

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 616-073:616.12

НАРУШЕНИЯ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ПЕРФУЗИИ КАК ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗВЕНО КОГНИТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Ю.Б. Лишманов*, Н.Ю. Ефимова*, В.И. Чернов*, И.Ю. Ефимова*, Е.М. Идрисова**

*Учреждение РАМН НИИ кардиологии СО РАМН, г. Томск

**ГОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Росздрава, г. Томск

E-mail: chernov@cardio.tsu.ru

BRAIN PERFUSION DISTURBANCES AS PATHOGENETIC LINK OF COGNITIVE DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION AND IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

Yu.B. Lishmanov*, N.Yu. Efimova*, V.I. Chernov*, I.Yu. Efimova*, E.M. Idrisova**

*Institute of Cardiology of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk

**Siberian State Medical University, Tomsk

Цель исследования – изучить состояние церебрального кровотока у больных эссенциальной гипертензией и пациентов с метаболическим синдромом (МС). В исследование включены 23 пациента с гипертонической болезнью (ГБ) и 50 с МС, которым были проведены перфузионная ОЭКТ головного мозга и нейропсихологическое тестирование. Результаты ОЭКТ показали статистически значимо более низкие значения регионарного мозгового кровотока (рМК) у пациентов с МС по сравнению с больными ГБ. Снижение рМК у пациентов с метаболическим синдромом было выявлено в левой задней теменной доле на 6,3% ($p=0,004$), в правой и левой височных областях на 5,5% ($p=0,009$) и 7,1% ($p=0,001$) соответственно, а также в левой и правой затылочных долях на 9,2% ($p=0,00001$) и 8,1% ($p=0,00007$) по сравнению с церебральным кровотоком у больных ГБ. При проведении регрессионного анализа определена тесная взаимосвязь между рМК и когнитивным статусом. Таким образом, у больных метаболическим синдромом наблюдается более выраженное снижение мозгового кровотока и когнитивной функции, чем при ГБ.

Ключевые слова: однофотонная эмиссионная компьютерная томография, церебральная перфузия, артериальная гипертензия, метаболический синдром, когнитивная функция.

The aim of our study was to estimate and compare the regional cerebral blood flow (rCBF) in patients (pts) with arterial hypertension (AH) and metabolic syndrome (Met S). The study involved 23pts with AH and 50pts with Met S. All pts were studied by perfusion brain SPECT with ^{99m}Tc - HMPAO and comprehensive neuropsychological testing. The results of Brain SPECT showed that cerebral perfusion was significantly decreased in patients with regions of MetS in comparison with AH pts. The regional cerebral blood flow in pts with metabolic syndrome decreased by 6,3% ($p=0,004$) in left posterior parietal cortex, 5,5% ($p=0,009$) and 7,1% ($p=0,001$) in right and left temporal brain regions correspondingly, as well as by 9,2% ($p=0,00001$) and 8,1% ($p=0,00007$) in left and right occipital cortex, in comparison with AH pts. Relationship between rCBF and cognitive function was found.

Key words: single photon emission tomography, Brain perfusion, cognitive function, hypertension, metabolic syndrom.

Введение

В последние годы проблема метаболического синдрома (МС) и артериальной гипертензии (АГ), как факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, приобрела особое значение. Метаболический синдром, по признанию ВОЗ, представляет собой новую пандемию

XX века, распространенность которой в 2 раза превышает частоту встречаемости сахарного диабета. В ближайшие 25 лет ожидается увеличение темпов роста МС на 50% [1]. В проспективном исследовании ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) [2] было показано, что у лиц с МС случаи развития ишемического инсульта наблюда-

ются в 2 раза чаще по сравнению с группой контроля. Актуальность обсуждаемой проблемы определяется появлением все большего числа доказательств тесной взаимосвязи между артериальной АГ и другими компонентами МС. Так, при проведении ряда крупных многоцентровых исследований Фрамингемское, MRFIT (Multiple Risk factor Intervention Trial) [3, 4] обнаружено, что гипертоническая болезнь (ГБ) часто сочетается с нарушениями липидного и углеводного видов обмена, которые также являются факторами риска сердечно-сосудистых осложнений. Вероятность развития АГ среди лиц с избыточной массой тела на 50% выше, чем у лиц с нормальным весом (Фрамингемское исследование) [3]. В патогенезе метаболического синдрома артериальная гипертония может быть пусковой в развитии инсулинорезистентности, которая, в свою очередь, приводит к нарушению углеводного обмена и гиперинсулинемии [5].

В литературе также обсуждается проблема взаимосвязи метаболического синдрома, когнитивной дисфункции и развития сосудистой деменции [6, 7]. Однако до настоящего времени вопрос, каким образом МС влияет на когнитивную функцию, остается предметом дискуссий.

Целью настоящей работы явилось изучение состояния мозгового кровотока у больных метаболическим синдромом и пациентов с гипертонической болезнью, а также исследование взаимосвязи церебральной перфузии и когнитивной функции.

Материал и методы

В исследование включены 73 пациента: из них 50 (средний возраст $51,6 \pm 5,5$ года, 6 мужчин и 44 женщины) больных метаболическим синдромом и 23 (средний возраст $46,5 \pm 10$ лет, 15 мужчин и 8 женщин) пациента с ранее не леченной или неэффективно леченной ГБ II степени. Критериями исключения больных из группы ГБ II ст. явились наличие трех и более признаков: окружность талии более 102 см у мужчин и 88 см у женщин; повышение уровня триглицеридов до 1,7 ммоль/л и выше; уровень липопротеидов высокой плотности менее 1,0 ммоль/л у мужчин и 1,2 ммоль/л у женщин; уровень глюкозы натощак выше 6,1 ммоль/л.

Все больные прошли тщательное клинико-инструментальное обследование, включавшее сбор анамнеза, клиническое наблюдение, ЭКГ, биохимическое и морфологическое исследование крови, рентгенографию, эхокардиографию, доплер-исследование экстракраниальных сосудов, суточное мониторирование АД.

Критериями включения в исследование пациентов с МС явилось наличие у них 3 из 5 нижеперечисленных симптомов (АСЕ):

- 1) окружность талии более 102 см у мужчин и более 88 см у женщин;
- 2) повышение уровня триглицеридов до 1,7 ммоль/л и выше;
- 3) снижение липопротеидов высокой плотности менее 1 ммоль/л у мужчин и 1,2 ммоль/л у женщин;
- 4) повышение уровня АД выше 130/85 мм рт. ст.;
- 5) гликемия натощак выше или равна 6,1 ммоль/л и/или гликемия крови больше 7,8 и меньше 11,1 ммоль/л

через 2 ч после проведения перорального глюкозотолерантного теста.

Медицинскими критериями исключения пациентов из исследования явились: операции на открытом сердце с использованием ИК, применение общей анестезии в течение предшествующих 2 лет, тяжелые неврологические расстройства (в том числе инсульт), психические заболевания (включая наркотическую зависимость и хронический алкоголизм) в анамнезе, инфаркт миокарда, стенозирующий атеросклероз коронарных и сонных артерий, симптоматические и злокачественные артериальные гипертонии (АД 200/110 мм рт. ст. и выше); нарушения сердечного ритма и проводимости, хроническая почечная недостаточность, эндокринологическая патология, в том числе сахарный диабет, серьезный дефицит зрения и слуха, возраст больных, превышающий 75 лет, а также тяжелые сопутствующие заболевания, которые могли бы повлиять на проявления основного заболевания.

Всем обследуемым были выполнены однофотонная эмиссионная компьютерная томография головного мозга с ^{99m}Tc -ГМПАО, оценка неврологического статуса и когнитивной функции.

Перфузионная томосцинтиграфия головного мозга. Однофотонную эмиссионную компьютерную томографию головного мозга выполняли на двудетекторной гамма-камере "Forte" (Philips) после введения 740 МБк ^{99m}Tc -гексаметилпропиленаминоксима (ГМПАО).

Расчет значений объемного регионарного мозгового кровотока (рМК) в передней теменной, задней теменной, лобной верхней, лобной нижней, височной и затылочной областях, а также полушариях мозжечка производили с использованием трехкомпонентной модели кинетики ^{99m}Tc -ГМПАО, представленной N.Lassen с соавт., в модификации Y. Yonekura с соавт. [8].

Оценка неврологического статуса и когнитивной функции. Всем пациентам проводили стандартное неврологическое обследование. Когнитивную функцию оценивали, используя нейропсихологические тесты по схеме А.Р. Лурия и методики Векслера [9]: оценка слухоречевой краткосрочной памяти, продуктивности запоминания и долговременной памяти (запоминание 10 слов, воспроизведение рядов цифр в прямом и обратном порядке), оптико-пространственный гнозис (проба Равена), конструктивно-пространственный праксис (проба Хэда), мышление (толкование пословиц и поговорок, "сходство"), исследование пространственного мышления (проба Иеркса), динамика психической деятельности и внимания (таблицы Шульце, корректурная проба, "шифровка").

Проведение данной работы было одобрено Этическим комитетом НИИ кардиологии СО РАМН. У каждого пациента было получено информированное согласие на проведение исследований.

Статистическую обработку полученных данных проводили с применением пакета программ STATISTICA компании StatSoft.Inc, версия 6.0, с использованием t-критерия Стьюдента для сравнения средних. Для определения взаимосвязи между признаками использовали одно- или многофакторный регрессионный анализ с дисперсион-

ным анализом регрессии по F-критерию Фишера. Качество регрессионной модели оценивалось по величине квадрата множественного коэффициента корреляции (коэффициента детерминации) R^2 . Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p принимался равным 0,05. Результаты представлены как $M \pm \sigma$, где M – среднее арифметическое, σ – стандартное отклонение.

Результаты и обсуждение

Результаты ОЭКТ с ^{99m}Tc -ГМПАО показали статистически значимо более низкие значения церебральной перфузии у больных метаболическим синдромом по сравнению с пациентами с ГБ. При этом более низкие значения рМК у лиц с МС наблюдались в задних отделах левой теменной доли (на 6,3%, $p=0,004$), в правой и левой височных областях (на 5,5%, $p=0,009$ и 7,1%, $p=0,001$, соответственно), а также в левой и правой затылочных долях (на 9,2%, $p=0,00001$ и 8,1%, $p=0,00007$) по сравнению с церебральным кровотоком у пациентов с ГБ (рис. 1).

По данным стандартного неврологического обследования ни у одного пациента не отмечалось очаговой симптоматики.

Результаты нейропсихологического тестирования показали более выраженное нарушение кратковременной памяти у пациентов с МС на 16% ($p=0,003$) по сравнению с больными ГБ. Статистически значимых межгрупповых различий по показателям зрительной памяти, внимания, психомоторной скорости, а также оптико-пространственного гнозиса и конструктивно-пространственного праксиса у данных пациентов не отмечалось.

При проведении регрессионного анализа определена тесная взаимосвязь между рМК и когнитивным статусом пациентов. Так, и у больных ГБ и пациентов с МС показатели кратковременной памяти прямо зависели от уровня рМК в задних отделах левой теменной области ($R^2=0,225$; $p=0,035$, $R^2=0,3$; $p=0,0002$, соответственно), правой и левой височных долях ($R^2=0,20$; $p=0,048$, $R^2=0,22$; $p=0,002$, $R^2=0,262$; $p=0,021$, $R^2=0,13$; $p=0,020$, соответственно), а также от состояния церебрального кровотока в левой затылочной области ($R^2=0,216$; $p=0,002$, $R^2=0,94$; $p=0,043$, соответственно).

У пациентов с МС снижение показателей кратковременной памяти было взаимосвязано с обеднением церебральной перфузии в передних отделах правой и левой теменных долей ($R^2=0,216$; $p=0,002$, $R^2=0,94$; $p=0,043$, соответственно) и правой затылочной области ($R^2=0,125$; $p=0,021$). Кроме того, по данным многофакторного регрессионного анализа, у пациентов с МС мы отмечали тесную связь между снижением показателей конструктивно-пространственного гнозиса (по

данным пробы Равена) и ухудшением церебрального кровотока в левой затылочной доле ($R^2=0,251$; $p=0,0007$), в передних отделах правой и левой теменных долей ($R^2=0,149$; $p=0,011$, $R^2=0,139$; $p=0,014$, соответственно), а также задних регионах правой и левой теменных областей ($R^2=0,203$; $p=0,003$, $R^2=0,243$; $p=0,0009$, соответственно).

У больных ГБ показатели внимания (по результатам корректурной пробы) тесно коррелировали с уровнем кровотока в задней части правой теменной области ($R^2=0,27$; $p=0,022$), верхнем отделе левой лобной доли ($R^2=0,33$; $p=0,011$), правой височной доле ($R^2=0,346$; $p=0,008$), правой и левой затылочных областях ($R^2=0,279$; $p=0,02$, $R^2=0,24$; $p=0,033$, соответственно). Наряду с этим у данных пациентов была обнаружена статистически значимая зависимость между психомоторной скоростью (по показателям теста Шульте) и церебральной перфузией в правой височной области ($R^2=0,21$; $p=0,042$), нижней части левой лобной доли ($R^2=0,201$; $p=0,047$), правой передней теменной области ($R^2=0,352$; $p=0,015$), а показатели конструктивно-пространственного гнозиса были взаимосвязаны с уровнем рМК в правой затылочной доле ($R^2=0,206$; $p=0,043$).

Все вышеперечисленные факты свидетельствуют в пользу предположения о том, что в основе нейрокогнитивной дисфункции как при МС, так и при ГБ лежит снижение интенсивности церебральной перфузии. Наблюдаемые патологические изменения микроциркуляции у таких пациентов могут быть вызваны нарушением механизмов регуляции сосудистого тонуса, морфологическими изменениями прекапиллярных резистивных сосудов, а также разрежением микрососудистой сети [10].

Рядом исследователей нарушения цереброваскулярной ауторегуляции и перфузии головного мозга предположительно рассматриваются в качестве одного из звеньев патогенеза нейрокогнитивной дисфункции при повышенном артериальном давлении [11]. Ранее опубликованные нами данные [12, 13, 14] и результаты, полученные в настоящем исследовании, позволяют утверждать, что именно нарушение церебральной перфузии является

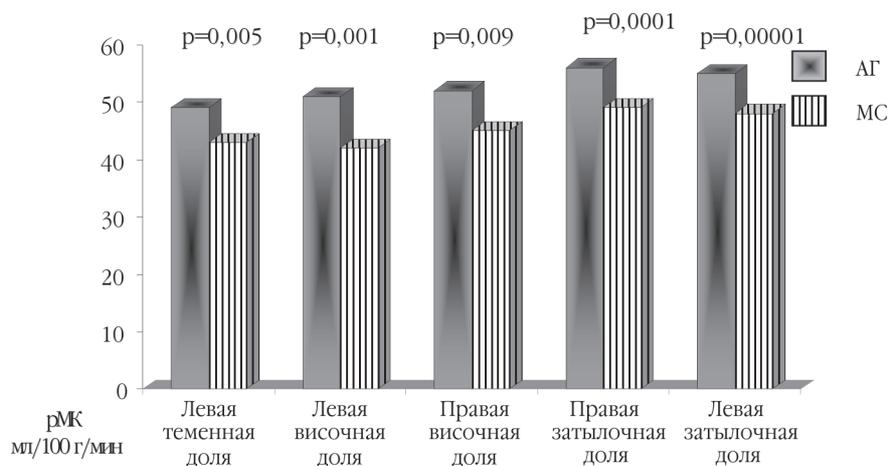


Рис. 1. Результаты ОЭКТ у пациентов с метаболическим синдромом по сравнению с показателями регионарного мозгового кровотока (рМК) у больных АГ

ся одной из важнейших причин развития нейрокогнитивного дефицита у больных ГБ и МС.

По данным E. Ferranini, A. Natali [15], у 80% лиц ГБ сопровождается метаболическими нарушениями, что, безусловно, отягощает прогноз заболевания. Примерно у половины из числа больных ГБ наблюдаются инсулинорезистентность и гиперинсулинемия [16]. С другой стороны, у лиц, страдающих ожирением, ГБ встречается в 3 раза чаще, а гипертриглицеридемия в 2 раза чаще, чем у лиц с нормальной массой тела [17].

Отдельные составляющие метаболического синдрома сами по себе могут оказывать негативное влияние на церебральную перфузию и, как следствие, на когнитивную функцию. Так, артериальная гипертензия [18], дислипидемия [19] и гиперинсулинемия [20] увеличивают риск развития деменции и когнитивных нарушений. Более того, у больных МС выявляется повышенная склонность к тромбообразованию [21]. Данный факт обусловлен увеличением содержания фибриногена и повышением активности ингибитора тканевого плазминогена (PAI-1), синтезируемого в основном адипоцитами висцеральной жировой ткани, который ингибирует тканевый активатор плазминогена, что приводит к замедлению расщепления фибрина [22]. Нарушение гемореологических свойств крови, в сочетании с гиперлипидемией способствует тромбообразованию и нарушению микроциркуляции жизненно важных органов. Этим обусловлено более раннее и тяжелое поражение органов-мишеней, в частности головного мозга у пациентов с МС, по сравнению с больными ГБ. Ожирение у лиц, страдающих ГБ, в 7 раз чаще приводит к развитию инсульта по сравнению с общей популяцией [23].

Таким образом, у пациентов с метаболическим синдромом наблюдается более выраженное снижение мозгового кровотока и когнитивной функции, чем при ГБ. Нарушение церебральной перфузии является важным патогенетическим звеном развития нейрокогнитивного дефицита у таких пациентов.

Литература

- Zimmet P., Alberti G. The metabolic syndrome: progress towards one definition for an epidemic of our time // *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* – 2008. – Vol.4, №5. – P. 239.
- The ARIC Investigators. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study: design and objectives // *Am. J. Epidemiol.* – 1989. – Vol.129. – P. 687–702.
- Kannel W., Cuppels L., Ramaswami R. et al. Higgs m regional obesity and risk of cardiovascular disease; the Framingham study // *J. Clin. Epidemiol.* – 1991. – Vol.44, №2. – P. 183–190.
- Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. MRFIT: Risk factor changes and mortality results // *J. Am. Med. Ass.* – 1982. – Vol.248. – P. 1465–1477.
- Ferrari P., Weidmann P. Insulin, insulin sensitivity and hypertension // *J. Hypertens.* – 1990. – Vol.8, №6. – P. 491–500. – (Review).
- Van den Berg E., Biessels G., de Craen A. et al. The metabolic syndrome is associated with decelerated cognitive decline in the oldest old // *Neurology.* – 2007, Sep. 4. – Vol.69, №10. – P. 979–985.
- Yaffe K., Kanaya A., Lindquist K. et al. The metabolic syndrome, inflammation, and risk of cognitive decline. // *J.A.M.A.* – 2004. – Vol.292, №18. – P. 2237–2242.
- Yonecura Y., Nishizawa S., Mukai T. SPECT with 99m-Tc- d, l hexamethyl propylene amine oxime (HM-PAO) compared with regional cerebral blood flow measured by PET. Effects of linearization // *J. Cerebral Blood Flow & Metab.* – 1988. – Vol.8. – P. 82–89.
- Wechsler D. Wechsler Memory Scale-Revised : Manual. – New York : Psychological Corporation, 1987.
- Levy B., Ambrosio G., Pries A., Struijker-Boudier H. Microcirculation in hypertension: a new target for treatment? // *Circulation.* – 2001. – Vol.104, №6. – P. 735–740.
- Nobili F., Rodriguez G., Marengo S. et al. Regional cerebral blood flow in chronic hypertension. A correlative study // *Stroke.* – 1993. – Vol.24, №8. – P. 1148–1153.
- Ефимова Н.Ю., Чернов В.И., Ефимова И.Ю. и др. Состояние церебральной гемодинамики и когнитивной функции у больных ИБС после аортокоронарного шунтирования // *Ангиология и сосудистая хирургия.* – 2004. – Т.10, №3. – С. 114–124.
- Ефимова Н.Ю., Чернов В.И., Ефимова И.Ю. и др. Когнитивная дисфункция и состояние мозгового кровообращения у больных артериальной гипертензией, возможности медикаментозной коррекции // *Неврологии и психиатрии.* – 2008. – №11. – С. 10–15.
- Chernov V., Efimova N., Efimova I., Ahmedov S.H., Lishmanov Yu. Short-term and long-term cognitive function and cerebral perfusion in off-pump and on-pump coronary artery bypass patients // *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg.* – 2006. – №29. – P. 74–81.
- Ferranini E., Natali A. Essential hypertension, metabolic disorders and insulin resistance // *Am. Heart. J.* – 1991. – Vol.121. – P. 1274–1462.
- Lind L., Berne Ch., Lithell H. Prevalence of insulin resistance in essential hypertension // *J. Hypertens.* – 1995. – Vol.13, Pt.1. – P. 1457–1462.
- Kaplan N. The deadly quartet. The upper body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension // *Arch. Int. Med.* – 1989. – Vol.149. – P. 1514–1520.
- Knopman D., Boland L.L., Mosley T. et al. Cardiovascular risk factors and cognitive decline in middle-aged adults // *Neurology.* – 2001. – Vol.56. – P. 42–48.
- Evans R.M., Emsley C.L., Gao S. et al. Serum cholesterol, APOE genotype, and the risk of Alzheimer's disease: a population-based study of African // *Am. Neurology.* – 2000. – Vol.54. – P. 240–242.
- Kanaya A., Barrett-Connor E., Gildengorin G., Yaffe K. Change in cognitive function by glucose tolerance status among older adults: a 4-year prospective study of the Rancho Bernardo study cohort // *Arch. Intern. Med.* – 2004. – Vol.164. – P. 1327–1333.
- Juhan-Vague I., Thompson S.G., Jespersen J. Involvement of the hemjstatic system in the insulin resistance syndrome. A study of 1500 patients with angina pectoris // *Arterioscl. Thromb.* – 1993. – Vol.13. – P. 1865–1873.
- Weigle D. Leptin and other secretory products of adypocites modulate multiple physiological functions // *Ann. Endocrinol. (Paris)* 1997. – Vol.58. – P. 132–136.
- Castelli W. Cardiovascular disease and multifactorial risk: challenge of the 1980s // *Am. Heart J.* – 1983. – Vol.106. – P. 1191–1200.

Поступила 20.09.2009