой целью выполнен ретроспективный анализ зависимости выявления различных патологических изменений головного мозга от метода лечения артериальной гипертонии, проводимого в течение 3-х лет до исследования. В результате проведенного анализа было установлено, что количество лакунарных инфарктов ($24,58 \pm 22,66$) головного мозга у больных, получавших в качестве лечения АГ ситуационно антагонисты кальциевых каналов короткого действия, достоверно в 4,4 раза превышало этот показатель в группе больных, регулярно принимавших иАПФ ($5,61 \pm 8,75$), $p < 0,01$, и комбинированную терапию иАПФ с антагонистами кальциевых каналов длительного действия ($5,44 \pm 9,67$), $p < 0,01$ (Рис 3). Расположение ишемических очагов в зонах головного мозга было различно. У больных, нерегулярно принимавших АК короткого действия, было установлено значительное превышение количества очагов в полушариях мозга. В двух других группах количество лакунарных инфарктов и зон поражения было меньше. Аналогичные различия касались и объема ишемически поврежденной ткани головного мозга.

У больных, принимавших АК короткого действия объем лакунарных инфарктов составил $52,58 \pm 7,82 \text{ см}^3$, что достоверно выше, чем в группе лечения иАПФ ($3,42 \pm 5,70 \text{ см}^3$), $p < 0,01$, и в группе комбинированной терапии ($3,95 \pm 9,92 \text{ см}^3$), $p < 0,01$. Количество лакунарных инфарктов на

фоне приема АК в среднем в 4 раза превышало показатели в других группах лечения.

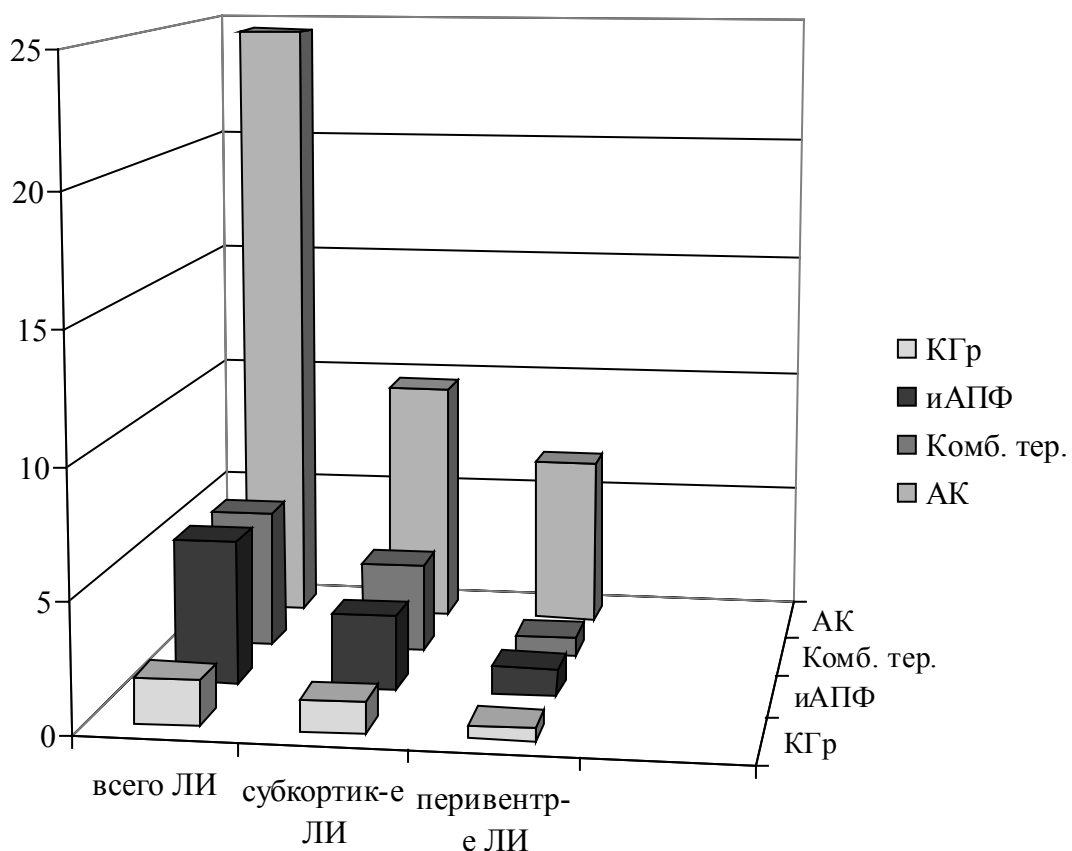


Рис. 3. Количество лакунарных инфарктов в головном мозге больных в зависимости от лечения артериальной гипертензии.

Вероятно, у пациентов, нерегулярно принимавших гипотензивные препараты, АГ имела более лабильный характер, что сопряжено с повышенной вариабельностью АД, которая является самостоятельным патогенетическим фактором гипертонической перестройки сердечно-сосудистой системы. Кроме того, прием гипотензивных препаратов короткого действия сам индуцирует избыточные колебания АД в течение суток, то есть обуславливает медикаментозно зависимое повышение вариабельности АД. Использование пациентом для лечения АГ только короткодействующих гипотензивных препаратов может выступать в качестве дополнительного фактора, неблагоприятно влияющего на

состояние цереброваскулярного резерва, и усугублять развитие очаговой мозговой ишемии.

В среднем по всей группе больных артериальной гипертонией шанс развития лакунарных инфарктов был в 8,4 раза выше (95% ДИ 3,19-22,11), чем в контрольной группе, $p < 0,01$. Меньше всего отличаются от контрольной группы показатели больных, получающих комбинированную терапию иАПФ и АК длительного действия, шанс развития лакунарных инфарктов в этой группе больных в 4,19 (95% ДИ 1,34-12,84) раза превышает шанс нормотоников, $p < 0,05$. У больных ситуационно лечившихся АК короткого действия шанс развития лакунарных инфарктов превышает контрольную группу в 25,67 раза (95% ДИ 2,87-229,57), $p < 0,01$ (Рис 4).

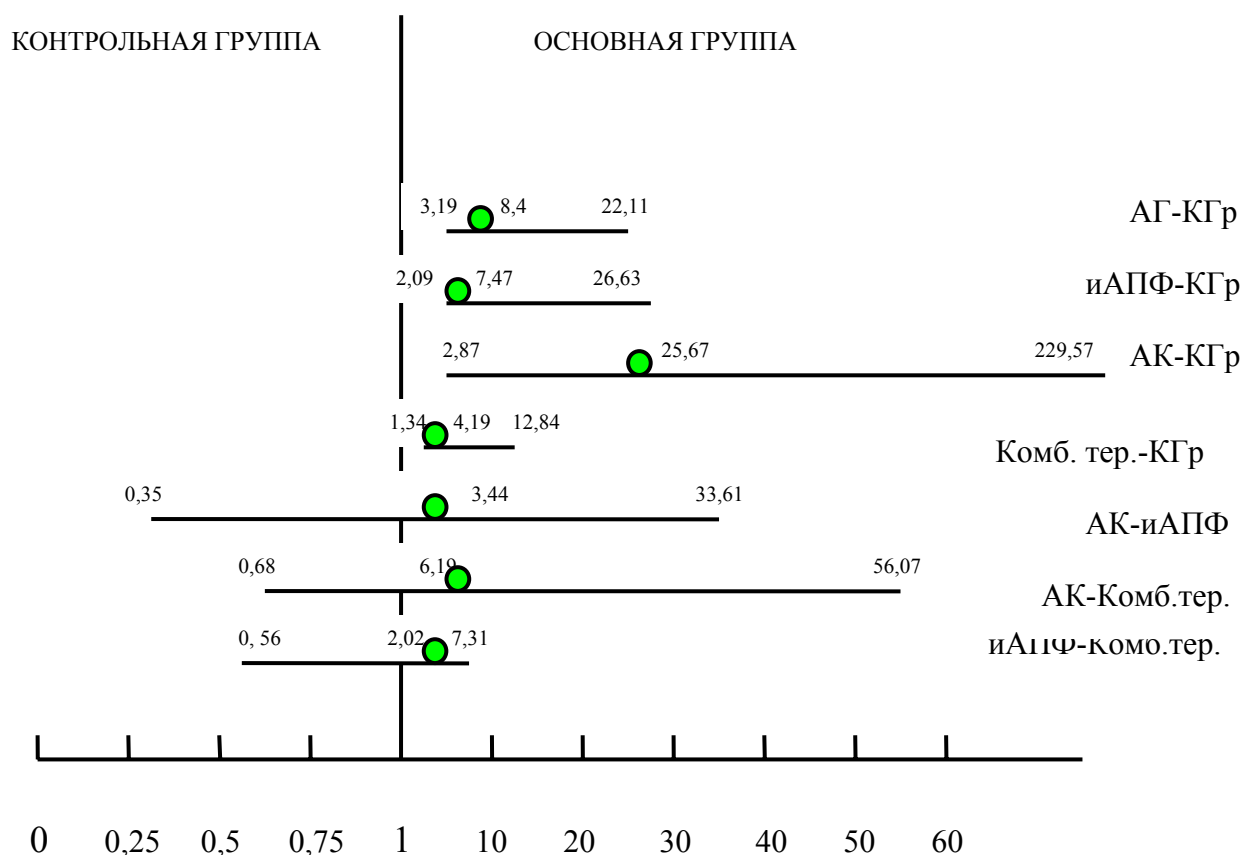


Рис. 4. ОШ развития лакунарных инфарктов при АГ и в КГр, зависимость от лечения.

При сравнении групп различного лечения шанс развития лакунарных инфарктов при комбинированной терапии в 2,02 раза меньше (95% ДИ 0,56-7,31), чем при монотерапии иАПФ и в 6,19 раза меньше (95% ДИ 0,68-56,07), чем при лечении АК.

При анализе объемных показателей и степени выраженности атрофии коры головного мозга не было установлено никаких различий в отношении используемых лекарственных препаратов.

Раннее, на доклинической стадии, выявление больных высокого риска развития когнитивных расстройств и снижения церебрального резерва, и назначение регулярного, дифференцированного лечения может обеспечить своевременную профилактику этого серьезного осложнения артериальной гипертонии.

ВЫВОДЫ

1. Артериосклеротическая субкортикальная мультиинфарктная энцефалопатия в виде лакунарных инфарктов и атрофии головного мозга выявляется у 77% больных с клинически неосложненным течением артериальной гипертонии.

2. Количество очагов ишемии у больных артериальной гипертонией клинически неосложненного течения в 5,24 раза больше, чем в контрольной группе. Отношение шансов развития очагов ишемии при артериальной гипертонии и в контрольной группе 8,4 (95% ДИ 3,19-22,11). Основная масса ишемических очагов располагается в бассейне кровоснабжения средней мозговой артерии.

3. Признаки атрофии головного мозга сильнее выражены у мужчин, чем у женщин при одинаковом количестве, объеме и распространении ишемических очагов. Признаки артериосклеротической субкортикальной мультиинфарктной энцефалопатии нарастают по мере увеличения степени

повышения артериального давления и увеличения индекса интима-медиа стенок артерий брахиоцефальной зоны.

4. Нерегулярное лечение антагонистами кальция короткого действия приводит к развитию выраженной энцефалопатии. Отношение шансов развития очагов ишемии по сравнению с контрольной группой 25,67 (95% ДИ 2,87-229,59).

5. Применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в виде монотерапии или в комбинации с антагонистами кальция длительного действия замедляет прогрессирование энцефалопатии. Отношение шансов развития очагов ишемии при лечении иАПФ по сравнению с контрольной группой составляет 7,47 (95% ДИ 2,09-26,63), ОШ развития очагов ишемии при применении комбинированной гипотензивной терапии по сравнению с контрольной группой – 4,19 (95% ДИ 1,34-12,89).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- Всем больным артериальной гипертонией, несмотря на наличие или отсутствие клинических признаков цереброваскулярных осложнений, следует рекомендовать выполнение магнитно-резонансной томографии головного мозга для выявления артериосклеротической субкортикальной мультиинфарктной энцефалопатии.
- Выявление очагов энцефалопатии на доклинической стадии требует дифференцированного подхода к профилактике и лечению данной категории больных.
- Особую группу риска составляют больные – мужчины с 1-3 степенью повышения артериального давления и увеличением индекса интима-медиа. Этим больным необходимо как можно раньше начинать проведение первичной профилактики церебральных осложнений артериальной гипертонии.

- Больным артериальной гипертонией с нарушением процессов ауторегуляции сосудистого тонуса артерий головного мозга резкое снижение артериального давления с помощью применения антагонистов кальциевых каналов короткого действия может приводить к прогрессированию артериосклеротической субкортикальной мультиинфарктной энцефалопатии.
- Комбинированная терапия ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и антагонистами кальциевых каналов длительного действия является рациональным методом лечения больных артериальной гипертонией в плане предупреждения прогрессирования сосудистой энцефалопатии (развития очагов ишемии и атрофии головного мозга).

ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработанные методы оценки результатов МРТ головного мозга у больных АГ внедрены в работу ООО «ГБ № 41», ГКБ № 40, ОКБ № 1, Областного Онкологического Центра, МСЧ ФСБ по Свердловской области.

Результаты исследования используются в лекционном материале и при проведении практических занятий со студентами 4, 5, 6 курсов лечебно-профилактического факультета ГОУ ВПО УГМА, при подготовке интернов и клинических ординаторов, при проведении образовательных семинаров с кардиологами, терапевтами и невропатологами.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. Атеросклеротическое поражение коронарных артерий при патологии углеводного обмена [Текст] / В.Л. Макарова, К.А. Комельских, О.Г. Смоленская // Уральский медицинский журнал. – 2007. - № 7. – С. 46-51.

2. Первичная профилактика ХСН у больных АГ при лечении иАПФ [Текст] / В.Н. Силакова, К.А. Комельских, О.Г. Смоленская // Хроническая сердечная недостаточность. – 2007. - № 6. – С. 26-32.

3. Влияние гипотензивной терапии на развитие гипертонической энцефалопатии по данным МРТ [Текст] / К.А. Комельских, О.Г. Смоленская, С.А. Суслов // Фармация и общественное здоровье. Конференция с международным участием. – Екатеринбург, 2008. – С. 81.

4. Развитие энцефалопатии у больных АГ: влияние гипотензивной терапии [Текст] / К.А. Комельских, В.Н. Силакова, О.Г. Смоленская // Современные возможности лечения заболеваний сердца и сосудов. Уральская региональная научно-практическая конференция. – Екатеринбург, 2007. – С. 69.

5. Артериальная гипертония и цереброваскулярная болезнь [Текст] / К.А. Комельских, О.Г. Смоленская, С.А. Суслов // Современные возможности лечения заболеваний сердца и сосудов. Уральская региональная научно-практическая конференция. – Екатеринбург, 2007. – С. 68.

6. Вклад артериальной гипертонии в развитие цереброваскулярной болезни [Текст] / К.А. Комельских, О.Г. Смоленская, С.А. Суслов // Сборник научных трудов сотрудников МУ ГКБ №40. – Екатеринбург, 2008. – С. 27-28.

7. Влияние гипотензивной терапии на развитие энцефалопатии у больных АГ [Текст] / К.А. Комельских, С.А. Суслов, О.Г. Смоленская // Сборник научных трудов сотрудников МУ ГКБ №40. – Екатеринбург, 2008. – С.29-30.

8. Особенности кардиопротективного действия ингибиторов АПФ у больных АГ [Текст] / В.Н. Силакова, К.А. Комельских, В.К. Салеева // Сборник научных трудов сотрудников МУ ГКБ №40. – Екатеринбург, 2008. – С.20-26.