

# Фокальные повреждения белого вещества головного мозга у больных артериальной гипертензией по данным 5-летнего проспективного исследования

В.Ф.Мордовин, Н.Л.Афанасьева, П.И.Лукьяненко, Г.В.Семке  
НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН, Томск

**Резюме.** Исследования выполнены у 58 больных артериальной гипертензией (33 мужчины и 25 женщин в возрасте от 36 до 59 лет). Как исходно, так и повторно через 5 лет, всем пациентам проводили суточное мониторирование артериального давления (АД) и магнитно-резонансную томографию головного мозга. Отмечено, что у 15 (25%) пациентов появились фокальные повреждения белого вещества головного мозга (ФПБВ), ранее отсутствовавшие, у 12 (21%) человек (ФПБВ) остались без динамики, у 17 (30%) человек отмечено увеличение количества ФПБВ. В группе пациентов, у которых появились ФПБВ, были достоверно выше исходные показатели АД и его временные индексы, при повторном исследовании были достоверно выше только временные индексы АД. Полученные данные свидетельствуют, что артериальная гипертензия является одним из факторов, повышающих вероятность возникновения ФПБВ и применение метода суточного мониторирования АД позволяет выделить группу больных с повышенным риском их появления.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, фокальные повреждения белого вещества головного мозга, суточное мониторирование артериального давления.

## Focal lesions of the cerebral white matter in patients with arterial hypertension as evidenced by 5-year prospective study

V.F. Mordovin, N.L. Afanasyeva, P.I. Lukyanenok, G.V. Semke

**Summary.** Studies were conducted in 58 patients (33 males and 25 females) aged 36 to 59 years who had arterial hypertension. 24-hour blood pressure (BP) monitoring and brain magnetic resonance imaging were performed in all the patients before and 5 years after the studies. Focal cerebral white matter lesions (FCWML) that had been absent before was found to appear in 15 (25%) patients; FCWML showed no changes in 12 (21%) patients. There was an increase in the number of FCWML in 17 (30%). The patients in whom FCWML appeared had significantly higher baseline values of BP and its time indices and, on repeated examination, they had only significantly higher time indices of BP. The findings suggest that arterial hypertension is a factor that enhances the likelihood of GCWML and that the use of 24-hour BP monitoring permits identification of a group of patients having a high risk for their appearance.

**Key words:** arterial hypertension focal lesions of the cerebral white matter, 24-hour blood pressure monitoring.

К цереброишемическим очагам, выявляемым по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, относят лакунарные инфаркты и фокальные повреждения белого вещества (ФПБВ). Часто очаги цереброишемического повреждения являются случайной находкой МРТ у пациентов с артериальной гипертензией (АГ). Асимптомные церебральные лакунарные инфаркты в настоящее время рассматриваются как предикторы мозгового инсульта [1, 2]. Лакунарные инфаркты развиваются в результате окклюзии пенетрирующих ветвей интракраниальных артерий, аналогичны субэндокардиальным инфарктам миокарда. Природа ФПБВ головного мозга полностью не выяснена, и до сих пор ее клиническое значение остается спорным [3–6]. Предполагается, что ФПБВ являются участками цереброваскулярной недостаточности низкой степени [7–11]. В то же время имеются данные [2] о том, что наличие ФПБВ является достоверным фактором риска мозгового инсульта, хотя и в меньшей степени, чем скрытые лакунарные инфаркты. До сих пор неясно, какую роль играет АГ в возникновении ФПБВ.

Поэтому целью нашего исследования явилась оценка влияния артериального давления (АД), по данным суточного мониторирования, на появление фокальных повреждений головного мозга. Для этого запланировано, по данным 5-летнего проспективного наблюдения, изучить динамику ФПБВ головного мозга, сопоставить их изменения с особенностями суточного профиля АД и определить показатели суточного мониторирования давления, позволяющие прогнозировать динамику развития ФПБВ у пациентов с АГ.

## Материал и методы исследования

Исследования выполнены у 58 больных АГ (33 мужчины и 25 женщин в возрасте от 36 до 59 лет, средний возраст  $49,6 \pm 6,3$  года). В табл. 1 представлена клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование.

**Таблица 1. Некоторые исходные показатели клинко-лабораторного обследования пациентов АГ, включенных в исследование**

| Показатель                                        | Вся группа (n=58) | Женщины (n=25)   | Мужчины (n=33)    |
|---------------------------------------------------|-------------------|------------------|-------------------|
| Возраст, лет                                      | $49,6 \pm 6,3$    | $49,8 \pm 6,8$   | $46,9 \pm 8,7$    |
| Рост, см                                          | $167,6 \pm 7,8$   | $162,2 \pm 5,4$  | $171,9 \pm 6,5^*$ |
| Масса тела, кг                                    | $85,4 \pm 13,6$   | $83,7 \pm 14,8$  | $86,7 \pm 12,6$   |
| Индекс массы тела (Кетле), $\text{кг}/\text{м}^2$ | $30,3 \pm 4,8$    | $31,9 \pm 5,3$   | $29,2 \pm 4,1^*$  |
| Давность АГ, лет                                  | $13,6 \pm 7,6$    | $15,1 \pm 7,7$   | $12,5 \pm 7,4$    |
| Курение                                           | 27                | 5                | 22                |
| Офисное САД, мм рт. ст                            | $181,4 \pm 24,4$  | $180,4 \pm 25,7$ | $182,4 \pm 23$    |
| Офисное ДАД, мм рт. ст                            | $110,6 \pm 10,7$  | $109,1 \pm 11,7$ | $111,9 \pm 9,8$   |
| Офисная ЧСС, уд/мин                               | $72,3 \pm 9,8$    | $69,2 \pm 7,4$   | $75,0 \pm 11,0$   |
| Общий холестерин крови, ммоль/л                   | $6,18 \pm 0,8$    | $6,5 \pm 0,8$    | $5,8 \pm 0,7^*$   |
| Глюкоза крови, ммоль/л                            | $4,91 \pm 0,93$   | $4,7 \pm 0,5$    | $5,0 \pm 0,8$     |
| Креатинин крови, мкмоль/л                         | $79,7 \pm 13,6$   | $72,9 \pm 10,0$  | $86,3 \pm 11,0^*$ |

Примечание. Здесь и в табл. 4, 5: САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД, ЧСС – частота сердечных сокращений.

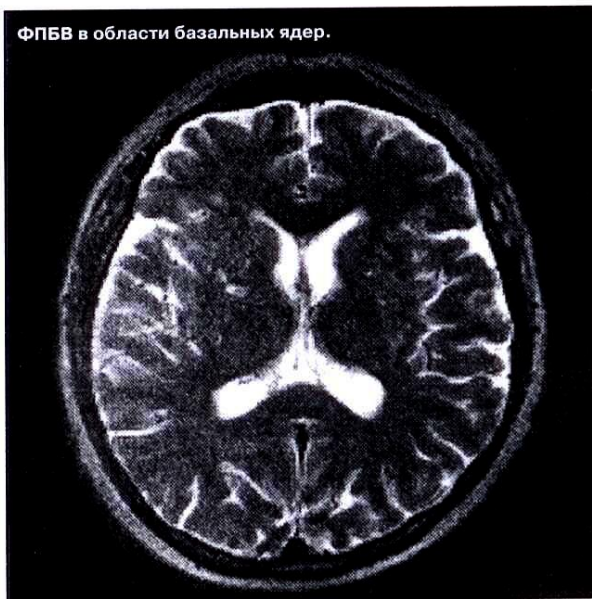
\* – различия между группами статистически значимы при уровне  $p < 0,05$ .

## Исходные клинко-лабораторные показатели пациентов с ФПБВ и без ФПБВ

Следует подчеркнуть, что у всех пациентов, включенных в исследование, в анамнезе не было указаний на перенесенные ранее острые нарушения мозгового кровообращения или транзиторные ишемические атаки, что подтверждалось дополнительно при исследовании невропатологом неврологического статуса.

Спустя 5-летний период проводили повторное обследование пациентов. Как исходно, так и повторно всем пациентам осуществляли суточное мониторирование АД и МР-томографию головного мозга. Суточное мониторирование давления проводили с помощью аппаратов SpaceLabs 90207 ("SpaceLabs", Inc., США), Tonoport II ("Hellige PPG", Германия), ABPM-02 ("Meitech", Венгрия).

ФПБВ в области базальных ядер.



Мониторы были запрограммированы на выполнение измерений осциллометрическим методом через 15 мин как днем, так и ночью в течение 24 ч. Анализировали средние показатели суточного, дневного и ночного систолического и диастолического давления, степень ночного снижения давления (СИ), время длительности гипертонизии (ИБ) и показатели вариабельности давления.

MPT проводили на аппарате Magnetom-OPEN ("Siemens AG", Германия), имеющем резистивный магнит с силой магнитного поля 0,2 Тесла. Всех больных исследовали в трех плоскостях: аксиальной, фронтальной и сагиттальной, в режимах  $T_1$  и  $T_2$ . Для получения  $T_1$ - и  $T_2$ -взвешенных изображений использовали импульсную последовательность "Spin-Echo". Для  $T_1$ -взвешенных изображений, выполненных в аксиальной, параллельно орбитомеатальной линии, и сагиттальной плоскостях, применяли параметры: TR=450 ms, TE=15 ms, угол  $\alpha=70^\circ$ . Изображения в режиме  $T_2$  имели следующие параметры: TR=6000 ms, TE=117 ms, проводимые в аксиальной плоскости. Толщина срезов составляла 6 мм.

Фокальные повреждения белого вещества определяли как точечные участки размером менее 3 мм, гиперинтенсивные в режиме  $T_2$ , но без снижения интенсивности сигнала на  $T_1$ -изображениях (см. рисунок).

Статистическая обработка материала выполнена с помощью пакета прикладных программ STATISTICA, ver. 5.0 ("StatSoft Inc.", США). Данные представлены как  $M \pm SD$ . Для оценки внутригрупповых различий и достоверности динамики показателей применяли парный t-критерий Стьюдента. Для оценки индивидуального, независимого от других, включенных в анализ факторов, вклада независимых переменных в вариабельность исследуемой величины был использован метод множественной линейной регрессии.

Таблица 2. Исходные клиничко-лабораторные показатели пациентов с ФПБВ и без ФПБВ

| Показатель                | Без ФПБВ        | С ФПБВ          | p     |
|---------------------------|-----------------|-----------------|-------|
| Возраст, лет              | 44,7 $\pm$ 7,7  | 47,8 $\pm$ 7,3  | 0,256 |
| Масса тела, кг            | 87,0 $\pm$ 13,0 | 84,2 $\pm$ 13,9 | 0,379 |
| Длительность АГ, лет      | 12,5 $\pm$ 7,4  | 14,4 $\pm$ 7,7  | 0,299 |
| Курение                   | 11 (41%)        | 16 (59%)        |       |
| Холестерин крови, ммоль/л | 6,1 $\pm$ 0,7   | 6,2 $\pm$ 0,9   | 0,711 |
| Сахар крови, ммоль/л      | 4,7 $\pm$ 0,6   | 5,0 $\pm$ 1,0   | 0,188 |

Таблица 3. Исходные клиничко-лабораторные показатели у пациентов с прогрессированием со стороны ФПБВ и без прогрессирования

| Показатель                | Без прогрессирования | С прогрессированием | p     |
|---------------------------|----------------------|---------------------|-------|
| Возраст, лет              | 49,3 $\pm$ 8,3       | 45,6 $\pm$ 6,9      | 0,059 |
| Масса тела, кг            | 84,8 $\pm$ 13,9      | 86,8 $\pm$ 13,0     | 0,560 |
| Длительность АГ, лет      | 13,9 $\pm$ 7,6       | 12,9 $\pm$ 7,5      | 0,585 |
| Курение                   | 20(74%)              | 7(26%)              |       |
| Холестерин крови, ммоль/л | 6,2 $\pm$ 0,8        | 5,9 $\pm$ 0,8       | 0,230 |
| Сахар крови, ммоль/л      | 5,0 $\pm$ 0,8        | 4,7 $\pm$ 0,5       | 0,233 |

### Результаты и обсуждение

Исходно ФПБВ были выявлены у 29 (50%) пациентов. Статистически значимых различий между пациентами с ФПБВ и без ФПБВ по показателям исходного клиничко-инструментального обследования не обнаружено (табл. 2). Определено, что у пациентов с ФПБВ по сравнению с больными без ФПБВ достоверно выше показатели среднесуточного систолического АД (162 $\pm$ 16,74 и 150 $\pm$ 16,14 мм рт. ст. соответственно,  $p=0,0386$ ), средненочного систолического АД (162 $\pm$ 15,00 и 147 $\pm$ 17,67 мм рт. ст. соответственно,  $p=0,0166$ ) и временного индекса ночного систолического АД (80 $\pm$ 16,24 и 54 $\pm$ 9,26 мм рт. ст. соответственно,  $p=0,0461$ ).

Через 5 лет ФПБВ обнаружены у 44 (76%) больных. По данным проспективного наблюдения, отмечено, что у 14 (24%) больных при отсутствии ФПБВ при включении в исследование не было отмечено их появления и при повторном обследовании. У 15 (25%) пациентов появились ФПБВ, ранее отсутствовавшие; у 12 (21%) человек ФПБВ остались без динамики, у 17 (30%) человек отмечена отрицательная динамика со стороны ФПБВ, заключающаяся в увеличении количества ФПБВ, появления ишемических очагов в других регионах головного мозга.

За прошедшие 5 лет у пациентов, включенных в исследование, клинически проявляющихся эпизодов нарушения мозгового кровообращения отмечено не было, что подтверждалось при повторном осмотре невропатологом. Таким образом, выявленные ишемические очаги белого вещества были расценены как латентные. В табл. 3 представлены исходные клиничко-лабораторные показатели пациентов с прогрессированием и без прогрессирования со стороны ФПБВ. Статистически значимых различий не выявлено.

Таблица 4. Сопоставление показателей суточного мониторингирования АД у пациентов с отсутствием и появлением ФПБВ

| Показатель                        | 1996 г.         |                 |       | 2002 г.         |                 |       |
|-----------------------------------|-----------------|-----------------|-------|-----------------|-----------------|-------|
|                                   | отсутствие ФПБВ | появление ФПБВ  | p     | отсутствие ФПБВ | появление ФПБВ  | p     |
| Среднесуточное САД, мм рт. ст.    | 134 $\pm$ 8,42  | 157 $\pm$ 13,05 | 0,001 | 140 $\pm$ 15,73 | 156 $\pm$ 23,40 | 0,066 |
| Среднесуточное ДАД, мм рт. ст.    | 88 $\pm$ 8,48   | 101 $\pm$ 8,70  | 0,014 | 87 $\pm$ 10,20  | 96 $\pm$ 14,73  | 0,084 |
| Временной индекс суточного САД, % | 45 $\pm$ 12,05  | 74 $\pm$ 16,67  | 0,007 | 51 $\pm$ 35,57  | 76 $\pm$ 15,64  | 0,073 |
| Временной индекс суточного ДАД, % | 51 $\pm$ 6,78   | 74 $\pm$ 14,70  | 0,011 | 39 $\pm$ 27,01  | 69 $\pm$ 10,24  | 0,014 |
| Среднедневное САД, мм рт. ст.     | 136 $\pm$ 9,67  | 158 $\pm$ 14,25 | 0,004 | 143 $\pm$ 15,71 | 161 $\pm$ 24,21 | 0,046 |
| Среднедневное ДАД, мм рт. ст.     | 90 $\pm$ 7,02   | 102 $\pm$ 8,70  | 0,008 | 90 $\pm$ 9,93   | 100 $\pm$ 14,34 | 0,077 |
| Временной индекс дневного САД, %  | 50 $\pm$ 8,56   | 78 $\pm$ 19,47  | 0,018 | 47 $\pm$ 35,24  | 75 $\pm$ 16,62  | 0,048 |
| Временной индекс дневного ДАД, %  | 58 $\pm$ 11,27  | 82 $\pm$ 14,51  | 0,012 | 41 $\pm$ 27,62  | 71 $\pm$ 12,24  | 0,012 |
| Средненочное САД, мм рт. ст.      | 131 $\pm$ 8,37  | 154 $\pm$ 15,57 | 0,004 | 131 $\pm$ 16,80 | 145 $\pm$ 23,69 | 0,127 |
| Средненочное ДАД, мм рт. ст.      | 85 $\pm$ 12,99  | 99 $\pm$ 10,58  | 0,048 | 76 $\pm$ 9,08   | 87 $\pm$ 15,88  | 0,075 |
| Временной индекс ночного САД, %   | 52 $\pm$ 9,26   | 82 $\pm$ 16,24  | 0,015 | 61 $\pm$ 20,89  | 80 $\pm$ 15,85  | 0,253 |
| Временной индекс ночного ДАД, %   | 56 $\pm$ 10,24  | 84 $\pm$ 12,56  | 0,011 | 34 $\pm$ 17,12  | 66 $\pm$ 10,84  | 0,043 |

**Таблица 5. Факторы, оказывающие независимое влияние на прогрессирование ишемических повреждений белого вещества головного мозга**

| Показатель             | Коэффициент парциальной корреляции | <i>p</i> |
|------------------------|------------------------------------|----------|
| Возраст                | 0,13                               | 0,429    |
| Длительность АГ        | 0,59                               | 0,008    |
| Дневное САД            | 0,35                               | 0,026    |
| ИБ среднесуточного ДАД | 0,69                               | 0,001    |
| ИБ среднесуточного ДАД | 0,58                               | 0,011    |

Оценивая анамнестические данные о проводимой за 5-летний период постоянной гипотензивной терапии, достоверных различий между группами не отмечено: в группе без прогрессирования со стороны ФПБВ постоянно принимали гипотензивные препараты 36% пациентов, в группе с прогрессированием – 30%.

В группе пациентов, у которых появились ФПБВ, ранее отсутствовавшие, были достоверно выше исходные показатели среднесуточного, среднесуточного, среднесуточного систолического и диастолического АД, временных индексов суточного, дневного, ночного систолического и диастолического АД.

При проведении повторного мониторингирования те же показатели суточного мониторингирования АД также были выше в группе с отрицательной динамикой ФПБВ, достоверно выше временные индексы суточного, дневного и ночного систолического и диастолического АД (табл. 4). По уровню вариабельности АД за все периоды мониторингирования как при исходном, так и при повторном обследовании между данными группами достоверных различий не было.

Для определения факторов, оказывающих независимое влияние на отрицательную динамику со стороны ФПБВ, использовали метод множественной линейной регрессии (табл. 5). В регрессионную модель были включены показатели профиля АД, возраст и длительность АГ (параметры линейной модели:  $R=0,86$ ,  $R^2=0,75$ ,  $p=0,018$ ). По ее результатам были определены наиболее существенные показатели суточного профиля и продемонстрировано их независимое от возраста влияние на

прогрессирование со стороны ишемических повреждений (см. табл. 5).

Таким образом, результаты выполненного исследования свидетельствуют, что частота выявления ФПБВ является более высокой при повышении уровней среднесуточного систолического АД, среднесуточного систолического АД и временного индекса ночного систолического АД. По данным проспективного наблюдения, обнаружено, что у пациентов с появлением ФПБВ наблюдаются более высокие показатели индексов времени суточного, дневного, ночного систолического и диастолического АД, что позволяет предполагать, что нагрузка давлением наряду с более высокими исходными уровнями АД оказывает существенное влияние на появление данных патологических изменений головного мозга. Полученные данные свидетельствуют, что АГ является одним из факторов, повышающих вероятность возникновения ФПБВ, и применение метода суточного мониторингирования АД позволяет выделить группу больных с повышенным риском их появления.

#### Литература

1. Hachinski VC, Lassen NA, Marshall J. Multi-infarct dementia: A case of mental deterioration in the elderly. *Lancet* 1974; 2: 207–10.
2. Kobayashi S, Okada K, Koide H et al. Subcortical Silent brain infarction as a risk factor for clinical stroke. *Stroke* 1997; 10 (28): 1932–9.
3. Breteler MB, van Swieten JC, Bots ML, Grobbee DE, Claus JJ et al. Cerebral white matter lesions, vascular risk factors, and cognitive function in a population-based study: the Rotterdam Study. *Neurology* 1994; 44: 1246–52.
4. Goldstein IB, Bartzokis G, Hance DB. Relationship between Blood pressure and Subcortical Lesions in Healthy Elderly People. *Stroke* 1998; 29: 765–72.
5. Liao D, Cooper L, Jianwen C et al. Presence and severity of cerebral white matter lesions and hypertension, its treatment, and its control: the ARIC Study. *Stroke* 1996; 27: 2262–70.
6. Longstreth WT, Manolio TA, Arnold A et al. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people: the Cardiovascular Health Study. *Stroke* 1996; 27: 1274–82.
7. Arad JA, Johnson PC, Spetzler RF, Hodak JA. Incidental subcortical lesions identified on magnetic resonance imaging in the elderly: II. Postmortem pathological correlations. *Stroke* 1986; 17: 1090–7.
8. Chimowitz MI, Arad JA, Furlan AJ. Periventricular lesions on MRI: Facts and theories. *Stroke* 1989; 24: 7–12.
9. Havlik RJ, Foley DJ, Sawyer B. Variability in Midlife Systolic Blood Pressure is Related to Late-Life Brain White Matter Lesions. *Stroke* 2002; 33: 26.
10. Hendrie HC, Furlan MR, Austrom MG, Edwards MK, Williams MA. Foci on increased T2 signal intensity on brain MR scans of healthy elderly subjects. *Am J Neuroradiol* 1989; 10: 703–7.
11. Kirkpatrick JB, Hayman LA. White-matter lesions in MR imaging of clinically healthy brains of elderly subjects: Possible pathologic basis. *Radiology* 1987; 162: 509–11.

## Гомеостаз магния у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца: возможности коррекции препаратами магния

**О.И.Левина, В.Л.Макаров, С.К.Чурина**

**Лаборатория клинической и экспериментальной кардиологии Института физиологии им. И.П.Павлова РАН, Санкт-Петербург**

**Резюме.** Обследован 21 больной ишемической болезнью сердца, стенокардией I–II функционального класса в сочетании с умеренной артериальной гипертензией. Исследовалось влияние приема препаратов магния на уровень артериального давления, параметры ЭКГ, толерантность к физической нагрузке при проведении велоэргометрической пробы, липидный профиль сыворотки крови, состояние некоторых мембранных ион-транспортных систем в эритроцитах. Не отмечено влияния экзогенного магния на уровень артериального давления. Прием препаратов магния способствует снижению экскреции его с мочой и увеличению его внутриклеточной концентрации, положительно влияет на его гомеостаз и метаболизм других элементов, имеющих отношение к формированию сосудистой патологии.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, магний.

**Magnesium homeostasis in patients with arterial hypertension and coronary heart disease: potentialities of correction with magnesium preparations**

**O.I. Levina, V.L. Makarov, S.K. Churina**

**Summary.** Twenty-one patients with coronary heart disease, functional classes I–II angina pectoris concurrent with moderate arterial hypertension were examined. Magnesium preparations were studied for their effect on blood pressure values, ECG parameters, and exercise tolerance during a bicycle ergometric test, as well as serum lipid profile and some membranous ion-transporting systems in the red blood cells. Exogenous magnesium was not found to have any effect on blood pressure. The administration of magnesium preparations promotes a decrease in urinary excretion of magnesium and an increase in its intracellular concentration, positively affects its homeostasis and the metabolism of other elements related to the development of vascular abnormalities.

**Key words:** coronary heart disease, arterial hypertension, magnesium.