

Парфенов В. А.¹, Остроумова Т. М.¹, Перепелова Е. М.¹,
Перепелов В. А.¹, Кочетков А. И.², Остроумова О. Д.^{1,2}

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

² ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России, Москва

ПЕРФУЗИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА, КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ И СОСУДИСТЫЙ ВОЗРАСТ У ПАЦИЕНТОВ СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сосудистый возраст, головной мозг, поражение органов-мишеней, когнитивные нарушения, магнитно-резонансная томография, поражение белого вещества головного мозга, спинная маркировка артериальной крови, церебральный кровоток.

Ссылка для цитирования: Парфенов В. А., Остроумова Т. М., Перепелова Е. М., Перепелов В. А., Кочетков А. И., Остроумова О. Д. Перфузия головного мозга, когнитивные функции и сосудистый возраст у пациентов среднего возраста с эссенциальной артериальной гипертензией. Кардиология. 2018;58(5):23–31.

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценка когнитивных функций, перфузии головного мозга методом ASL и их возможной взаимосвязи с сосудистым возрастом у ранее не леченных пациентов среднего возраста с артериальной гипертензией (АГ) 1–2-й степени. **Материалы и методы.** Обследованы 73 человека в возрасте 40–59 лет (33 больных с эссенциальной АГ и 40 здоровых лиц – группа сравнения). Оценку когнитивных функций проводили с помощью Монреальской шкалы (MoCa), теста 10 слов (непосредственное и отсроченное воспроизведение), теста вербальных ассоциаций (литеральные и категориальные ассоциации), теста связи цифр (Trail making test, part A – TMT, часть А), теста связи цифр и букв (TMT, часть В), теста Струпа. Магнитно-резонансная томография головного мозга выполнена в режимах T1 MPRAGE, T2 TSE, T2 FLAIR, DTI, ASL. Сосудистый возраст рассчитывали согласно модифицированной шкале SCORE и по результатам Фрамингемского исследования. **Результаты.** У больных с АГ получены достоверно более низкие средние оценки по сравнению с контролем по тестам вербальных ассоциаций (литеральные ассоциации, $13,4 \pm 3,2$ и $10,7 \pm 3,4$ балла; $p=0,001$) и MoCa ($28,1 \pm 1,7$ и $29,2 \pm 1,4$ балла; $p=0,002$). Гиперинтенсивные изменения белого вещества головного мозга выявлены у 7,5% здоровых лиц и у 51,5% больных АГ ($p=0,0002$). Церебральный кровоток (CBF) в кортикальной пластинке передних лобных отделов головного мозга у больных с АГ был достоверно ($p<0,001$) ниже, чем у здоровых лиц – справа ($39,1 \pm 5,6$ и $45,8 \pm 3,2$ мл/100 г/мин соответственно) и слева ($39,2 \pm 6,2$ и $45,2 \pm 3,6$ мл/100 г/мин соответственно). CBF был достоверно ниже, чем у здоровых лиц, у больных АГ без изменений белого вещества (справа $39,5 \pm 5,1$ мл/100 г/мин, $p=0,0002$; слева $38,9 \pm 4,3$ мл/100 г/мин, $p=0,00002$). Сосудистый возраст ($57,7 \pm 7,4$ и $64,6 \pm 11,0$ года соответственно, по шкале SCORE и по Фрамингемскому исследованию) у больных с АГ был достоверно ($p<0,001$) больше паспортного ($50,2 \pm 6,2$ года) и также достоверно ($p<0,001$) превышал соответствующие значения в контрольной группе. Корреляционный анализ выявил достоверные обратные взаимосвязи сосудистого возраста с результатами тестов MoCa, вербальных ассоциаций, CBF. **Заключение.** У ранее не леченных пациентов среднего возраста с неосложненной АГ 1–2-й степени имеются нарушения когнитивных функций (снижение беглости речи, более низкая средняя оценка по MoCa), снижение перфузии головного мозга, даже в отсутствие очагов гиперинтенсивности в белом веществе, что коррелирует с сосудистым возрастом, особенно рассчитанным по результатам Фрамингемского исследования. Сосудистое старение играет роль в развитии поражения головного мозга как органа-мишени АГ у больных среднего возраста уже на ранних стадиях заболевания.

Parfenov V. A.¹, Ostroumova T. M.¹, Perepelova E. M.¹,
Perepelov V. A.¹, Kochetkov A. I.², Ostroumova O. D.^{1,2}

¹ Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

² A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry Moscow, Russia

BRAIN PERFUSION, COGNITIVE FUNCTIONS, AND VASCULAR AGE IN MIDDLE AGED PATIENTS WITH ESSENTIAL ARTERIAL HYPERTENSION

Keywords: arterial hypertension; middle age; vascular age; brain; target-organ damage; cognitive impairment; magnetic resonance imaging (MRI); white matter lesions; arterial spin labeling; cerebral blood flow.

For citation: Parfenov V.A., Ostroumova T.M., Perepelova E.M., Perepelov V.A., Kochetkov A.I., Ostroumova O.D. Brain Perfusion, Cognitive Functions, and Vascular Age in Middle Aged Patients With Essential Arterial Hypertension. Kardiologiia. 2018;58(5):23–31.

SUMMARY

Objective. This study aimed to assess the cognitive functions and cerebral blood flow measured with arterial spin labeling (ASL) and their possible correlations with vascular age in untreated middle-aged patients with grade 1–2 essential arterial hypertension (EAH). **Methods.** We examined 73 subjects aged 40–59 years (33 with EAH and 40 healthy volunteers [controls]). Neuropsychological assessment included Montreal Cognitive Assessment (MoCA), Trail Making test (part A and part B), Stroop Color and Word Test, verbal fluency test (phonemic verbal fluency and semantic verbal fluency), 10-item word list learning task. All subjects underwent brain MRI. MRI protocol included ASL. Vascular age was calculated by two techniques – using Framingham Heart Study risk tables and SCORE project scales. **Results.** Patients with EAH had lower performance on phonemic verbal fluency test and lower mean MoCA score (29.2 ± 1.4 vs. 28.1 ± 1.7 points) compared to controls (13.4 ± 3.2 , $p=0.002$; 29.2 ± 1.4 , $p=0.001$, respectively). White matter hyperintensities (WMH) were present in 7.5% controls and in 51.5% EAH patients ($p=0.0002$). Cerebral blood flow (CBF) in EAH patients was lower in both right (39.1 ± 5.6 vs. 45.8 ± 3.2 ml/100 g/min) and left frontal lobes of the brain (39.2 ± 6.2 и 45.2 ± 3.6 ml/100 g/min, respectively) compared to controls ($p<0.001$). EAH patients without WMH had lower CBF compared to controls (right frontal lobe: 39.5 ± 5.1 ml/100 g/min, $p=0.0002$; left frontal lobe: 38.9 ± 4.3 ml/100 g/min, $p=0.00002$). In EAH patients vascular age (57.7 ± 7.4 and 64.6 ± 11.0 years as measured by SCORE project scales and Framingham Heart Study risk tables, respectively) was significantly ($p<0.001$) greater than chronological one (50.2 ± 6.2 years) and was significantly ($p<0.001$) higher than the corresponding values in the control group. Correlation analysis revealed negative significant associations between vascular age and MoCA score, phonemic verbal fluency test score and CBF. **Conclusions.** Treatment-naïve middle-aged patients with uncomplicated grade 1–2 EAH compared to normotensive controls have lower mean scores in phonemic fluency test and MoCA, lower CBF, even in the absence of WMH, which correlates with vascular age, particularly with the value calculated by Framingham Heart Study risk tables. Early vascular ageing is important factor of brain impairment in hypertension in middle-aged patients even at early stages of EAH.

В 2009 г. P. Nilsson предложил понятие «раннего сосудистого старения», являющееся новой патофизиологической моделью изучения изменений сосудистой стенки и эластических свойств миокарда у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Показано, что чем более выражены возрастные изменения в сосудистом русле, тем быстрее развиваются артериальная гипертензия (АГ) и атеросклероз, которые в свою очередь ускоряют возрастные изменения и вызывают преждевременное старение сосудов [1]. Общепринятой трактовки термина «сосудистый возраст» в настоящее время нет [2, 3]. Наиболее рациональным определением понятия «сосудистый возраст» считают возраст условного практически здорового пациента (некурящего, с целевыми уровнями модифицируемых факторов риска – уровня систолического артериального давления – САД, общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой плотности – ХС ЛВП, глюкозы в крови), у которого риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) зависит только от немодифицируемых факторов – возраста и пола [4, 5].

Определение сосудистого возраста считают перспективным методом для более точной оценки выраженности поражения органов-мишеней (ПОМ) и риска развития ССО при АГ [2, 3, 6]. Исходя из самой концепции расчета сосудистого возраста по данным Фрамингемского исследования [5] и по модифицированной шкале SCORE [4], которая заключается в учете довольно широкого спектра имеющихся у пациента модифицируемых и немодифицируемых факторов риска (ФР), можно предположить, что этот параметр должен сильнее коррелировать с изменениями в органах-мишенях, а главное, с риском развития ССО,

поскольку более старший сосудистый возраст будет означать «большую нагрузку ФР». Эта гипотеза подтверждается данными литературы. Имеются данные о том, что сосудистый возраст в большей степени, чем паспортный, коррелировал с поражением сердца (с массой миокарда левого желудочка) и сосудов (толщина интимы-медии сонных артерий, лодыжечно-плечевой индекс) как органов-мишеней АГ [7].

Проявлениями поражения головного мозга как органа-мишени АГ считают наличие когнитивных нарушений и очагов повышенной интенсивности в белом веществе и/или «немых» инфарктов, большинство из которых имеют небольшие размеры и располагаются в глубинных отделах мозга (лакунарные инфаркты); их выявляют при магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга [8]. В настоящее время не прекращаются поиски новых маркеров, прежде всего более раннего поражения головного мозга как органа-мишени АГ, т. е. у больных, не имеющих поражения белого вещества головного мозга на стандартных режимах МРТ. Особый интерес в этом плане представляют результаты, полученные с помощью нового неинвазивного метода – спиновой маркировки артериальной крови (arterial spin labeling, ASL), позволяющего оценить перфузию при различных заболеваниях центральной нервной системы [9]. С этой целью используют несколько показателей: объем мозгового кровотока (CBV – cerebral blood volume), церебральный кровоток (CBF – cerebral blood flow) и среднее время циркуляции (МТГ – mean transit time). CBV, CBF, МТГ используют для оценки кровоснабжения мозга, в первую очередь, при контрастной перфузии при компьютерной томографии. Последовательность ASL позволяет оценить CBF [9].

Целью настоящего исследования была оценка когнитивных функций, перфузии головного мозга методом ASL и их возможной взаимосвязи с сосудистым возрастом у ранее не леченных пациентов среднего возраста с АГ 1–2-й степени.

Материал и методы

Протокол исследования был утвержден локальным комитетом по этике Первого Московского государственного медицинского университета (МГМУ) им. И. М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет). Информированное согласие получено от каждого участника исследования.

В исследование последовательно включены 33 больных с АГ в возрасте от 40 до 59 лет, соответствующие критериям включения/отказа от включения (13 мужчин, средний возраст $50,2 \pm 6,2$ года), и 40 практически здоровых людей (15 мужчин, средний возраст $49,1 \pm 4,4$ года) с нормальным уровнем АД (контрольная группа). Критерии включения в группу пациентов с АГ: офисное САД 140–179 мм рт. ст. и/или диастолическое АД (ДАД) 90–109 мм рт. ст.; наличие поражения хотя бы одного из органов-мишеней (сердце, сосуды, почки); отсутствие медикаментозной антигипертензивной терапии или нерегулярный прием антигипертензивных препаратов минимум за 12 нед до включения в исследование. Критерии включения в контрольную группу: практически здоровые мужчины и женщины в возрасте от 40 до 59 лет; отсутствие АГ.

Критерии отказа от включения в исследование: ожирение III степени; возраст до 40 лет или 60 лет и старше; беременность, лактация; уровень офисного АД $>180/110$ мм рт. ст.; клинически значимое заболевание сердца (в том числе перенесенный инфаркт миокарда, атриовентрикулярная блокада II–III степени, синоатриальная блокада, синдром слабости синусового узла, гипертрофическая кардиомиопатия, аортальный и митральный стеноз, хроническая сердечная недостаточность, стенокардия), печени, почек (в том числе скорость клубочковой фильтрации – СКФ по СКД-EPI менее 30 мл/мин/1,73 м², гемодиализ, анурия), органов дыхания (в том числе бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких); клинически значимое иммунологическое заболевание; клинически значимое эндокринное заболевание, включая сахарный диабет; вторичные АГ; подагра; психические заболевания, деменция, зависимость от лекарственных препаратов или алкоголя; тяжелые формы нарушения периферического кровообращения, в том числе синдром Рейно; метаболический ацидоз; рефрактерная гипокалиемия; клинически значимые неврологические заболевания (в том числе инсульт и транзиторная ишемическая атака в анамнезе); хирургическая операция в течение предыдущих 3 мес; применение лекарственных средств (включая регулярный прием антигипертензивных препаратов), которые могут повлиять на результаты исследования в течение 12 нед до включения в исследование, на момент включения в исследование и до окончания исследования.

Характеристика обследованных лиц представлена в табл. 1.

Между группой здоровых лиц и группой пациентов с эссенциальной АГ не было выявлено статистически значимых различий по полу, возрасту, статусу курения (см. табл. 1). Офисные значения САД и ДАД были достоверно ($p < 0,001$) выше в группе пациентов с АГ. Кроме того, имелись различия между группами по индексу массы тела и окружности талии.

Таблица 1. Исходная характеристика здоровых лиц (контрольная группа) и пациентов с АГ

Показатель	Здоровые лица (n=40)	Пациенты с АГ (n=33)
Мужчины, абс. (%)	15 (37,5)	13 (39,4)
Женщины, абс. (%)	25 (62,2)	20 (60,6)
Возраст, годы	$49,1 \pm 4,4$	$50,2 \pm 6,2$
АГ 1-й степени / АГ 2-й степени, абс. (%)	–	30 (90,9) / 3 (9,1)
Длительность АГ, годы	–	$2,3 \pm 3,8$
Впервые выявленная АГ, абс. (%)	–	13 (39,4%)
Курят в настоящее время, абс. (%)	5 (12,5)	4 (12,1)
Бросили курить более года назад, абс. (%)	5 (12,5)	6 (18,2)
Средний ИМТ, кг/м ²	$24,4 \pm 3,3$	$29,0 \pm 5,9^*$
Средняя окружность талии у мужчин, см	$88,4 \pm 4,7$	$95,1 \pm 12,1$
Средняя окружность талии у женщин, см	$73,6 \pm 5,4$	$83,3 \pm 9,9^*$
Систолическое АД, мм рт. ст.	$119,2 \pm 7,8$	$145,24 \pm 5,8^{**}$
Диастолическое АД, мм рт. ст.	$76,6 \pm 4,9$	$91,76 \pm 4,6^{**}$
ЧСС, уд./мин	$70,0 \pm 7,0$	$72,6 \pm 8,2$
Общий холестерин, ммоль/л	$5,6 \pm 1,0$	$5,6 \pm 0,8$
Триглицериды	$1,2 \pm 0,6$	$1,4 \pm 0,5$
ХС ЛВП, ммоль/л	$1,8 \pm 0,4$	$1,5 \pm 0,4$
ХС ЛНП, ммоль/л	$4,2 \pm 0,9$	$4,2 \pm 1,04$
Глюкоза, ммоль/л	$5,2 \pm 0,5$	$5,5 \pm 0,6$
СКФ по EPI, мл/мин/1,73 м ²	$79,6 \pm 11,1$	$78,3 \pm 12,7$
СКФ по EPI 30–60 мл/мин/1,73 м ² , абс. (%)	0	2 (6,1)
Гипертрофия миокарда левого желудочка, абс. (%)	0	17 (51,5%)

Данные представлены в виде $M \pm SD$. * – различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой, ** – различия достоверны ($p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой. АД – артериальное давление; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ЧСС – частота сердечных сокращений. ИМТ – индекс массы тела, ХС ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности. Здесь и в табл. 2–4: АГ – артериальная гипертензия.

Всем обследуемым лицам ранее (не более чем за 4 нед до включения в исследование) было проведено триплексное ультразвуковое исследование внечерепных отделов брахиоцефальных артерий. Атеросклеротические бляшки выявлены у 15 пациентов с АГ, ни у кого из обследованных лиц не было обнаружено гемодинамически значимого стеноза внечерепных отделов брахиоцефальных артерий.

Всем обследуемым проводили клинический осмотр и оценку неврологического статуса. Когнитивные функции изучали с помощью Монреальской шкалы (MoCA) [10, 11], теста 10 слов (непосредственное и отсроченное воспроизведение) [12], теста вербальных ассоциаций (литеральные и категориальные ассоциации) [13], теста связи цифр (Trail making test, part A – TMT, часть A) [14], теста связи цифр и букв (TMT, часть B) [14], теста Струпа [15].

Сосудистый возраст рассчитывали по двум методикам: с использованием данных Фрамингемского исследования [5] и на основании модифицированной шкалы SCORE [4].

Всем обследуемым проводили МРТ головного мозга на сверхвысокопольном томографе (MAGNETOM Skyra 3.0T, «Siemens AG», Мюнхен, Германия). Выполняли трехмерную T1 анатомическую импульсную последовательность (ИП) MPRAGE с величиной изотропного вокселя 0,9 мм и первичным сбором данных в аксиальной проекции, поле обзора 280 мм, матрица 320×320, TR 2300 мс, TE 2,41 мс, количество повторов сканирования 1, толщина среза 0,9 мм; T2 TSE ИП в сагиттальной и аксиальной проекции, поле обзора 240 мм, матрица 384×384, TR 10000 мс, TE 100 мс, количество повторов сканирования 2, толщина среза 2 мм и T2 FLAIR ИП в аксиальной проекции, поле обзора 220 мм, матрица 320×320, TR 9000, TE 81, количество повторов сканирования 2, толщина среза 4 мм; метод спиновой маркировки артериальной крови (Arterial Spin Labeling, ASL), поле обзора 250 мм, матрица 64×64, TR 2500, TE 12,0, количество повторов сканирования 1, толщина среза 8 мм; а также артериальная времяпролетная (time-of-flight) ангиография TOF 3D и венозная времяпролетная ангиография TOF 2D. Количественное измерение перфузии методом «меченных артериальных спинов» (CBF) проводилось в кортикальной пластинке, в связи с тем что поток крови в кортикальной пластинке превышает интенсивность потока крови в белом веществе в 3–3,5 раза. Вследствие этого количественные показатели потока крови в кортикальной пластинке являются наиболее достоверными.

Статистическую обработку данных выполняли с помощью программных пакетов Microsoft Excel 2010 и SPSS Statistics 20. Нормальность распределения полученных параметров оценивали с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Статистическая значи-

мость различий количественных данных определялась на основании однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) и с помощью таблиц сопряженности (критерий χ^2) для категориальных переменных. Для показателей, имеющих распределение, отличное от нормального, применяли непараметрический критерий U Манна–Уитни. Попарную взаимосвязь между двумя непрерывными признаками и более определяли методом корреляционного анализа. Количественные показатели приведены в виде средних величин (M) с соответствующими им среднеквадратическими отклонениями (SD). Статистически значимыми считались результаты при $p < 0,05$.

Результаты

При изучении когнитивных функций у пациентов среднего возраста с АГ 1–2-й степени, ранее не получавших антигипертензивной терапии, нами обнаружены более низкие показатели по тестам вербальных ассоциаций (литеральные ассоциации) и MoCA по сравнению со здоровыми лицами (различия между группами статистически значимы) (табл. 2).

Следовательно, исходя из полученных нами данных, даже при неосложненной АГ с относительно небольшой длительностью заболевания у пациентов среднего возраста отмечены статистически значимые отличия в состоянии когнитивных функций, в том числе беглости речи (тест литературных ассоциаций), от здоровых лиц той же возрастной группы [13].

При стандартных режимах МРТ головного мозга (T2 FSE, T2 FLAIR, T1 MPRAGE) гиперинтенсивные изменения белого вещества головного мозга выявлены у 3 (7,5%) здоровых лиц и у 17 (51,5%) больных с АГ ($p = 0,0002$).

По результатам метода ASL у больных с АГ перфузия в кортикальной пластинке передних лобных отделов головного мозга была достоверно ниже, чем у обследованных здоровых лиц (табл. 3). CBF был достоверно ниже по сравнению со здоровыми лицами у больных АГ как с наличием гиперинтенсивных изменений белого вещества головного мозга, так и без них (см. табл. 3).

Сосудистый возраст был статистически значимо ($p < 0,001$) больше в группе больных с АГ по сравнению с контрольной группой (табл. 4). При этом у пациентов с АГ сосудистый возраст, рассчитанный по обеим методикам, оказался статистически значимо больше паспортного, особенно при расчете на основании данных Фрамингемского исследования. В контрольной группе сосудистый возраст, рассчитанный по обеим методикам, статистически значимо не отличался от паспортного.

Показатели когнитивных тестов (MoCA, литературные ассоциации) коррелировали с сосудистым возрастом по данным Фрамингемского исследования

Таблица 2. Показатели когнитивных функций у пациентов с АГ и здоровых лиц (контрольная группа)

Показатель когнитивных функций	Контрольная группа (здоровые лица, n=40)	Пациенты с АГ (n=33)
МоСА, баллы	29,2±1,4	28,1±1,7*
Слухоречевая память, запоминание 10 слов:		
• непосредственное воспроизведение	5,8±1,1	5,5±1,2
• отсроченное воспроизведение	6,2±2,01	6,1±1,9
Литеральные ассоциации	13,4±3,2	10,7±3,4**
Категориальные ассоциации	7,4±2,1	6,6±2,3
ТМТ, с:		
• часть А	42,0±12,9	41,7±13,4
• часть В	103,1±28,5	121,3±54
Тест Струпа, с:		
• Т1	48,8±6,7	52,9±7,4
• Т2	63,1±10,4	67,9±10
• Т3	110,7±26,8	118,6±28,1
• КИ (Т3–Т2)	47,6±20,6	50,7±28,6

* – различия достоверны (p=0,002) по сравнению с контрольной группой, ** – различия достоверны (p=0,001) по сравнению с контрольной группой. Данные представлены в виде М±SD. КИ – коэффициент интерференции; МоСА – Montreal – Cognitive Assessment; ТМТ – Trail making test.

Таблица 3. Перфузия головного мозга у обследованных лиц

СВФ, мл/100 г/мин	Контрольная группа (здоровые лица, n=40)	Пациенты с АГ (n=33)	Пациенты с АГ с наличием ГИ белого вещества головного мозга (n=17)	Пациенты с АГ без ГИ белого вещества головного мозга (n=16)
Кортикальная пластинка лобной доли справа	45,8±3,2	39,1±5,6*	38,5±5,9*	39,5±5,1*
Кортикальная пластинка лобной доли слева	45,2±3,6	39,2±6,2*	39,2±6,7**	38,9±4,3*

Данные представлены в виде М±SD. * – различия достоверны (p<0,001) по сравнению с контрольной группой, ** – различия достоверны (p=0,002) по сравнению с контрольной группой. ГИ – гиперинтенсивные изменения; СВФ – церебральный кровоток.

Таблица 4. Соотношение сосудистого и паспортного возраста в контрольной группе здоровых лиц и в группе пациентов с АГ

Сосудистый возраст, годы	Контрольная группа (здоровые лица, n=40)	Пациенты с АГ (n=33)
По данным модифицированной шкалы SCORE	47,4±5,3	57,7±7,4*, **
По данным Фрамингемского исследования	43,7±8,2	64,6±11,0*, **
Паспортный возраст, годы	49,1±4,4	50,2±6,2

Данные представлены в виде М±SD. * – p<0,001 по сравнению с контрольной группой; ** – p<0,001 между паспортным и сосудистым возрастом внутри группы; *** – p<0,01 между паспортным и сосудистым возрастом внутри каждой группы.

(r=–0,282, r=–0,246). Выявлены также статистически значимые корреляции сосудистого возраста (по обеим методикам расчета) с перфузией головного мозга (r=–0,326, r=–0,374). Следовательно, чем старше сосудистый возраст, тем хуже показатели перечисленных когнитивных тестов и тем меньше перфузия головного мозга.

Обсуждение

С возрастом в артериях происходят структурные изменения, ведущие к повышению их жесткости, таким перестройкам подвержены преимущественно те сосуды, которые имеют эластический каркас – грудной отдел аорты и его ветви [1, 16]. В среднем на шестой декаде жизни в пластинках и волокнах эластина возникает усталость материала вследствие накопления циклического

напряжения от более 2 млрд пульсативных растяжений, обусловленных изгнанием крови из левого желудочка, что приводит к образованию разрывов, одновременно с этим происходит структурная перестройка экстрацеллюлярного матрикса (избыточный синтез коллагена и кальцификация). Данный комплекс патологических изменений называется атеросклерозом [1, 16]. АГ повышает и ускоряет дегенеративные процессы в сосудах, протекающие по мере старения. Это, с точки зрения теории Р.М. Nilsson [1, 16], трактуется как раннее сосудистое старение.

По нашим результатам, в группе пациентов среднего возраста с АГ 1–2-й степени, с небольшой длительностью заболевания, значение сосудистого возраста, рассчитанного по обеим методикам, было статистически значимо

($p < 0,001$) выше аналогичных показателей сосудистого возраста в контрольной группе. Сосудистый возраст был старше паспортного в группе пациентов с АГ при расчете его по обоим методикам: по данным модифицированной шкалы SCORE – в среднем на 7 лет, по данным Фрамингемского исследования – в среднем на 14 лет (!). В контрольной группе здоровых лиц значения сосудистого возраста не превышали паспортных. Полученные нами данные соотносятся с результатами исследования AVANT' AGE [17], в котором приняли участие 7 032 пациента с АГ (58% мужчин, средний возраст $62,4 \pm 11,5$ года), не достигших целевых уровней АД. Их сосудистый возраст, рассчитанный в этом исследовании на основании данных Фрамингемского исследования, достоверно превышал паспортный возраст на 13–28 лет.

Большой интерес, проявляемый в последние годы к проблеме сосудистого возраста, обусловлен тем, что, исходя из самой его концепции [1, 4, 5], этот параметр должен сильнее коррелировать с изменениями в органах-мишенях и с риском развития ССО. Имеются данные о том, что сосудистый возраст по сравнению с паспортным в большей степени коррелирует с поражением сердца (с массой миокарда левого желудочка) и сосудов (толщина интимы-медии сонных артерий, лодыжечно-плечевой индекс) как органов-мишеней АГ [7]. Мы в настоящем исследовании изучали возможную взаимосвязь сосудистого возраста с поражением головного мозга как органа-мишени АГ, проявлением которого являются когнитивные нарушения и определенные изменения, выявляемые с помощью различных импульсных последовательностей МРТ головного мозга [8, 18].

По нашим данным, когнитивные функции у больных среднего возраста с АГ достоверно хуже, чем у здоровых людей той же возрастной группы по показателю беглости речи, МоСА-тесту. Тест вербальных ассоциаций (литеральные ассоциации в том числе) позволяет в широком смысле оценивать управляющие функции, связанные с лобной корой, поскольку генерация списка слов требует создания стратегии их поиска в памяти, удержания инструкции, торможения повторений и автоматически всплывающих ассоциаций и неподходящих слов, а также гибкого переключения между субкатегориями [19–21]. Учитывая полученные результаты, можно говорить о наличии изменений управляющих функций уже на начальном этапе АГ у лиц среднего возраста [13]. Наши результаты согласуются с результатами других авторов [22–24], хотя обследованный ими контингент пациентов с АГ был более разнороден по возрасту и наличию сопутствующих заболеваний.

Очаги повышенной интенсивности в белом веществе головного мозга считают наиболее типичными проявлениями поражения головного мозга при АГ, они обнару-

живаются почти у всех пожилых больных АГ [8]. Их распространенность у пациентов с АГ среднего молодого возраста, на самых ранних этапах заболевания, изучена ранее лишь в исследовании C. Sierra и соавт. [25], которые обследовали 60 нелеченных больных с эссенциальной АГ в возрасте 50–60 лет без ПОМ: очаги повышенной интенсивности в белом веществе головного мозга обнаружены у 38% пациентов. В данном исследовании не было контрольной группы (здоровых лиц), сопоставимых по возрасту, поэтому остался неясным вопрос, насколько частота данных изменений белого вещества отличается от таковой у лиц той же возрастной группы с нормальным АД. Мы также обследовали не леченных ранее пациентов с неосложненной АГ, без сахарного диабета, сходной возрастной группы и обнаружили очаги повышенной интенсивности в белом веществе головного мозга в 52% случаев, что достоверно превышало частоту их выявления у здоровых лиц того же возраста с нормальным АД (7,5%). Большая распространенность изменений белого вещества в нашем исследовании, несмотря на включение больных более молодого возраста (40–59 лет), возможно, обусловлена тем, что мы проводили МРТ на томографе 3,0 Тесла, тогда как в исследовании C. Sierra и соавт. [25] – 1,5 Тесла.

Очаги повышенной интенсивности в белом веществе головного мозга возникают в условиях хронической гипоперфузии мозга, когда истощаются механизмы компенсации, становится недостаточным энергетическое обеспечение мозга, в результате чего развиваются данные морфологические повреждения [26]. Поэтому вопрос изучения перфузии головного мозга у пациентов с АГ, особенно с помощью бесконтрастных неинвазивных методов (именно таким и является метод ASL), крайне актуален. Предполагается, что снижение перфузии предшествует появлению очаговых изменений белого вещества головного мозга [26], следовательно, снижение перфузии представляет более ранний маркер поражения головного мозга как органа-мишени АГ, что позволит в дальнейшем ставить вопрос о более раннем начале антигипертензивной терапии у таких пациентов.

С помощью последовательности ASL у нелеченных пациентов среднего возраста с неосложненной АГ нами выявлено достоверное снижение CBF в кортикальной пластинке передних лобных отделов головного мозга по сравнению с сопоставимыми по возрасту здоровыми лицами с нормальным АД. При этом у больных АГ достоверно более низкие значения CBF по сравнению с контролем нами обнаружены как при наличии, так и в отсутствие очагов повышенной интенсивности в белом веществе головного мозга (по данным рутинных режимов МРТ). Сходные результаты получены в недавно опубликованной работе T. Wang и соавт. [27], которые

также с помощью метода ASL изучали гемодинамические изменения в нормально выглядящем белом веществе у пациентов среднего возраста с АГ. По сравнению с контролем (здоровые добровольцы) у пациентов с АГ 1-й степени авторы отметили достоверные более низкие значения церебрального кровотока в семиовальном центре, в белом веществе возле передних и задних рогов боковых желудочков, валике мозолистого тела. Пациенты с АГ 2-й степени имели достоверно более низкие показатели церебрального кровотока по сравнению со здоровыми лицами во всех регионах интереса. В отличие от нашего исследования, большинство пациентов в исследовании Т. Wang и соавт. [27] получали антигипертензивную терапию, что повлияло на полученные результаты.

Болезнь мелких сосудов головного мозга вследствие АГ – основная причина патологии белого вещества головного мозга [28]. Обнаруженное снижение перфузии у больных с АГ, как и повышение сосудистого возраста, могут указывать на потенциальный механизм патогенеза очаговых изменений и лейкоареоза, связанный с гемодинамикой. Как известно, церебральный кровоток находится в прямой зависимости от величины перфузионного давления и обратно пропорционален сопротивлению мозговых сосудов [29]. Хроническое повышение АД вызывает адаптивные и дегенеративные структурные изменения в стенке резистивных артерий, чем объясняется главная особенность мозгового кровообращения у больных с АГ – повышенное мозговое сосудистое сопротивление, которое обуславливает снижение CBF. Это может привести впоследствии к ишемии и формированию лакунарных инфарктов [30]. Показано, что в составе белого вещества наиболее чувствительны к ишемии олигодендроциты, массовая гибель которых является предпосылкой для развития обширной демиелинизации [31, 32]. Множественные рассеянные мелкие зоны изменения интенсивности сигнала от глубинных отделов белого вещества («пунктирный» субкортикальный лейкоареоз) обычно бывают обусловлены лакунарными инфарктами, мелкими очажками глиоза, ангиоэктазиями, расширением периваскулярных пространств [31].

В свою очередь увеличение сосудистого возраста можно рассматривать как одну из причин снижения перфузии головного мозга, ведущих к формированию очаговых изменений в белом веществе и когнитивным нарушениям. В нашем исследовании мы выявили статистически значимые корреляции сосудистого возраста, особенно рассчитанного по результатам Фрамингемского исследования, с перфузией головного мозга и с результатами некоторых когнитивных тестов (МоСА, литеральные ассоциации).

В патогенезе сосудистого старения лежат сложные, многокомпонентные механизмы [33]. Данные экспериментальных и клинических работ предполагают наличие

взаимосвязи между сосудистым старением и апоптозом. Предполагается, что усиленная гибель клеток на фоне апоптоза вносит вклад в возрастное уменьшение плотности капиллярной сети (количество перфузируемых капилляров на единицу объема ткани), наблюдаемое во многих системах органов, в том числе головном мозге [34, 35]. Важными факторами являются снижение плотности микроциркуляторной сети по мере старения (особенно раннего сосудистого старения) в определенных областях головного мозга и изменение структуры оставшихся функционирующих капилляров. Данные феномены, вероятно, способствуют когнитивной дисфункции даже в отсутствие структурных изменений вещества головного мозга у пациентов с АГ либо могут предшествовать ей [33, 36]. Еще одним механизмом уменьшения количества капилляров в тканях является возрастное снижение ангиогенеза [37].

Снижение плотности микроциркуляторной сети по мере старения, в том числе раннего сосудистого старения, приводит к снижению церебральной перфузии и, как следствие, к уменьшению трофической поддержки нейротрансмиссивных путей передачи сигнала, особенно в те моменты, когда нейронная активность высока. В дополнение к этому раннее сосудистое старение, как и старение в целом, опосредует снижение пластичности микроциркуляторного ложа и способности церебрального капиллярного кровотока адекватно соответствовать изменениям потребности нервной ткани в кислороде и энергетических субстратах. Необходимо также отметить, что у взрослых лиц развитие нервной ткани протекает скоординированно с ангиогенезом, поэтому снижение пластичности церебрального микроциркуляторного русла влияет и на образование вещества головного мозга [36].

Таким образом, у больных АГ 1–2-й степени, даже среднего возраста, с относительно небольшой длительностью заболевания, имеется поражение головного мозга – когнитивные нарушения, снижение перфузии головного мозга, в половине случаев – гиперинтенсивные очаги в белом веществе головного мозга. Наиболее ранним маркером поражения головного мозга при АГ следует, по-видимому, считать снижение перфузии, поскольку оно имеется даже в отсутствие изменений белого вещества по данным МРТ.

Исследование перфузии головного мозга, когнитивных функций и расчет сосудистого возраста по методике, основанной на результатах Фрамингемского исследования, представляются перспективными методами, позволяющими более комплексно оценивать риск развития цереброваскулярных осложнений у пациентов с ранними стадиями АГ. Дальнейшие проспективные исследования необходимы для выявления вклада этих факторов в развитие инсультов и деменции, а также для изучения возможной роли антигипертензивной терапии в их коррекции.

Сведения об авторах:

Остроумова О. Д. – д. м. н., проф., проф. кафедры факультетской терапии и профболезней ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России, Москва; проф. кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России» (Сеченовский Университет), Москва.

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Перепелова Е. М. – к. м. н., зав. отделением лучевой диагностики университетской детской клинической больницы.

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета

Парфенов В. А. – д. м. н., проф., зав. кафедрой.

Остроумова Т. М. – аспирант, ст. лаборант кафедры.

Перепелов В. А. – клинический ординатор кафедры.

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России, Москва

Кочетков А. И. – ассистент кафедры факультетской терапии и профболезней.

E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

Information about the author:

A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry Moscow, Russia

Olga D. Ostroumova – MD, professor.

E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Nilsson P.M., Boutouyrie P., Laurent S. Vascular aging: a tale of EVA and ADAM in cardiovascular risk assessment and prevention. *Hypertension* 2009;54:3–10. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.129114
2. Karpov Y.A., Sorokin E. V. Risk assessment in hypertension and vascular age. New tools for the improvement of the treatment quality and the relationships between the doctor and the patient. *Atmosphere. News in Cardiology* 2015;2:18–24. Russian (Карпов Ю.А., Сорокин Е.В. Оценка риска осложнений при артериальной гипертензии и сосудистый возраст: новые инструменты для повышения качества лечения и улучшения взаимопонимания врача и больного. *Атмосфера. Новости кардиологии* 2015;2:18–24).
3. Groenewegen K.A., den Ruijter H.M., Pasterkamp G. et al. Vascular age to determine cardiovascular disease risk: A systematic review of its concepts, definitions, and clinical applications. *European Journal of Preventive Cardiology* 2016;23 (3):264–274. DOI:10.1177/2047487314566999
4. Cuende J.I., Cuende N., Calaveras-Lagartos J. How to calculate vascular age with the SCORE project scales: a new method of cardiovascular risk evaluation. *European Heart Journal* 2010;31 (19):2351–2358. DOI:10.1093/eurheartj/ehq205
5. D'Agostino R.B., Vasan R.S., Pencina M.J. et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care. *Circulation* 2008;117 (6):743–753. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.699579
6. Stein J.H., Fraizer M., Aeschlimann S.E. et al. Vascular age: Integrating carotid intima-media thickness measurements with global coronary risk assessment. *Clinical Cardiology* 2004;27 (7):388–392.
7. Protasov K. V., Sinkevich D. A., Fedorishina O. V., Dzizinsky A. A. Vascular age as integrating marker of cardiac and vascular remodeling in patients with arterial hypertension. *Siberian medical journal (Irkutsk)* 2011;105 (6):37–40. Russian (Протасов К.В., Синкевич Д.А., Федоришина О.В., Дзизинский А.А. Сосудистый возраст как интегральный показатель ремоделирования сердца и сосудов у больных артериальной гипертензией. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)* 2011;105 (6):37–40).
8. 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;31:1281–1357. DOI:10.1093/eurheartj/ehs151
9. Pronin I.N., Fadeeva L.M., Podoprighora A.E. et al. Arterial spin labeling (ASL): method of cerebral blood flow visualization and quantification. *Diagnostic radiology and radiotherapy* 2012;3 (3):64–78. Russian (Пронин И.Н., Фадеева Л.М., Подопригора А.Е. и др. Спировое маркирование артериальной крови (ASL) – метод визуализации и оценки мозгового кровотока. *Лучевая диагностика и терапия* 2012;3 (3):64–78).
10. Nasreddine Z. S., Phillips N.A., Bedirian V. et al. The Montreal cognitive assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:695–699. DOI:10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
11. Nasreddine Z. MoCA Russian version, 2010. Available from: http://www.mocatest.org/wp-content/uploads/2015/tests-instructions/MoCA-Test-Russian_2010.pdf
12. Morris J.C., Heyman A., Mohs R.C. et al. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology* 1989;39:1159–1165.
13. Parfenov V.A., Zaharov V.V., Preobrazenskaya I.S. Cognitive impairment. Moscow: 2014;192 p. Russian (Парфенов В.А., Захаров В.В., Преображенская И.С. Когнитивные расстройства. М., 2014, 192 с).
14. Reitan R. Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. *Percept Mot Skills* 1958;8:271–276.
15. MacLeod C.M. Half a century of research on the Stroop effect: An integrative review. *Psychol Bull* 1991;109 (2):163–203.
16. Nilsson P.M. Genetic and environmental determinants of early vascular ageing (EVA). *Current vascular pharmacology* 2012;10 (6):700–701. DOI: 10.2174/157016112803520981
17. Zhang Y., Lelong H., Kretz S. et al. Characteristics and Future Cardiovascular Risk of Patients With Not-At-Goal Hypertension

- in General Practice in France: The AVANT' AGE Study. *The Journal of Clinical Hypertension* 2013;15 (4):291–295. DOI: 10.1111/jch. 12082
18. Diagnosis and treatment of hypertension. Russian guidelines (fourth revision). *Systemic hypertension* 2010;3:5–26. Russian (Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). Системные гипертензии 2010;3:5–26).
19. Solso R. *Cognitive psychology* (6th edition). SPb.: Piter 2015;592 p. Russian (Солсо Р. Когнитивная психология. 6-е изд. СПб.: Питер 2015;592 с.)
20. Alfimova M.V. Semantic verbal fluency: normative data and task performance in a schizophrenic sample. *Social and clinical psychiatry* 2010;20 (3):20–25. Russian (Алфимова М. В. Семантическая вербальная беглость: нормативные данные и особенности выполнения задания больными шизофренией. Социальная и клиническая психиатрия 2010;20 (3):20–25).
21. Ostrosky-Solis F., Gutierrez A. L., Flores M. R., Ardila A. Same or different? Semantic verbal fluency across Spanish-speakers from different countries. *Arch Clin Neuropsychol* 2007;22:367–377. DOI:10.1016/j. acn. 2007.01.011
22. Parfenov V. A., Starchina Yu. A. Cognitive impairment in patients with hypertension and their treatment. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics* 2011;3 (1):27–33. Russian (Парфенов В. А., Старчина Ю. А. Когнитивные нарушения у пациентов с артериальной гипертензией и их лечение. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика 2011;3 (1):27–33).
23. Reitz C., Tang M. X., Manly J. et al. Hypertension and the Risk of Mild Cognitive Impairment. *Arch Neurol* 2007;64 (12):1734–1740. DOI:10.1001/archneur. 64.12.1734
24. Gifford K. A., Badaracco M., Liu D. et al. Blood Pressure and Cognition Among Older Adults: A Meta-Analysis. *Archives of Clinical Neuropsychology* 2013;28 (7):649–664. DOI:10.1093/arclin/act046
25. Sierra C., de la Sierra A., Salameo M. et al. Silent Cerebral White Matter Lesions and Cognitive Function in Middle-Aged Essential Hypertensive Patients. *Am J Hypertens* 2004;17:529–534. DOI:10.1016/j. amjhyper. 2004.02.014
26. Sierra C. and Coca A. White Matter Lesions and Cognitive Impairment as Silent Cerebral Disease in Hypertension. *The Scientific World Journal* 2006;6:494–501. DOI 10.1100/tsw. 2006.99
27. Wang T., Li Y., Guo X. et al. Reduced perfusion in normal-appearing white matter in mild to moderate hypertension as revealed by 3D pseudocontinuous arterial spin labeling. *J Magn Reson Imaging* 2016;43 (3):635–643. DOI:10.1002/jmri. 25023
28. Pantoni L. Cerebral small vessel disease. *Lancet. Neurology* 2010;9:689–701. DOI: 10.1016/S1474–4422 (10) 70104–6.
29. Guyton A. C., Hall J. E. *Textbook of medical physiology* 11th ed. Elsevier 2006;761p.
30. Ostrow P. T., Miller L. L. Pathology of small artery disease. *Adv Neurol* 1993;62:93–125.
31. Levin O. S. Pathology of white substance in dyscirculatory encephalopathy: diagnostic and treatment aspects. *Trudnyj pacient* 2011;9 (12):16–23. Russian (Левин О. С. Патология белого вещества при дисциркуляторной энцефалопатии: диагностические и терапевтические аспекты. Трудный пациент 2011;9 (12):16–23).
32. Damulin I. V., Parfenov V. A., Skoromec A. A., Yahno N. N. Blood circulation violations in a head and spinal cord. In: Yahno N. N., Shtul'man D. R., ed. *Diseases of nervous system. The guide for doctors*. Moscow: Meditsina 2005;231–302. Russian (Дамулин И. В., Парфенов В. А., Скоромец А. А., Яхно Н. Н. Нарушения кровообращения в головном и спинном мозге. В кн. Болезни нервной системы. Руководство для врачей. М.: Медицина 2005;231–302).
33. Ungvari Z., Kaley G., de Cabo R. et al. Mechanisms of vascular aging: new perspectives. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* 2010;65 (10):1028–1041. DOI:10.1093/gerona/gql113
34. Csiszar A., Tarantini S., Fülöp G. A. et al. Hypertension impairs neurovascular coupling and promotes microvascular injury: role in exacerbation of Alzheimer's disease. *Geroscience* 2017; 39 (4):359–372. DOI: 10.1007/s11357-017-9991-9.
35. Brown W. R., Moody D. M., Thore C. R. et al. Vascular dementia in leukoaraiosis may be a consequence of capillary loss not only in the lesions, but in normal-appearing white matter and cortex as well. *J Neurol Sci* 2007;257 (1–2):62–66. DOI: 10.1016/j. jns. 2007.01.015
36. Riddle D. R., Sonntag W. E., Lichtenwalner R. J. Microvascular plasticity in aging. *Ageing research reviews* 2003;2 (2):149–168. DOI: 10.1016/S1568–1637 (02) 00064–8
37. Rivard A., Fabre J. E., Silver M. et al. Age-dependent impairment of angiogenesis. *Circulation* 1999;99 (1):111–120. DOI: 10.1161/01. CIR. 99.1.111

Поступила 14.12.17 (Received 14.12.17)