

Ранние стадии формирования гипертензивной энцефалопатии и современные возможности церебропротективной терапии

В.Ф. Мордовин, Г.В. Семке, М.В. Колодина

ГУ НИИ кардиологии Томского научного центра СО РАМН. Томск, Россия

Early stages of hypertensive encephalopathy development and modern potential of cerebro-protective therapy

V.F. Mordovin, G.V. Semke, M.V. Kolodina

Research Institute of Cardiology, Tomsk Scientific Center, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences. Tomsk, Russia

Цель. Изучить структурные изменения головного мозга у больных артериальной гипертензией (АГ) в сопоставлении с результатами суточного мониторингирования артериального давления (СМАД) и влияния антигипертензивной терапии на их динамику.

Материал и методы. Обследованы 212 больных АГ в возрасте 40-60 лет (средний возраст $48,3 \pm 5,7$). Проводились магнитно-резонансная томография и эмиссионная компьютерная томография головного мозга, СМ АД. Для лечения использовали эналаприл дозе 5-20 мг/сут. ($n=32$) и индапамид-ретард в дозе 1,5 мг/сут. ($n=32$) в течение 24 недель.

Результаты. Обнаружена достоверная связь между структурными изменениями мозга, частота выявления которых у больных АГ составляет 89,5%, и параметрами СМАД. Под влиянием терапии индапамидом и эналаприлом отмечалось достоверное снижение АД по данным СМ, улучшение церебральной перфузии (преимущественно затылочной области), снижение выраженности нарушений ликвородинамики и перивентрикулярного отека. Лучшая динамика показателей наблюдалась на фоне индапамида.

Заключение. Нормализация суточного профиля АД под влиянием терапии индапамидом ретард сопровождается улучшением перфузии мозга и снижением степени выраженности его структурных изменений. Динамика церебральных нарушений под влиянием терапии эналаприлом выражена в значительно меньшей степени.

Ключевые слова: гипертензивная энцефалопатия, магнитно-резонансная томография, перфузия головного мозга, терапия.

Aim. To study structural cerebral changes in patients with arterial hypertension (AH), taking into consideration 24-hour blood pressure monitoring (BPM) results and their dynamics during antihypertensive therapy.

Material and methods. In total, 212 AH patients aged 40-60 years (mean age $48,3 \pm 5,7$ years) were examined. Cerebral magnetic resonance tomography, cerebral emission computed tomography, and 24-hour BPM were performed. The therapy included enalapril (5-20 mg/d; $n=32$) and indapamide retard (1,5 mg/d; $n=32$) for 24 weeks.

Results. Structural cerebral changes, observed in 89,5% of AH patients, were significantly associated with 24-hour BPM parameters. Indapamide and enalapril therapy was associated with significant BP reduction, according to 24-hour BPM data, as well as with cerebral perfusion improvement (primarily in occipital region) and decreased disturbances of liquor circulation and periventricular edema. The parameters studied improved to a greater extent in the indapamide group.

Conclusion. Circadian BP profile normalization, during indapamide retard therapy, was associated with improved cerebral perfusion and structure. Positive dynamics of cerebral parameters was manifested to a lesser extent in the enalapril group.

Key words: Hypertensive encephalopathy, magnetic resonance tomography, cerebral perfusion, therapy.

© Коллектив авторов, 2007

E-mail: semke@cardio.tsu.ru

Тел.: (3822) 55-81-25, 55-81-22

В настоящее время мозговой инсульт (МИ) занимает второе место в мире по частоте летальности и первое место в качестве причины инвалидизации населения. В России ежегодно регистрируется > 450 тыс. МИ, при этом смертность от цереброваскулярных болезней (ЦВБ) в стране остается одной из наиболее высоких и составляет 319,8 на 100 тыс. населения [1]. Поэтому естественно, что снижение частоты возникновения МИ рассматривается в качестве одной из наиболее актуальных проблем здравоохранения. Изучению вопросов, касающихся диагностики и лечения ранних стадий гипертензивной энцефалопатии (ГЭ), уделяется значительно меньше внимания, хотя не вызывает сомнений, что именно прогрессирование хронических форм патологии представляет собой основу развития цереброваскулярного континуума, итогом которого служит возникновение обширных МИ. Основной причиной этого является трудность диагностики начальных стадий ГЭ, что значительно ограничивает возможности изучения механизмов их возникновения и прогрессирования.

В последние годы для выявления патологических изменений головного мозга все чаще используется магнитно-резонансная томография (МРТ) головы, являющаяся наиболее информативной из современных нейровизуализационных методик. В результате обследования пациентов без неврологических нарушений было показано, что латентные лакунарные инфаркты и признаки перивентрикулярного отека головного мозга у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) встречаются значительно чаще, чем у нормотензивных пациентов [2-4]. Тем не менее, специальные исследования, посвященные изучению особенностей структурных проявлений патологии мозговых сосудов в зависимости от особенностей течения АГ, до настоящего времени не проводили. Следует также отметить, что регистрируемые врачом показатели артериального давления (АД), использованные в этих работах, недостаточно достоверно отражают истинный уровень АД и его колебания на протяжении суток.

В связи с этим целью работы стало изучение частоты распространения и степени выраженности структурных изменений головного мозга у больных АГ в сопоставлении с результатами суточного мониторинга (СМ) АД и определение возможности обратного развития церебральной патологии под влиянием антигипертензивной терапии.

Материал и методы

Исследования выполнены у 212 больных ГБ обоего пола в возрасте 40-60 лет (средний возраст $48,3 \pm 5,7$). Распределение больных по стадиям ГБ и степеням (ст.) АГ проведено в соответствии с Российскими рекомендациями ВНОК 2004.

Критериями включения в исследование являлись:

- информированное согласие на участие в проводимом исследовании;

- установленный по результатам расширенного клинико-инструментального исследования диагноз ГБ I-III стадии, соответствующий понятию эссенциальной АГ;

- отсутствие выраженных острых и хронических заболеваний, требующих медикаментозной коррекции, а также отсутствие неврологической симптоматики, черепно-мозговых травм и нейроинфекций в анамнезе.

Критерии исключения пациентов из исследования следующие:

- симптоматический характер АГ;
- наличие явных органических поражений органов-мишеней (инфаркт миокарда, стенозирующий атеросклероз сонных и коронарных артерий, МИ и т.д.).

СМАД проводили при помощи неинвазивных портативных систем "SpaceLabs Medical" 90207 (США) и АВРМ-02 фирмы Meditech (Венгрия), в основе работы которых лежит осциллометрический метод измерения АД. Измерения производились в течение 24 часов с интервалом 15 мин во время бодрствования и сна, период ночного сна определяли индивидуально по дневникам мониторинга.

Перфузию головного мозга оценивали с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии на гамма-камере «Омега 500» ("Technicare", США-ФРГ) с использованием ^{99m}Tc -гексаметилпропиламинооксида (ГМПАО), коммерческое название Церетек ("Amersham Ltd.", Великобритания).

МРТ головы выполняли на низкочастотном МР-томографе Magnetom-Open (Siemens Medical) с напряженностью магнитного поля 0,22Т. При анализе томограмм определяли наличие МРТ-признаков внутричерепной гипертензии, нарушения ликвородинамики и участков цереброваскулярной ишемии в виде лакунарных инфарктов и фокальных повреждений белого вещества.

Терапевтический раздел исследования включал 64 больных, из которых у 32 для лечения использовали индапамид-ретард (Арифон®-ретард, Лаборатории Сервье, Франция) в дозе 1,5 мг/сут. в течение 24 недель. У 32 больных применяли эналаприл (Эднит, Гедеон Рихтер, Венгрия) в дозе 5-20 мг/сут. в течение 24 недель. Рандомизацию больных по характеру антигипертензивного лечения проводили методом случайных чисел. Всем пациентам исходно и через 6 месяцев от начала терапии выполняли СМАД, ультразвуковое исследование сердца, определение перфузии головного мозга и МРТ головы.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета прикладных статистических программ Statistica for Windows 6.0.

Результаты и обсуждение

Анализируя результаты МРТ головы, выполненной у обследованных пациентов, следует отметить, что у 89,5% больных АГ без неврологической симптоматики были обнаружены структурные изменения головного мозга. Наиболее частыми из них: нарушения ликвородинамики (67%), перивентрикулярный отек (57,3%), фокальные повреждения белого вещества (65,8%) и лакунарные инфаркты головного мозга (19,1%).

Важно отметить, что с врачом регистрируемыми показателями АД были связаны только частота обнаружения нарушений ликвородинамики и ла-

Таблица 1

Показатели, имеющие наибольшее значение для формирования ГЭ

Показатели	Коэффициенты парциальной корреляции
Возраст	0,51**
Среднедневное САД	0,44*
Средноночное САД	0,47**
ИБ среднесуточного САД	0,45**
Вар ночного САД	0,39*

Примечание: * - $p < 0,01$; ** - $p < 0,001$; ИБ – индекс времени; Вар – вариабельность.

Таблица 2

Влияние индапамида ретард на динамику показателей АД

Показатель	До лечения	Через 6 мес. терапии
Среднесуточное САД	147,1±7,7	132,6±11,5**
Среднесуточное ДАД	93,3±5,6	84,6±8,9*
Среднедневное САД	151,1±7,7	136,7±11,7*
Среднедневное ДАД	97,4±6,0	88,3±9,1*
Средноночное САД	138,8±12,3	122,3±11,9*
Средноночное ДАД	85,7±7,8	75,2±8,7*

Примечание: значения АД измерялись в мм рт.ст.; * - $p < 0,01$; ДАД – диастолическое АД.

Таблица 3

Влияние эналаприла на динамику показателей АД

Показатель	До лечения	Через 1 мес. терапии	Через 3 мес. терапии	Через 6 мес. терапии
Среднесуточное САД	149,3±10,3	137,8±13,9**	142,3±12,8**	135,3±10,2*
Среднесуточное ДАД	93,6±10,4	86,6±11,0**	90,6±12,3**	85,2±9,0*
Среднедневное САД	154,2±11,2	141,7±13,6**	146,8±13,7*	140,7±11,0*
Среднедневное ДАД	98,1±10,7	90,2±11,4**	94,6±12,9**	89,3±8,9*
Средноночное САД	139,2±12,5	128,1±16,7*	131,2±14,7*	121,6±11,3*
Средноночное ДАД	84,8±11,1	77,8±12,1**	80,9±13,8**	74,4±10,3*

Примечание: значения АД измерялись в мм рт.ст.; * - $p < 0,01$; ДАД – диастолическое АД.

Таблица 4

Влияние индапамида ретард на результаты перфузионной скинтиграфии головного мозга

Области мозга	Количество гипоперфузируемых секторов До лечения	После лечения
Лобная	24	17
Теменная	16	13
Височная	33	28
Затылочная	20	11* Z=2,27
Всего	93	69

Примечание: * - $p < 0,05$.

кунарных инфарктов головного мозга. Частота выявления и степень выраженности других структурных проявлений ГЭ у пациентов с I-III ст. АГ согласно классификации существенно не различались. В значительно большей степени изменения головного мозга были связаны с показателями СМАД. Для определения характера этой связи использовался метод множественной линейной регрессии. В регрессионную модель были включены показатели СМАД, возраст пациентов и длительность заболевания (параметры линейной модели: $R=0,81$; $R=0,66$; $p=0,003$). Это позволило определить наиболее значимые показатели АД, оказывающие независимое от возраста влияние на формирование ГЭ (таблица 1).

Полученные данные свидетельствуют о том, что из модифицируемых факторов изменение пока-

зателей систолического АД (САД) по данным его СМ оказывает наиболее выраженное влияние на формирование структурных признаков церебросудистой патологии. Обращает также внимание, что уровень САД в ночные часы коррелировал с МРТ изменениями головного мозга более тесно, чем его среднедневные значения, что вероятно и является одной из причин недостаточно четкой связи между врачом регистрируемыми показателями АД и структурными проявлениями ГЭ.

Под влиянием терапии индапамидом-ретард и эналаприлом наблюдали статистически достоверное снижение уровней АД, как по данным врачебных измерений, так и по результатам его СМ (таблицы 2 и 3).

Перфузионная томоскintiграфия головного мозга была выполнена у 35 больных АГ до и после 6-

Таблица 5

Влияние эналаприла на результаты перфузионной сцинтиграфии головного мозга

Области мозга	Количество гипоперфузируемых секторов	
	До лечения	После лечения
Лобная	23	28
Теменная	25	20
Височная	40	33
Затылочная	14	11
Всего	102	92

Таблица 6

Влияние терапии индапамидом на линейные размеры ликворопроводящей системы у больных АГ (M±SD)

Показатель, мм	До лечения	После лечения	p
Желудочки мозга			
Латеральные желудочки: Тело справа	8,00±2,12	7,47±2,13	0,043
Тело слева	8,03±2,14	7,43±1,81	0,050
Тело, средний размер	8,02±1,92	7,45±1,78	0,033
Передние рога, средний размер	4,96±1,49	4,38±1,25	0,041
IV желудочек, поперечник	7,37±2,20	6,57±2,05	0,015
Субарахноидальные пространства			
Фронтальная область справа	3,40±1,10	2,97±1,03	0,0002
Фронтальная область слева	3,50±1,20	2,97±1,25	0,0001
Фронтальная область, средний размер	3,45±1,10	2,97±1,10	0,00002
Затылочная область справа	1,63±0,56	1,30±0,47	0,0006
Затылочная область слева	1,60±0,56	1,33±0,48	0,002
Затылочная область, средний размер	1,64±0,55	1,33±0,45	0,0005

месячной антигипертензивной терапии, из них 16 больных лечились индапамидом-ретард и 19 – эналаприлом.

До лечения у всех обследованных больных были обнаружены нарушения перфузии головного мозга, динамика которых под влиянием терапии индапамидом-ретард и эналаприлом представлены в таблицах 4 и 5.

При анализе полученных результатов следует, прежде всего, отметить, что, несмотря на значительное снижение системного АД под влиянием использованных препаратов, показатели перфузии мозга не только не снижались, но даже возрастали. Более выраженное уменьшение количества гипоперфузируемых секторов происходило под влиянием индапамида-ретард (по группе на 25,8%), причем их снижение в затылочной доле мозга было статистически достоверным. На фоне терапии эналаприлом наметилась лишь тенденция к уменьшению суммарного количества гипоперфузируемых секторов мозга. При этом суммарное уменьшение их количества было значительно менее выраженным, по сравнению с пациентами, получавшими индапамид-ретард (9,8%).

Структурные признаки ГЭ по данным МРТ головы исходно наблюдались у 63 (98,4%) из 64 обследованных больных.

При изучении влияния индапамида-ретард на МР-признаки ГЭ было обнаружено достоверное уменьшение частоты распространения перивентрикулярного отека 2-3 ст. – 26 и 19 соответственно

($\chi^2=4,46$; $p=0,03$) и степени выраженности структурных признаков ГЭ, прежде всего – нарушений ликвородинамики (таблица 6).

Положительное влияние эналаприла на структурные признаки ГЭ было менее выраженным.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют, что индапамид, используемый в качестве антигипертензивного препарата, для лечения пациентов с АГ обладает выраженными церебропротективными свойствами, что проявлялось уменьшением степени выраженности нарушений ликвородинамики и признаков перивентрикулярного отека. Положительное влияние на данные показатели эналаприла было значительно менее выраженным и статистически не достоверным.

В заключение следует отметить высокую частоту распространения структурных изменений головного мозга, диагностируемых с помощью МРТ головы у больных АГ. Среди проявлений ГЭ преобладали нарушения ликвородинамики и признаки перивентрикулярного отека. Вместе с тем, обращает внимание, что у 19,1% больных, у которых отсутствовали указания на эпизоды острых нарушений мозгового кровообращения в анамнезе и не определялись неврологические расстройства в период обследования, были обнаружены клинически латентные лакунарные инфаркты, которые по современным представлениям служат непосредственными предвестниками обширных МИ. Показатели АД, регистрируемые врачом, не имели достаточно четкой связи с МРТ изменениями головного мозга и не

позволяли достоверно идентифицировать группу больных со структурными признаками мозговой сосудистой патологии. При анализе результатов СМАД были выявлены особенности нарушений суточных профилей (СП) АД, достоверно коррелирующие с церебральными изменениями, причем важно отметить, что это были изменения САД, регистрируемого в различные периоды суток.

Под влиянием терапии как индапамидом-ретард, так и эналаприлом, наблюдалось значительное снижение АД, сопровождающееся уменьшением степени выраженности церебральных нарушений. В целом эти результаты соответствуют сведениям, приводимым в литературе [5].

Следует отметить, что в данной работе проводилось сравнение эффективности двух антигипертензивных препаратов с различным механизмом действия, и при этом были обнаружены существенные отличия в степени выраженности их влияния на церебральные изменения. Наиболее значимые из них заключались в том, что у пациентов, получавших индапамид-ретард, наблюдалось более выраженное улучшение перфузии мозга и более отчетливое уменьшение выраженности структурных признаков ГЭ по сравнению с пациентами, лечившимися эналаприлом.

Причины этих различий пока недостаточно ясны. По степени снижения АД препараты не различались, что было подтверждено при СМАД. Известно также, что ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, в т.ч. эналаприл, обладают на более выраженными вазопротективными и сосудорасширяющими свойствами. Это позволяло

предполагать, что они будут в большей степени оказывать положительное влияние на показатели мозгового кровотока и структурные изменения головного мозга. Тем не менее, при выполнении настоящей работы было обнаружено, что индапамид-ретард обладал более выраженной церебропротективной активностью. При объяснении этих свойств препарата следует учитывать особенности его фармакологического действия. Известно, что индапамиду присущи сосудорасширяющие свойства, и при длительном применении он обладает способностью улучшать показатели эндотелий-зависимой вазодилатации [6]. Кроме того, диуретическое действие препарата может быть одним из важных компонентов его церебропротективной активности у пациентов с гидроцефалическими изменениями, обнаруженными при МРТ у большинства обследованных пациентов.

Выводы

У больных АГ без неврологических нарушений частота выявления структурных признаков ГЭ по данным МРТ головы достигает 89,5%.

Показатели САД, регистрируемые при СМ, достоверно коррелируют со степенью выраженности церебральных нарушений.

Снижение АД под влиянием терапии индапамидом-ретард сопровождается уменьшением количества гипоперфузируемых секторов головного мозга и степени выраженности его структурных изменений. Динамика церебральных изменений под влиянием терапии эналаприлом выражена в значительно меньшей степени.

Литература

1. Верещагин Н.В., Варакин Ю.Я. Регистры инсульта в России: результаты и методологические аспекты проблемы. Инсульт 2001; 1: 34-40.
2. Lazzarino L, Nicolai A, Valassi F. Leukoaraiosis: correlation of arterial hypertension and lacunar infarct (study of 80 patients). Schweiz Arch Neurol Psychiatr 1990; 141(4): 345-9.
3. Hougaku U, Matsumoto M, Kitagawa K, et al. Silent cerebral infarction as a form of hypertensive target organ damage in the brain. Hypertension 1992; 20(6): 816-20.
4. Kobayashi S, Okada K, Koide H, et al. Subcortical silent brain infarction as a risk factor for clinical stroke. Stroke 1997; 28(10): 1932-9.
5. Афанасьева Н.Л., Мордовин В.Ф., Ефимова Н.Ю. и др. Гипотензивная эффективность и церебропротективное влияние бета-блокатора метопролола. РКЖ 2005; 1: 60-4.
6. Белокопытова Н.В., Мордовин В.Ф., Рипп Т.М. Исследование гипотензивной эффективности индапа и его влияние на структурно-функциональные изменения сердца и ауторегуляцию тонуса периферических артерий. РКЖ 2004; 2: 60-3.

Поступила 22/09-2006
Принята к печати 30/10-2006