

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 616.12–008.331.1–06:616.831] –073.756.8

Е.В. Федоренко*, **Н.Л. Афанасьева***,
Т.А. Шелковникова*, **Н.В. Книпенберг****,
В.Ф. Мордовин*, **В.Ю. Усов***

E-mail: ussov1962@yandex.ru

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ГЕМАТЭНЦЕФАЛИЧЕСКОГО БАРЬЕРА С ПОМОЩЬЮ КОНТРАСТИРОВАННОЙ МР-ТОМОГРАФИИ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С ГИПЕРТЕНЗИОННОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ

* ГУ НИИ кардиологии СО РАМН, г. Томск, Россия;

** Негосударственное медицинское учреждение
«Лечебно-диагностический центр», г. Томск

ВВЕДЕНИЕ

Нарушения мозгового кровообращения представляют собой одно из наиболее частых осложнений артериальной гипертензии и, как правило, приводят к более высокой степени инвалидизации пациентов, чем нарушения коронарного кровообращения у таких пациентов [2, 10]. Поэтому исследование факторов, способствующих развитию церебральных нарушений кровообращения, их инструментальное выявление у пациентов с артериальной гипертензией сохраняют свою высокую актуальность.

Это тем более важно, что до сих пор не существует единого подхода к инструментальному выявлению факторов риска развития органических нарушений мозгового кровообращения у пациентов с артериальной гипертензией. Значительные по объему включенных больных исследования ограничивались лишь оценкой уровня артериального давления при однократном измерении или при суточном мониторинге [7]. Информативная инструментальная оценка поражения органов-мишеней при артериальной гипертензии проводится недостаточно. В последнее время в ходе инструментальных исследований состояния головного мозга при артериальной гипертензии средствами МР-томографии было показано,

что при наличии МРТ-признаков перивентрикулярного отека значительно повышается частота острых нарушений мозгового кровообращения, в том числе и летальных [4].

При этом одним из важнейших и при том не решенных до сих пор вопросов является взаимоотношение перивентрикулярного отека с нарушением гематоэнцефалического барьера в области этого отека. В частности, насколько микроциркуляторные нарушения типа стаза сопровождаются изменениями проницаемости ГЭБ для гидрофильных соединений, которые, как правило, сопровождаются повышенной вероятностью геморрагий или ишемического инсульта [10].

Один из важнейших факторов, способствующих развитию ишемического повреждения, – поражение эндотелия церебрального русла, проявляется на ранних стадиях, в первую очередь усилением проницаемости эндотелия для гидрофильных макромолекул.

Контрастированная МРТ представляет собой один из эффективных методов оценки проницаемости гистогематических барьеров при физиологических исследованиях в норме [1] и при различных патологических состояниях, а также в эксперименте [6]. Поэтому мы выполнили исследование состояния ГЭБ у пациентов с впервые выявленной АГ II-III стадий, сопровождавшейся выраженными изменениями со стороны ликворной системы и перивентрикулярной отечностью различной степени тяжести, с помощью контрастированной МРТ головного мозга.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 12 пациентов с артериальной гипертензией II-III стадий, у которых при первичном исследовании (при обращении по поводу стойкого повышения артериального давления) было выполнено МР-томографическое исследование головного мозга и установлено наличие перивентрикулярных повреждений и нарушений микроциркуляции. В качестве контрольных групп послужили, во-первых, 9 клинически здоровых лиц сравнимого возраста ($40,7 \pm 11,4$ года), без признаков повышения артериального давления, без данных за перенесенное повреждение головного мозга какого-либо генеза. Во-вторых, в качестве контрольной группы также были использованы данные исследований 10 лиц с перенесенной в прошлом контузией травматического генеза, с формированием расширения боковых желудочков по открытому типу (без признаков окклюзии оттока ликвора на каком-либо уровне). У пациентов наряду с ежедневным измерением артериального давления проводилось суточное мониторирование АД (системами полностью автоматического измерения артериального давления CardioTens 0364 (Meditech Kft, Hungary).

Контрастированное МРТ-исследование головного мозга. МР-томография всем обследованным выполнялась в лаборатории магнитно-резонансной

томографии ГУ НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН. Исследование проводили на низкопольном магнитно-резонансном томографе Magnetom-OPEN (Siemens AG, Германия), имеющем резистивный магнит с силой магнитного поля 0,2 Т. Для получения T₁- и T₂-взвешенных изображений использовалась импульсная последовательность спин-эхо или турбо-спин-эхо. Для T₁-взвешенных изображений, выполненных в аксиальной плоскости, параллельно орбитомеатальной линии, а также в сагиттальной плоскости, центрируясь на область гипофиза, применялись параметры: TR=450 ms, TE=15 ms, угол α=70°. Изображения в режиме T₂-взвешивания имели следующие параметры: TR=6000 ms, TE=117 ms – и проводились в аксиальной плоскости. Толщина срезов составляла 6 мм.

После введения парамагнетика в дозе 3 мл 0,5М раствора на 10 кг веса спустя 5-7 мин выполнялось повторное исследование в T₁-взвешенном режиме с получением аксиальных срезов головного мозга, при тех же параметрах исследования и том же анатомическом расположении тела пациента и аксиальных срезов, что и до введения парамагнетика.

Количественная обработка результатов исследования выполнялась следующим образом.

По всем бассейнам кровоснабжения головного мозга с помощью средств обработки изображений определялась интенсивность T₁-взвешенного изображения до и после введения контраста-парамагнетика в аппаратных единицах интенсивности. Индекс усиления интенсивности оценивался для всех локализаций как отношение интенсивностей T₁-взвешенного изображения после введения контрастного препарата к исходному:

$$ИУ = \left(\frac{ИС_{T_1-взв. Контраст}}{ИС_{T_1-взв. Исходн}} \right).$$

Величины индекса усиления T₁-взвешенного изображения в различных структурах мозга при контрастированном Магневистом МРТ-исследовании головного мозга по группам пациентов с АГ с гипертензивной энцефалопатией, без нее и контрольной

		$ИУ = \left(\frac{ИС_{T_1-взв. Контраст}}{ИС_{T_1-взв. Исходн}} \right)$		
		Контрольная группа	Гипертензивная энцефалопатия	АГ без энцефалопатии
Теменная область больших полушарий	Серое вещество	1,0±0,02	1,02±0,02	1,01±0,03
	Белое вещество	1,01±0,03	1,03±0,03	1,01±0,02
Перивентрикулярные области (с включением базальных ядер)		1,01±0,03	1,07±0,02*	1,03±0,02
Гипофиз		1,12±0,04	1,09±0,04	1,11±0,03

Величины индекса усиления T₁-взвешенного изображения в различных структурах мозга при контрастированном Магневистом МРТ-исследовании головного мозга по группам пациентов с АГ представлены в таблице 1.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У здоровых лиц контрольной группы картина МР-томограмм до и после введения контраста-парамагнетика фактически не отличалась, за исключением физиологического усиления структур венозных сплетений боковых желудочков, а также области гипофиза и его ножки. Такой характер распределения соответствует кинетическим свойствам классических парамагнетиков на основе комплексов ДТПА и его аналогов и хорошо известен с момента введения контрастов-парамагнетиков в практику клинической МР-томографии.

При обследовании пациентов с неокклюзивной (нормотензивной) венгерокулодилатацией, но с нормотонией, а следовательно, с отсутствием перивентрикулярных микроциркуляторных нарушений – при введении парамагнетиков МР-картина значимо не отличалась от таковой у здоровых контрольных лиц. В частности, степень усиления интенсивности изображений была в этой группе только в области боковых желудочков (сосудистых сплетений), а также в области турецкого седла (гипофиза). Визуальная картина МРТ при контрастировании парамагнетиком представлена на рисунке 1.

В отличие от представленных выше контрольных групп пациенты с гипертензивной энцефалопатией характеризовались не только усилением интенсивности изображения сосудистых сплетений боковых желудочков и гипофиза при введении парамагнетика, но и умеренным усилением изображения в области базальных ядер и перивентрикулярных структур («шапочек» в окружении передних и задних рогов боковых желудочков). Количественные показатели степени усиления интенсивности представлены в таблице 1, а картина усиления – на рисунке 2.

Таким образом, данные контрастированного МР-томографического исследования головного мозга показывают, что у этих лиц с гипертензионной энцефалопатией отмечаются микроциркуляторные нарушения в терминальных участках бассейнов средних мозговых артерий, и в частности в области базальных ядер, а также в окружении боковых желудочков.

При контрастированном МР-томографическом исследовании пациентов с гипертензионной энцефалопатией в нашем исследовании было

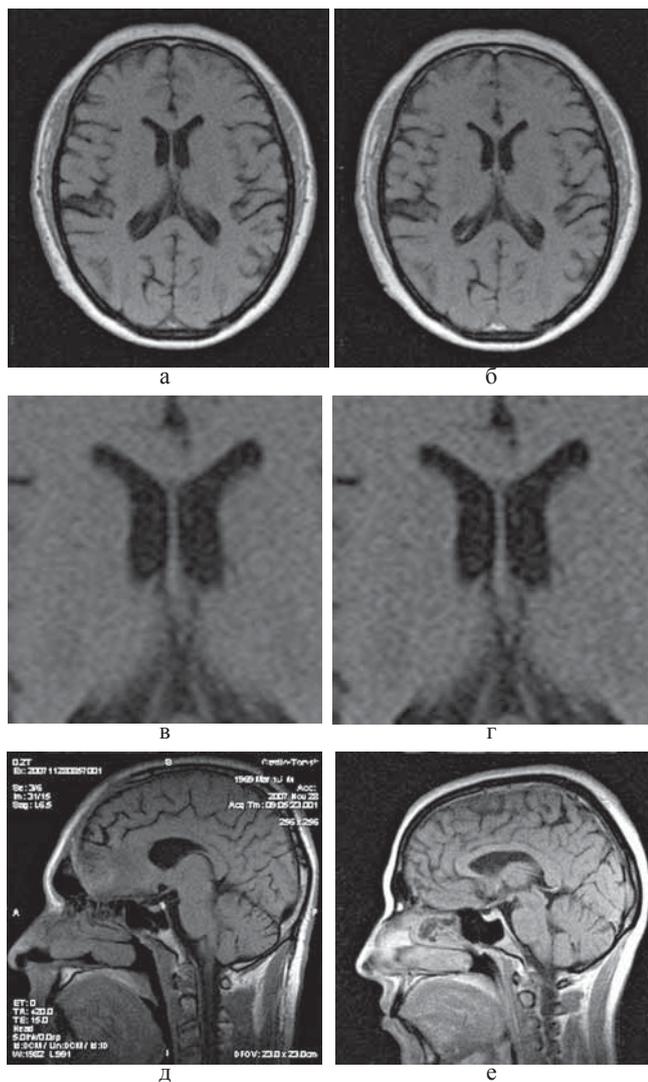


Рис. 1. Картина отсутствия накопления контрастного препарата-парамагнетика (Магневист) структурами мозга при T_1 -взвешенном МР-томографическом контрастированном исследовании у пациента-нормотоника с умеренным расширением боковых желудочков без видимых микроциркуляторных нарушений. Представлены аксиальные срезы на уровне боковых желудочков в T_1 -взвешенном режиме до (а – нормальное, в – увеличенное $\times 3$) и после (б – нормальное, г – увеличенное $\times 3$) контрастирования парамагнетиком. Минимальное накопление контраста в области сосудистых сплетений задних рогов боковых желудочков (рис. 1б). На сагитальных срезах до и после контрастирования (д и е, соответственно) можно видеть нормальное интенсивное накопление контраста тканью гипофиза и слизистыми оболочками

выявлено умеренное, но достоверное усиление T_1 -взвешенного изображения базальных ядер и перивентрикулярных отделов при введении этим пациентам парамагнитного контрастного препарата. Накопление при этом было достаточно минимально выраженным, составляя 5-12%, и, таким образом, заметно уступало степени усиления, наблюдаемой при введении контрастов-парамагнетиков пациентам с злокачественными новообразованиями или при остром ишемическом повреждении, когда интенсивность изображения в T_1 -взвешенном режиме усиливается на 30-170%.

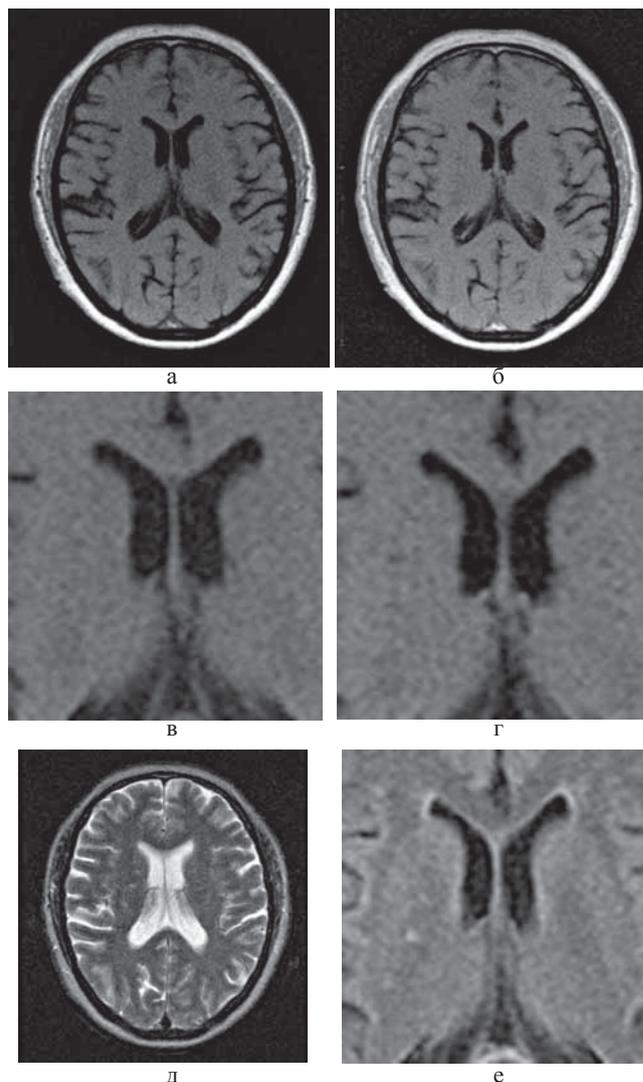


Рис. 2. Картина микроочагового накопления контрастного препарата-парамагнетика (Магневист) в головном мозге при T_1 -взвешенном МР-томографическом контрастированном исследовании у пациента с расширением боковых желудочков и перивентрикулярными микроциркуляторными нарушениями на фоне АГ и гипертензивной энцефалопатии. Представлены аксиальные срезы на уровне боковых желудочков в T_1 -взвешенном режиме до (а – нормальное, в – увеличенное $\times 3$) и после (б – нормальное, г – увеличенное $\times 3$) парамагнитного контрастирования. При контрастировании видно усиление интенсивности изображения в области микроциркуляторных нарушений в окружении переднего рога левого бокового желудочка и в области базальных ядер справа. Здесь же признаки гипертензивной энцефалопатии на T_2 -взвешенном срезе (д) и на T_2 -IRM исследовании (е)

Однако изменение интенсивности T_1 -взвешенного изображения совершенно значительно и указывает на повреждение у этих пациентов гематоэнцефалического барьера в терминальных отделах бассейнов средних мозговых артерий, а также перивентрикулярно, где при энцефалопатии, сопутствующей артериальной гипертензии, обычно наблюдаются нарушения микроциркуляции и явления интерстициального отека с формированием типичных для гипертензивной энцефалопатии изменений на T_2 -взвешенной и T_2^* -взвешенной МР-томограммах.

Ранее в проспективном популяционном исследовании

довании [10] было доказано, что при наличии МР-томографических признаков перивентрикулярных микроциркуляторных нарушений у лиц с АГ значительно повышается вероятность развития инвалидизирующих и летальных нарушений мозгового кровообращения. Однако остается неясным, происходит ли это в результате локальных микроциркуляторных нарушений в главном органе-мишени артериальной гипертензии – головном мозге, или это лишь одно из локальных проявлений общесистемных патологических эффектов при АГ. Полученные в настоящей работе данные дают патофизиологическое обоснование клиническому факту повышенной частоты ОНМК при гипертензивной энцефалопатии. Значимое экстравазальное накопление гидрофильного парамагнетика – маркера патологической сосудистой проницаемости эндотелия именно в тех регионах, где и происходят наиболее часто ОНМК при АГ, доказывает, что у пациентов с гипертензивной энцефалопатией имеет место повреждение эндотелия с усилением сосудистой проницаемости и экстравазацией гидрофильных макромолекул, что, как было показано в эксперименте на моделях миокардиальной и мозговой ишемии, значимо связано с риском ишемических нарушений и формирования повреждения ткани.

Данные, приведенные в настоящем исследовании, статистически недостаточны для популяционно обоснованных выводов о влиянии факта накопления парамагнетика в базальных и перивентрикулярных структурах на прогноз течения АГ пациентов с гипертензивной энцефалопатией, тем более на фоне антигипертензивной терапии. Однако они дают все основания для более широкого исследования состояния микроциркуляции головного мозга средствами контрастированной МР-томографии и, возможно, широкого проведения у лиц с АГ не только нативной бесконтрастной МРТ, но и контрастированного исследования с целью выделения групп пациентов с повышенным риском церебральных осложнений АГ и соответствующей дальнейшей медикаментозной коррекции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Saeed M., Higgins C.B., Geshwind J.F., Wendland M.F. T_1 -relaxation kinetics of extracellular MR agents in normal and acutely reperfused infarcted myocardium using echo-planar MR imaging // Eur. Radiol. 2000. V. 10. P. 310-318.
2. Sacco R., Chair M., Emelia J. et al. Risk factors // Stroke. 1997. V. 28. P. 1507-1517.
3. Reutern G. Ultrasound diagnosis of Cerebrovascular disease. /G. Reutern, H. Budinggen // Stuttgart; N.Y. – Georg Trieme Verlag, 1993.

4. Reulen H.J., Graham R., Spatz M. et al Role pressure gradients and bulk flow in dynamics of vasogenic brain edema. // J. Neurosurgery. 1977. V. 46. P. 24-35.
5. Reiche W., Weiler C., Buell U., Keiser H.-J., Kersting A., Ringelstein E.B. Bestimmung der regionalen zerebrovascularen Perfusionsreserve(rCPR) mit der quantitativen Fluss /Volumen (F/V) SPECT // Fortschr.Roentgenstr.1990. V. 51. N.1. Ss. 46-40.
6. Parizel P.M., Degryse H.R., Gheuens J. e.a Gadolinium-DOTA enhanced MR imaging of intracranial lesions. // J.Comput.Assist.Tomogr. 1989. V. 13. №3. P. 378-385.
7. Merrick M., Ferrington C., Cowen S. Parametric imaging of cerebral vascular reserves 1. Theory, validation and normal values // Eur.J.Nucl.Med. 1991. V. 18. N.3. P. 171.
8. Мчедлишвили Г.И. Микроциркуляция крови: общие закономерности регулирования и нарушений. Л.Наука, 1998. – С. 203.
9. Knapp W.H., Kummer W.H., Kuebler W. Imaging of cerebral blood flow-to-volume distribution using SPECT // J.Nucl.Med. 1986. V. 27. N.4. P. 465-470.
10. Мордовин В.Ф., Семке Г.В., Афанасьева Н.Л., Лукьяненко П.И., Карпов Р.С. Церебральная патология у больных с артериальной гипертензией. Диагностика и лечение. //Томск, 2007. – С. 9-122.
11. Гусев Е.И. Методы исследования в неврологии и нейрохирургии. – М.: Нолидж, 2000. – С. 222-236.

EVALUATION OF BLOOD-BRAIN BARRIER IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND ENCEPHALOPATHY USING CONTRAST-ENHANCED MRI

E.V. Fedorenko, N.L. Afanasjeva,
T.F. Shelkovnikova, N.V. Knipenberg,
V.F. Mordovin, W.Yu. Ussov

SUMMARY

The study included 15 patients with arterial hypertension and verified periventricular enhancement of T_2 -weighted MR image in a zone around the horns of lateral brain ventricles. All patients as well as control nonhypertensive group underwent MRI study enhanced with injection of paramagnetic contrast agent as 2 ml of 0,5M saline solution per 10 kg of BW. The enhancement of periventricular T_1 -weighted image after contrast injection was quantified as ratio of MRI intensities after and before injection. Increase of permeability of blood-brain barrier in zones of periventricular hypostasis was revealed.

Key words: arterial hypertension, hypertensive encephalopathy, contrast enhanced MRI, hematoencephalic barrier.