

Суточный профиль артериального давления и микроструктурные изменения вещества головного мозга у больных с церебральной микроангиопатией и артериальной гипертензией

Л.А. Добрынина¹, К.В. Шамтиева¹, Е.И. Кремнева¹, Л.А. Калашникова¹, М.В. Кротенкова¹, Е.В. Гнедовская¹, А.Б. Бердалин²

¹ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

Введение. Применение современных гипотензивных препаратов улучшило течение артериальной гипертензии, но не привело к ожидаемому снижению связанной с ней церебральной микроангиопатии (ЦМА) и ее осложнений, что обосновывает дальнейшее изучение механизмов повреждения головного мозга при артериальной гипертензии (АГ).

Цель исследования: изучить влияние суточного профиля артериального давления (АД) на состояние микроструктуры головного мозга у больных с ЦМА и АГ по данным диффузионно-тензорной МРТ.

Материал и методы. Обследовано 64 больных (средний возраст $59,4 \pm 5,4$ года; 59,4% женщин) с ЦМА и АГ. Всем больным проведено суточное мониторирование АД, диффузионно-тензорная МРТ. Взаимосвязь исследуемых показателей оценивали с помощью метода многофакторного статистического анализа – линейного регрессионного анализа.

Результаты. Изменения профиля АД, по данным суточного мониторирования, были связаны с повреждением микроструктуры в юстакортикальной гиперинтенсивности белого вещества переднелобной, височно-теменной областей и задних отделов поясной извилины. Преимущественное значение в повреждении микроструктуры данных областей головного мозга с увеличением средней и радиальной диффузии имели повышение и вариабельность диастолического АД.

Заключение. Выявленные связи профиля АД с микроструктурными изменениями, указывающими на увеличение диффузии свободной воды и повреждение миелина в юстакортикальной гиперинтенсивности белого вещества и задних отделах поясной извилины, согласуются с экспериментальными данными о роли срыва реакции ауторегуляции в сосудах коры с повышением проницаемости гематоэнцефалического барьера и нисходящим вазогенным отеком в поражении головного мозга у больных с АГ. Повышение и вариабельность диастолического АД имеют преимущественное значение для микроструктурного повреждения белого вещества у больных с ЦМА на постоянной антигипертензивной терапии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, церебральная микроангиопатия, суточное мониторирование артериального давления, диастолическое артериальное давление, микроструктурные изменения, диффузионно-тензорная МРТ.

Адрес для корреспонденции: 125367, Москва, Волоколамское ш., д. 80. ФГБНУ НЦН. E-mail: dobrla@mail.ru. Добрынина Л.А.

Для цитирования: Добрынина Л.А., Шамтиева К.В., Кремнева Е.И., Калашникова Л.А., Кротенкова М.В., Гнедовская Е.В., Бердалин А.Б. Суточный профиль артериального давления и микроструктурные изменения вещества головного мозга у больных с церебральной микроангиопатией и артериальной гипертензией. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2019; 13(1): 36–46.

DOI: 10.25692/ACEN.2019.1.5

Daily profile of arterial pressure and brain microstructural changes in patients with hypertension-related cerebral small vessel disease

Larisa A. Dobrynina¹, Kamila V. Shamtieva¹, Elena I. Kremneva¹, Lyudmila A. Kalashnikova¹, Marina V. Krotenkova¹, Elena V. Gnedovskaya¹, Aleksandr B. Berdalin²

¹Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

²M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Introduction. Application of modern antihypertensive medications has improved the course of arterial hypertension (AH), but has not led to the expected decrease in small vessel disease (SVD) incidence and its complications. This fact encourages further investigation of hypertension-related mechanisms of brain damage.

Objective: to study the relation between daily profile of blood pressure and brain microstructure changes in patients with both SVD and AH.

Material and methods. The study included 64 patients (38 – 59.4%) female, mean age 59.4±5.4 years) with both SVD and AH. Ambulatory blood pressure monitoring and diffusion-tensor MRI were obtained for all participants. The relation between studied parameters was estimated using the multivariate statistical analysis method – linear regression analysis.

Results. Changes in daily profile of blood pressure according to ambulatory blood pressure monitoring data was associated with microstructure abnormalities of the juxtacortical white matter hyperintensities (jWMH) of anterior frontal lobes, temporal-parietal regions and left posterior cingulate cortex. An increase and variability of diastolic blood pressure were of primary importance in brain microstructural damage in mentioned areas leading to mean diffusivity and radial diffusivity increase.

Conclusion. The revealed relation between daily profile of blood pressure and brain microstructural changes indicating increase of free water diffusivity and myelin damage in jWMH and posterior cingulate cortex corresponds to the experimental data on the breakdown of the autoregulation reaction in cortex arteries and further increase of brain-blood barrier permeability with descending vasogenic edema in brain damage in hypertensive patients. An increase and variability of diastolic blood pressure have primary importance to microstructural damage of white matter in patients with SVD receiving antihypertensive treatment.

Keywords: arterial hypertension, cerebral small vessel disease, 24-hour arterial blood pressure monitoring, diastolic blood pressure, brain microstructural changes, diffusion tensor imaging.

For correspondence: 125367, Russia, Moscow, Volokolamskoe sh., 80. Research Center of Neurology. E-mail: dobrla@mail.ru. Dobrynina L.A.

For citation: Dobrynina L.A., Shamtieva K.V., Kremneva E.I., Kalashnikova L.A., Krotenkova M.V., Gnedovskaya E.V., Berdalin A.B. Daily profile of arterial pressure and brain microstructural changes in patients with hypertension-related cerebral small vessel disease. *Annals of clinical and experimental neurology* 2019; 13(1): 36–46. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2019.1.5

Введение

Церебральная микроангиопатия (ЦМА), связанная с возрастом и сосудистыми факторами риска, является наиболее частой причиной развития ишемических (лакунарных) инсультов, значительной части кровоизлияний в мозг, основной причиной сосудистых когнитивных расстройств и смешанных с болезнью Альцгеймера форм [1, 2]. Ведущим фактором риска ЦМА является артериальная гипертензия (АГ) [1, 3]. В нашей стране связь АГ и поражения мозга изучалась в рамках дисциркуляторной энцефалопатии [4–21]. Связь АГ с развитием ЦМА подтверждена морфологически [6, 7, 22, 23], экспериментально [5, 24], а также соответствием для большинства случаев ее тяжести выраженности МРТ-признаков ЦМА: гиперинтенсивности белого вещества (ГИБВ) и лакун [25, 26]. При проведении суточного мониторинга АД (СМАД) установлено, что такие проявления АГ, как высокий суточный уровень АД (гипертензивная нагрузка), нарушение циркадного ритма с отсутствием или чрезмерным снижением АД в ночные часы, ассоциируются с более тяжелым поражением головного мозга и выраженными клиническими проявлениями [9, 27, 28]. Полученные данные позволили сформулировать концепцию приоритетной значимости вариабельности АД в развитии сосудистых осложнений [9, 29, 30]. Лечение АГ с помощью современных антигипертензивных препаратов изменило структуру АГ с преобладанием мягких форм, что, однако, не привело к ожидаемому снижению в популяции ЦМА и связанных с нею когнитивных расстройств. Нельзя исключить, что получаемые в последние годы убедительные свидетельства преимущественной роли повреждения эндотелия с высокой проницаемостью гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) в развитии ЦМА [31–35] являются значимой причиной поражения вещества головного мозга и сохраняющихся когнитивных расстройств у больных с контролируемой АГ. Поскольку высокая проницаемость ГЭБ у больных с АГ может быть проявлением срыва реакции ауторегуляции мозгового кровотока, можно предполагать, что иное течение АГ привело к изменению соотношения ведущих механизмов поражения мозга (ишемии

и проницаемости ГЭБ) и диапазона ауторегуляции мозгового кровотока. В этих условиях вариабельность АД может иметь особую патогенетическую значимость для развития ЦМА. При экспериментальной АГ установлены как возможность изменения диапазона ауторегуляции мозгового кровотока, так и последствия ее срыва, когда кровоток пассивно следует за АД, что последовательно приводит к высокому кровенаполнению, повышению проницаемости ГЭБ с развитием вазогенного (фильтрационного) отека, нарушению вено- и ликвороциркуляции, развитию вторичной ишемии [5, 36]. Мы использовали знание данных закономерностей, результаты СМАД больных с ЦМА и АГ, возможности современной диффузионно-тензорной МРТ (ДТ-МРТ), позволяющей оценивать микроструктуру белого вещества на основе изменений в нем диффузии свободной воды, для уточнения возможного влияния суточного профиля АД на изменение микроструктуры белого вещества головного мозга.

В доступной литературе нам встретилось лишь одно исследование, использующее результаты СМАД совместно с оценкой артериального кровотока для уточнения их влияния на состояние микроструктуры белого вещества [37]. Авторы выявили связь повышенного пульсового АД и диастолического индекса (отношение диастолического кровотока к среднему по данным фазово-контрастной МРТ) с повреждением микроструктуры белого вещества и предположили, что именно нарушение диастолического индекса является причиной ее повреждения.

Цель исследования: изучить влияние суточного профиля АД на состояние микроструктуры головного мозга у больных с ЦМА и АГ по данным ДТ-МРТ.

Материалы и методы

Проведено обследование 73 больных (средний возраст 60,1±6,5 года; из них 47 (64,4%) женщин), прошедших МРТ-исследование в отделении лучевой диагностики ФГБНУ НЦН с января 2016 г. по декабрь 2017 г. и удовлетворяющих

следующим критериям: возраст больных 46–69 лет; обоснование проведения МРТ – наличие когнитивных жалоб (снижение памяти, внимания, замедление мышления и др.); изменения на МРТ, соответствующие ЦМА по критериям STRIVE [1] при обязательном присутствии ГИБВ [1, 38]; наличие согласия на проведение СМАД.

Критерии не включения:

- больные с когнитивными расстройствами вследствие болезни Альцгеймера [39, 40];
- любая другая причина инсульта или диффузного поражения мозга, кроме ЦМА;
- атеросклеротическое поражение (>50%) экстра- или интракраниальных артерий;
- тяжелая соматическая патология: кардиальная (фракция выброса <50%), метаболическая (сахарный диабет 1-го типа, сахарный диабет 2-го типа с тяжелыми сосудистыми осложнениями и на инсулинотерапии), почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин), некомпенсированные нарушения функции щитовидной железы, иная;
- противопоказания для МРТ-исследования.

Критериями исключения были больные с ЦМА без АГ.

У всех больных оценивали классические факторы сосудистого риска (АГ, сахарный диабет, гиперхолестеринемия, ожирение, курение) [41]. Наличие АГ, ее степень и особенности, включая прием антигипертензивных препаратов, уточнялись по данным анамнеза, трехкратного измерения АД в течение суток на протяжении 2 сут, значений систолического (САД) и диастолического АД (ДАД) по СМАД. АГ диагностировалась при уровне АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. АГ 1 степени соответствовала АД 140–159/90–99 мм рт. ст., АГ 2 степени – АД 160–179/100–109 мм рт. ст., АГ 3 степени – АД $>180/110$ мм рт. ст. Сахарный диабет оценивали качественно по его наличию/отсутствию, гиперхолестеринемия – по уровню общего холестерина $>6,2$ ммоль/л без лечения или на фоне лечения, курение – по факту в настоящем и прошлом, ожирение диагностировали при индексе массы тела >30 кг/м².

Всем больным проводили СМАД осциллометрическим методом аппаратом «МДП-НС-02с ВОСХОД» (ООО «ДМС Передовые Технологии»). Полученные данные обрабатывали в программе фирмы-производителя. СМАД проводили во время пребывания в стационаре, в связи с чем время сна и бодрствования, закодированное в приборе, совпадало с медицинским режимом. Манжета аппарата СМАД устанавливалась на недоминантное плечо, АД измеряли в течение 24–26 ч с интервалом измерений в дневное время 30 мин и в ночное время 60 мин. У всех больных было достигнуто $>70\%$ успешных измерений. Для сопоставлений были отобраны показатели СМАД, ранее показавшие свою значимость в развитии поражения мозга у больных с АГ [9, 27] и/или вошедшие в российские и зарубежные рекомендации оценки результатов СМАД [42–44]. Нормативные значения учитываемых показателей СМАД были установлены в программе фирмы-производителя и соответствовали таковым в общепризнанных рекомендациях [42, 43]. Учитывали средние и максимальные значения САД и ДАД и их вариабельность за сутки, ночью, днем; индексы нагрузки по времени (ИВ) и площади (ИП) повышенным (гипертензивная нагрузка) и пониженным (гипотензивная нагрузка) САД и ДАД; скорость и величину утреннего подъема САД и ДАД; степень ночного снижения САД и ДАД;

dipper (нормальное, 10–20%), non-dipper (недостаточное, <10%), over-dipper (чрезмерное, >20%), night-peaker (ночное повышение АД).

В соответствии с критериями диагностирования АГ у 9 больных с ЦМА АГ отсутствовала. Данные больные были исключены из исследования. Таким образом, в исследование были включены 64 больных (средний возраст $59,4 \pm 5,4$ года; из них 38 (59,4%) женщин) с ЦМА и АГ.

Всем больным проводилось МРТ-обследование на МР-томографе «Siemens MAGNETOM Verio 3T» («Siemens Medical Systems»). Использовались режимы: T1 (MPRAGE), FLAIR, SWI и ДТ-МРТ. Данные ДТ-МРТ были получены при помощи спин-эхо эхо-планарной последовательности с 3 диффузионно-взвешенными значениями ($b=0, 1000$ и 2500 с/мм²) для 64 направлений кодирующих диффузионных градиентов с последующей обработкой данных и построением карт фракционной анизотропии (fractional anisotropy, FA), средней (mean diffusivity, MD), радиальной (radial diffusivity, RD) и аксиальной диффузии (axial diffusivity, AD) в программе «Explore DTI» [45]. Показатели диффузии оценивали на формализованных аксиальных срезах через тела боковых желудочков выше подкорковых структур. Проводился анализ областей интереса (Region-of-interest-based analysis, ROI) размером 2×2 мм, выделяемых вручную (рис. 1) на b0-изображениях в программе «ITK-Snap» (<http://itksnap.org>). Области интереса служили центры переднего, переднесреднего, заднесреднего и заднего отделов мозолистого тела; центры переднего, среднего и заднего отделов поясной извилины; свод (в наиболее широкой части тела); крючковидный пучок (в области его лобного расширения); головка и хвост гиппокампа; неизменное белое вещество (НИБВ) и ГИБВ полушарий головного мозга в проекции условных осей переднего (переднелобная область) и заднего (височно-теменная область) рогов боковых желудочков, а также по оси, расположенной перпендикулярно центру тела бокового желудочка (заднелобная область) раздельно в перивентрикулярном (3–13 мм от стенки боковых желудочков), юкстакортикальном (4 мм от кортикомедулярного перехода) и глубоко (между двумя описанными зонами) белом веществе (рис. 1). Выделение данных отделов в белом веществе полушарий проводилось в соответствии с классификацией поражения белого вещества [46]. Контроль выделения областей интереса достигался оценкой местоположения маркера по всем трем проекциям (аксиальной, сагиттальной, фронтальной) с помощью 3D-курсора, а для НИБВ и ГИБВ уточнялся по T2-FLAIR изображениям. При отсутствии в областях интереса зон ГИБВ/НИБВ они выделялись по вертикали на 1–2 среза выше и ниже, по горизонтальному – с отступом в стороны до 5 мм от основных осей. Полученные зоны сохранялись в виде бинарных масок и в дальнейшем использовались для оценки значений диффузионных метрик в каждой области.

Статистический анализ проводили с помощью программы «Statistica 10.0». Основной описательной статистикой для категориальных и порядковых переменных были частота и доля (%), для нормально распределенных количественных переменных – среднее и стандартное отклонение, для количественных переменных, распределение которых не соответствовало нормальному, – медиана, 1-й и 3-й квартили. Во всех случаях использовали двусторонние варианты статистических критериев. Нулевую гипотезу отвергали при $p < 0,05$. Качественные показатели по уровням групп-

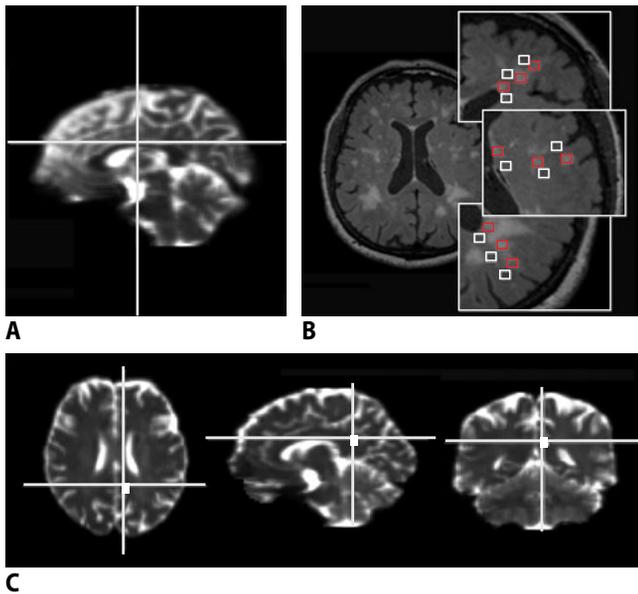


Рис. 1. Оценка диффузионных показателей (FA, MD, RD, AD) в областях интереса.

Выбор формализованного среза (А) и областей интереса в белом веществе левого полушария (красные квадраты – ГИБВ, белые – НИБВ) (В), задних отделах левой поясной извилины (С)

Fig. 1. Estimation of diffusion parameters (fractional anisotropy, mean diffusivity, radial diffusivity, axial diffusivity) in regions of interest.

Selection of the level of the brain slice (A) and regions of interest in the white matter of the left hemisphere (red squares – white matter hyperintensities, white squares – normal-appearing white matter) (B), left posterior cingulate cortex (C)

рующих переменных сравнивали при помощи критерия χ^2 или точного критерия Фишера. Для уточнения связи многих признаков использовали метод многофакторного статистического анализа – линейный регрессионный анализ. Для оценки предсказательной способности ряда показателей (независимых переменных) в развитии ожидаемых изменений количественной зависимой переменной использовали множественную линейную регрессию с уравнением вида: $y = \text{константа} + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \beta_3 x_3 + \dots + \beta_p x_p$, где β – коэффициент, на который нужно умножить значение предиктора или регрессора (x_1, x_2, \dots, x_p), чтобы получить предсказываемое значение диффузии в задаваемой области.

Результаты

Среди обследованных больных преобладали женщины (табл. 1). Дебют АГ в основном приходился на возраст после 40 лет, у большинства больных продолжительность АГ превысила 5 лет. Лишь каждый четвертый пациент имел физиологический суточный ритм АД, остальные – различные патологические варианты. Среди иных оцениваемых факторов риска доминировали гиперхолестеринемия и ожирение. У всех больных при МРТ-исследовании выявлялась ГИБВ.

С помощью метода множественного регрессионного анализа уточняли связь полученных при СМАД показателей (табл. 2) с состоянием микроструктуры в исследуемых областях. В табл. 3 приведены статистически значимые модели с показателями СМАД, позволяющими предсказывать значения показателей диффузии в исследуемых областях с вероятностью >75%. Суточный профиль АД имел статистически значимые связи с состоянием микроструктуры

(по MD, RD) в юкстакортикальной ГИБВ (юГИБВ) передне-лобных, височно-теменных областей и задних отделов левой поясной извилины. В повреждении микроструктуры с увеличением MD и RD в юГИБВ передне-лобной области и задних отделов левой поясной извилины преобладающее значение имели повышение и вариабельность ДАД, а в юГИБВ височно-теменной области увеличение MD было связано с ИВ повышенного САД ночью и величиной утреннего подъема САД, а увеличение RD – с ИВ повышенного ДАД днем и величиной утреннего подъема САД. Полученные модели также включали независимые переменные (показатели СМАД), связанные с сохранностью микроструктуры. Выявлены обратные связи RD в юГИБВ передне-лобной области – с вариабельностью САД за сутки, MD и RD в юГИБВ височно-теменной области – с максимальным ДАД ночью, MD в задних отделах левой поясной извилины – с максимальным ДАД ночью, а MD и RD в задних отделах левой поясной извилины – с вариабельностью ДАД за сутки.

В табл. 4 приведены результаты измерения диффузионных метрик в исследуемых областях интереса, показавшие статистически значимую связь с показателями СМАД при проведении множественного линейного регрессионного анализа.

Обсуждение

Лечение АГ привело к более мягкому течению заболевания, однако не к ожидаемому снижению ЦМА и связанных с ней когнитивных расстройств [47–49], что обосновывает поиск причин данного несоответствия. Мы использовали показатели СМАД в качестве объективного и надежного инструмента оценки профиля АД в течение суток [29, 30] для сопоставления с состоянием микроструктуры белого вещества головного мозга по данным ДТ-МРТ. Использованное нами моделирование методом множественного линейного регрессионного анализа позволило выявить связи высокой статистической значимости между особенностями суточного профиля АД и микроструктурным поражением по MD и RD в юГИБВ передне-лобных, височно-теменных областей и задних отделах левой поясной извилины. Предпочтительность использования микроструктурных изменений для характеристики поражения белого вещества головного мозга при ЦМА обосновывается их соответствием гистологическим находкам в области ГИБВ и НИБВ [50], возможностью количественной оценки тяжести поражения, определения его характера (преимущественно вовлечение миелина или аксона) и по сопоставлению с другими МРТ-проявлениями – вероятного механизма (проницаемость ГЭБ или ишемия) [50, 51]. Показано, что низкая FA и высокая MD соответствуют повреждению микроструктуры [51]. Другие тензорные показатели, учитывающие направление диффузии, были предложены в качестве маркеров нейрональных повреждений: аксона – AD и миелина – RD [52–54]. Ранее на группе клинически асимптомных больных с впервые диагностированной АГ нами было продемонстрировано соответствие MD (по измеряемому коэффициенту диффузии) вазогенному отеку мозга, возможно связанному с проницаемостью ГЭБ, а также ассоциация ее повышения с развитием ГИБВ, субклинических тревоги, депрессии и трудностей запоминания [55, 56]. Исследование R.A. Gons и соавт. микроструктуры мозга у больных с гипертензивной ЦМА показало связь АГ со снижением FA в НИБВ и ГИБВ и увеличением MD в ГИБВ полушарий мозга, что позволило авторам рекомендовать исследование

Таблица 1. Общая характеристика больных с ЦМА и АГ (n=64)
Table 1. Characteristics of patients with SVD and hypertension (n=64)

Показатель / Index	Пациенты / Patients	
	абс. / abs.	%
Тяжесть АГ / Stage of AH		
1 степень / grade 1	11	17,2
2 степень / grade 2	14	21,9
3 степень / grade 3	39	60,9
Дебют АГ / Manifestation of AH		
до 40 лет / under 40 years	20	31,2
после 40 лет / after 40 years	44	68,8
Длительность АГ, годы / Duration of AH, years		
<5	15	23,4
>5	49	76,6
Гипотензивная терапия / Antihypertensive treatment		
не принимал препараты / no treatment	6	9,4
1 препарат / 1 drug	12	18,7
2 препарата / 2 drugs	22	34,4
≥3 препаратов / ≥3 drugs	24	37,5
Суточный ритм АД / Circadian rhythm of blood pressure		
нормальный / dipper (normal)	17	26,6
non-dipper	27	42,2
over-dipper	3	4,6
night-peaker	17	26,6
Гиперхолестеринемия / Hypercholesterolemia	39	60,9
Ожирение / Obesity	34	53,1
Курение / Smoking	19	29,7
Сахарный диабет 2-го типа / Diabetes mellitus 2 type	15	23,4
Стадии ГИБВ / Severity of WMH		
Fazekas 1	14	21,9
Fazekas 2	21	32,8
Fazekas 3	29	45,3
Лакуны / Lacunas		
в подкорковых структурах / in the subcortical structures	24	37,5
в белом веществе головного мозга / in the subcortical white matter	32	50

указанных показателей для мониторинга влияния АД на состояние белого вещества и оценки эффективности лечения [57].

Анализ полученных нами результатов суточного профиля АД у больных с ЦМА свидетельствует об уменьшении гипертензивной нагрузки САД по сравнению с более ранними исследованиями [9, 27]. Это, с одной стороны, указывает на приверженность больных антигипертензивной терапии, а с другой, учитывая наличие у больных клинически значимого поражения головного мозга, — позволяет предполагать изменение диапазона ауторегуляции кровотока и соотношения патофизиологически значимых механизмов повреждения головного мозга. Уместно отметить, что полученные нами результаты, свидетельствующие о преимущественной связи изменений суточного профиля АД у больных с ЦМА и АГ с поражением юкстакортикальных областей мозга, являются предметом больших дискуссий между патофизиологами и морфологами. Эксперименталь-

ные исследования острой и хронической АГ, проведенные в ФГБНУ «Научный центр неврологии» (ранее НИИ неврологии АМН) под руководством И.В. Ганнушкиной в 1980–1990 гг., показали, что срыв реакции ауторегуляции происходит именно в сосудах коры зон смежного кровоснабжения, что он является первичным, не связанным с ишемией, механизмом повреждения мозга при АГ. Исходная гиперемия, сменяющаяся повышением проницаемости ГЭБ, периваскулярным выходом плазмы, нисходящим от коры пропитыванием белого вещества (вазогенный/фильтрационный отек), приводят к вторичной ишемии мозга и последующим нарушениям вено- и ликвороциркуляции [5]. Именно данный механизм позволил объяснить полученные нами ранее закономерности нарастания ГИБВ со степенью АГ у больных с асимптомной АГ — от юкстакортикальных к глубоким отделам переднелобной области и далее к задним отделам мозга. Преимущественное повреждение микроструктуры лобной доли — снижение FA в нижней лобной извилине при неосложненной АГ I

Таблица 2. Характеристика суточного профиля АД по данным СМАД

Table 2. Characteristics of daily profile of blood pressure (BP) according to ambulatory BP monitoring

Показатель / Parameter	Median [IQR]	
	САД / Systolic	ДАД / Diastolic
Суточные показатели / Overall		
среднее АД, мм рт. ст. / average BP, mm Hg	123,1 [114,6; 130,6]	81,3 [74,4; 87,2]
максимальное АД, мм рт. ст. / maximum BP, mm Hg	149 [138,5; 166,5]	104 [94,5; 113,5]
вариабельность (отклонение, мм рт. ст.) / variability (SD, mm Hg)	12,2 [9,3; 15,2]	10,4 [8,3; 12,5]
гипертензивная нагрузка: ИВ; ИП / hypertension load index: time, area	15,6 [3,0; 50,6]; 19,6 [2,1; 96]	36,6 [19,2; 68,2]; 79,1 [22,0; 146]
гипотензивная нагрузка: ИВ; ИП / hypotension load index: time, area	0 [0; 0,7]; 0 [0; 0,3]	0 [0; 2,1]; 0 [0; 1,7]
скорость утреннего подъема / magnitude of morning BP surge	4,6 [-1,8; 7,8]	4,7 [1,6; 8,0]
величина утреннего подъема / rate of morning BP surge	23,0 [-8,0; 37,0]	23,0 [8,0; 35,0]
Дневные показатели / Awake period		
среднее АД, мм рт. ст. / average BP, mm Hg	123,6 [116,2; 137,4]	83,1 [77,2; 91,7]
максимальное АД, мм рт. ст. / maximum BP, mm Hg	149 [138,0; 168,0]	100 [94; 113]
вариабельность (отклонение, мм рт. ст.) / variability (SD, mm Hg)	10,1 [8,1; 13,9]	9,0 [7,2; 11,6]
гипертензивная нагрузка: ИВ; ИП / hypertension load index: time, area	5,2 [0; 44,2]; 2,5 [0; 63,9]	15,6 [1,9; 54,7]; 10,1 [0,8; 70,1]
гипотензивная нагрузка: ИВ; ИП / hypotension load index: time, area	0 [0; 1,0]; 0 [0; 0,5]	0 [0; 2,8]; 0 [0; 1,7]
Ночные показатели / Asleep period		
среднее АД, мм рт. ст. / average BP, mm Hg	115,8 [108,9; 124,8]	76,0 [67,9; 81,4]
максимальное АД, мм рт. ст. / maximum BP, mm Hg	130,0 [124; 146]	90 [82,0; 99,0]
вариабельность (отклонение, мм рт. ст.) / variability (SD, mm Hg)	8,7 [6,9; 10,9]	8,5 [6,6; 10,4]
гипертензивная нагрузка: ИВ; ИП / hypertension load index: time, area	30,1 [7,5; 72,7]; 9,2 [1,9; 66,9]	66,8 [26,0; 96]; 54,1 [20,8; 98,7]
гипотензивная нагрузка: ИВ; ИП / hypotension load index: time, area	0; 0	0; 0

и 2 степеней было выявлено В.А. Парфеновым и соавт. [58]. В отличие от экспериментальных данных, морфологические исследования указывают на преимущественную локализацию ишемии в глубоких зонах мозга при относительной интактности U-образных волокон [7, 59]. Следует отметить, что и сопоставления МРТ-изменений с тяжестью АГ также указывали на преимущественно перитрикулярную локализацию ГИБВ (лейкоареоза) [9, 28, 59].

Выявленные нами у больных с ЦМА и АГ связи суточного профиля АД с состоянием микроструктуры в юГИБВ, с учетом экспериментальных данных по АГ о срыве реакции ауторегуляции с повышенной проницаемостью ГЭБ в этих отделах мозга, позволяет рассматривать изменения в суточном профиле АД в качестве факторов, ассоциированных с данными механизмами. Установлено, что формирование юГИБВ передней лобной области связано с увеличением MD, соответствующей увеличению диффузии свободной воды и, как было нами показано ранее, вазогенному отеку мозга у больных с АГ [55, 56] и RD, ассоциированной с повреждением миелина. При этом с высокой вероятностью величина MD может быть предсказана увеличением ИВ повышенного ДАД за сутки, вариабельностью ДАД за сутки и ночью, а RD – вариабельностью ДАД за сутки. Отсутствие различий по АД в данной области указывает на отсутствие грубых аксональных повреждений, что согласуется с морфологическими данными об относительной сохранности данных областей головного мозга. Поскольку у всех больных имелись МРТ-признаки ЦМА, можно предполагать, что срыв реакции ауторегуляции кровотока в данных областях мозга с высокой проницаемостью ГЭБ и развитием отека является механизмом поддержания повреждения белого вещества у больных с ЦМА и АГ даже

в отсутствие высокой гипертензивной нагрузки САД. Это не исключает самостоятельной роли ишемии вследствие стеноза кортикомедуллярных артерий в поражении мозга, однако может объяснить значительное число случаев ЦМА с когнитивными нарушениями, протекающих без или с небольшим числом лакун. Обнаруженные нами связи увеличения MD и RD, свидетельствующие о вазогенном отеке с демиелинизацией, с повышением и вариабельностью ДАД, позволяют предполагать в том числе роль полнокровия корковых вен в развитии юГИБВ. Именно корковые вены обеспечивают комплаенс мозга в диастолу, что в условиях имеющейся при ЦМА повышенной жесткости артерий [14] может приводить к повышению давления в венах с возможностью периваскулярного выпота. Этим может быть объяснена и установленная в некотором смысле «протективная» обратная связь – снижение RD в этой области с увеличением вариабельности САД. Увеличение САД может улучшать венозную циркуляцию при условии, что величины САД у абсолютного числа обследованных больных не превышали верхний предел ауторегуляции кровотока.

Предположение о роли высокой проницаемости вследствие полнокровия корковых вен в развитии юГИБВ переднелобных областей и поддержании повреждения белого вещества у больных с ЦМА и АГ ранее в литературе не обсуждалось. Оно согласуется с экспериментальными данными И.В. Ганнушкиной (1987) о повышении проницаемости на всех участках микроциркуляторного русла при экспериментальной АГ [5]. Понимание механизмов повреждения переднелобной области у больных с ЦМА является крайне важным, поскольку выраженность и характер ее повреждения определяют развитие основных клинических проявлений ЦМА – когнитивных расстройств с нарушением

Таблица 3. Связь показателей суточного профиля АД и диффузии (множественный линейный регрессионный анализ, модели с $R^2 > 0,75$, $p < 0,05$)

Table 3. Relationship between blood pressure (BP) profile according to ambulatory BP monitoring and DTI data (multiple linear regression analysis, models with $R^2 > 0,75$, $p < 0,05$)

Модель: переменные / Model: variables	β	p	R^2
MD в юГИБВ переднелобной области / Mean diffusivity in jWMH anterior frontal lobes:			1,0
ИВ повышенного ДАД за сутки / hypertension load time index of diastolic BP overall	$1,27 \times 10^{-6}$	0,002	
вариабельность ДАД за сутки / variability of diastolic BP overall	$3,84 \times 10^{-5}$	0,003	
вариабельность ДАД ночью / variability of diastolic BP during night	$1,23 \times 10^{-5}$	0,001	
константа / constant	$7,68 \times 10^{-4}$	0,007	
RD в юГИБВ переднелобной области / Radial diffusivity in jWMH anterior frontal lobes:			0,92
вариабельность ДАД за сутки / variability of diastolic BP overall	$9,33 \times 10^{-5}$	0,003	
вариабельность САД за сутки / variability of systolic BP overall	$-2,28 \times 10^{-5}$	0,03	
константа / constant	$6,56 \times 10^{-4}$	0,003	
MD в юГИБВ височно-теменной области / Mean diffusivity in jWMH temporoparietal region:			0,85
максимальное ДАД ночью / maximum diastolic BP during night	$-1,47 \times 10^{-5}$	<0,0005	
ИВ повышенного САД ночью / hypertension load time index of systolic BP during night	$2,93 \times 10^{-6}$	0,049	
величина утреннего подъема САД / magnitude of morning systolic BP surge	$1,98 \times 10^{-5}$	0,004	
скорость утреннего подъема САД / rate of morning systolic BP surge	$-1,64 \times 10^{-4}$	0,001	
константа / constant	$2,01 \times 10^{-3}$	<0,0005	
RD в юГИБВ височно-теменной области / Radial diffusivity in jWMH temporoparietal region:			0,88
максимальное ДАД ночью / maximum diastolic BP during night	$-1,32 \times 10^{-5}$	<0,0005	
ИВ повышенного ДАД днем / hypertension load time index of systolic BP during daytime	$1,66 \times 10^{-6}$	0,037	
величина утреннего подъема САД / magnitude of morning systolic BP surge	$2,78 \times 10^{-5}$	0,0008	
скорость утреннего подъема САД / rate of morning systolic BP surge	$-1,11 \times 10^{-4}$	<0,0005	
константа / constant	$1,63 \times 10^{-3}$	0,001	
MD в задних отделах левой поясной извилины / Mean diffusivity in left posterior cingulate cortex:			0,79
ИВ повышенного САД ночью / hypertension load time index of systolic BP during night	$2,34 \times 10^{-6}$	<0,0005	
вариабельность ДАД за сутки / variability of diastolic BP overall	$-2,91 \times 10^{-5}$	<0,0005	
вариабельность ДАД днем / variability of diastolic BP during daytime	$2,81 \times 10^{-5}$	<0,0005	
вариабельность ДАД ночью / variability of diastolic BP during night	$2,35 \times 10^{-5}$	<0,0005	
максимальное ДАД ночью / maximum diastolic BP during night	$-8,21 \times 10^{-6}$	<0,0005	
константа / constant	$1,44 \times 10^{-3}$	<0,0005	
RD в задних отделах левой поясной извилины / Radial diffusivity in left posterior cingulate cortex:			0,72
вариабельность ДАД за сутки / variability of diastolic BP overall	$-2,98 \times 10^{-5}$	<0,0005	
вариабельность ДАД днем / variability of diastolic BP during daytime	$2,72 \times 10^{-5}$	<0,0005	
вариабельность ДАД ночью / variability of diastolic BP during night	$2,57 \times 10^{-5}$	<0,0005	
величина утреннего подъема ДАД / magnitude of morning diastolic BP surge	$2,23 \times 10^{-6}$	0,002	
константа / constant	$5,65 \times 10^{-4}$	<0,0005	

Примечание: β – регрессионный коэффициент для каждой переменной. Предсказываемое значение зависимой переменной может быть рассчитано через уравнение множественной линейной регрессии: $y = \text{константа} + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \beta_3 x_3 + \dots + \beta_p x_p$

Note: β , regression coefficient for each variable. The predicted value of the dependent variable can be calculated by the multiple linear regression equation: $y = \text{constant} + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \beta_3 x_3 + \dots + \beta_p x_p$

управляющих функций мозга, лобной диспраксии ходьбы, тазовых расстройств.

Исследованием установлено, что формирование юГИБВ в височно-теменной области также связано с увеличением MD и RD. В соответствии с полученной моделью повышение MD с высокой вероятностью может быть предсказано увеличением ИВ повышенного САД ночью и величиной утреннего подъема САД, что более очевидно свидетельствует о роли срыва реакции ауторегуляции в артериях мозга. В этом случае выявленная в модели обратная «протектив-

ная» зависимость – снижение MD с увеличением максимального ночного ДАД – предположительно может быть отражением поддержания достаточной перфузии в условиях измененной ауторегуляции. С данным объяснением согласуется установленная аналогичная связь для RD – снижение RD, соответствующее большей сохранности миелина, с максимальным ночным ДАД. Косвенно данное объяснение поддерживают результаты исследования A. Siennicki-Lantz и соавт. (2007), установивших связь между ночными падениями ДАД и снижением кровотока в височной и нижнетеменной областях [60]. Схожая связь: увеличение

Таблица 4. Показатели диффузионных метрик в исследуемых областях интереса, имевшие статистически значимую связь с показателями СМАД в моделях множественного линейного регрессионного анализа ($M \pm m$)**Table 4. Diffusion metrics in regions of interest which showed a statistically significant correlation with ABPM in models of multiple linear regression analysis ($M \pm m$)**

Область интереса / Region of interest	Fractional anisotropy	Mean diffusivity	Radial diffusivity	Axial diffusivity
юГИБВ переднелобной области / jWMH anterior frontal lobe	0,1582±0,0431	0,0014±0,0001	0,0013±0,0001	0,0017±0,0001
юГИБВ височно-теменной области / jWMH temporoparietal region	0,1966±0,0887	0,0014±0,0003	0,0013±0,0003	0,0017±0,0003
Задние отделы левой поясной извилины / Left posterior cingulate cortex	0,3329±0,1192	0,0009±0,0002	0,0008±0,0003	0,0013±0,0003

максимального ДАД ночью – снижение MD установлена и для задних отделов левой поясной извилины. Это подтверждает ее неслучайный характер и предполагает единую закономерность для всех областей, показавших данную зависимость. Сохранность задних отделов левой поясной извилины является определяющей для когнитивных и психоэмоциональных расстройств. Ранее исследованиями была показана значимость повреждения микроструктуры задних отделов поясной извилины в развитии нарушений памяти у больных с ЦМА [61, 62]. В исследовании выявлено, что повреждение микроструктуры задних отделов поясной извилины проявлялось увеличением MD и RD, которые имели единые предикторы – вариабельность ДАД днем и ночью и были схожи с таковыми для переднелобной области.

ДАД традиционно связывается с высоким системным сосудистым сопротивлением [63], оно, как правило, игнорируется при подборе антигипертензивной терапии, а диастолическая АГ не диагностируется [64]. О значимости диастолической АГ (ДАД > 90 мм рт. ст.) известно немного. Согласно фрамингемскому исследованию, она более распространена среди молодого населения [65] и имеет меньший риск сосудистых осложнений, чем систолическая и систоло-диастолическая АГ [66]. Ранее проведение СМАД у больных с болезнью Бинсвангера показало более высокий уровень ДАД по сравнению с больными с изолированными лакунами, для которых было более характерным высокое САД [9]. Мы обратили внимание на результаты исследования больных с острым инсультом в бассейне средней мозговой артерии, показавшие, что высокое ДАД при поступлении в стационар является независимым от других факторов предиктором внутрибольничной смертности вследствие отека мозга [67]. Объяснением служило то, что формирование отека мозга зависит от капиллярного давления, а оно, в свою очередь, – от среднего АД.

По мнению авторов, поскольку ДАД в большей степени влияет на среднее АД ($(2 \times \text{ДАД} + \text{САД})/3$), его изначальное повышение и могло определять прогноз злокачественного отека мозга.

Очевидно, что антигипертензивная терапия современными препаратами изменила диапазон ауторегуляции кровотока и, соответственно, выраженность и соотношение ведущих механизмов поражения мозга и сосудов при ЦМА. Наиболее вероятно предположить, что в этих условиях срыв реакции ауторегуляции может происходить при более низких цифрах АД и, в соответствии с особенностями формирования среднего АД, повышение ДАД и его вариабельность будут иметь большую значимость в преодолении данного порога с развитием отека. Наше предположение косвенно подтверждается результатами исследования Т. Тагуми и соавт. (2017), показавших влияние снижения диастолического кровотока на состояние микроструктуры, полагая, что это может вызывать преходящую гипоперфузию с дисфункцией нейронов. Авторы предложили использовать данный показатель в качестве гемодинамического маркера повреждения головного мозга [37].

Выявленные закономерности нуждаются в дальнейшем изучении с целью уточнения роли повышения и вариабельности ДАД в поддержании прогрессирующего поражения головного мозга у больных с ЦМА и АГ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare there is no conflict of interest.

Финансирование. Работа поддержана грантом РФФИ № 18-32-00852.

Financing. The study was supported by Russian Foundation for Basic Research № 18-32-00852.

Список литературы

1. Wardlaw J.M., Smith C., Dichgans M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging. *Lancet Neurol* 2013; 12: 483–497. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70060-7. PMID: 23602162.
2. Liu Y., Dong Y.H., Lyu P.Y. et al. Hypertension-induced cerebral small vessel disease leading to cognitive impairment. *Chin Med J* 2018; 131: 615–619. DOI: 10.4103/0366-6999.22606. PMID: 29483399.
3. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol* 2010; 9: 689–701. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70104-6. PMID: 20610345.
4. Максудов Г.А., Шмидт Е.В. (ред.) Дисциркуляторная энцефалопатия. Сосудистые заболевания нервной системы. М.: Медицина, 1975.
5. Ганнущкина И.В., Лебедева Н.В. Гипертоническая энцефалопатия. М.: Медицина, 1987.
6. Гулевская Т.С., Людковская И.Г. Артериальная гипертензия и патология белого вещества мозга. *Архив патологии* 1992; (2): 33–59.

References

1. Wardlaw J.M., Smith C., Dichgans M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging. *Lancet Neurol* 2013; 12: 483–497. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70060-7. PMID: 23602162.
2. Liu Y., Dong Y.H., Lyu P.Y. et al. Hypertension-induced cerebral small vessel disease leading to cognitive impairment. *Chin Med J* 2018; 131: 615–619. DOI: 10.4103/0366-6999.22606. PMID: 29483399.
3. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol* 2010; 9: 689–701. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70104-6. PMID: 20610345.
4. Maksudov G.A., Shmidt E.V. (eds.) [Dyscirculatory encephalopathy. Vascular diseases of the brain]. Moscow: Meditsina, 1975. (In Russ.)
5. Gannushkina I.V., Lebedeva N.V. [Hypertensive encephalopathy]. Moscow: Meditsina, 1987. (In Russ.)
6. Gulevskaya T.S., Lyudkovskaya I.G. [Arterial hypertension and pathology of the white matter of the brain]. *Arkhiv patologii* 1992; 2: 33–59. (In Russ.)

7. Гулевская Т.С., Моргунов В.А. Патологическая анатомия нарушений мозгового кровообращения при атеросклерозе и артериальной гипертонии. М.: Медицина, 2009.
8. Калашникова Л.А., Гулевская Т.С., Кадыков А.С. и др. Субкортикальная артериосклеротическая энцефалопатия (клинико-морфологическое исследование). *Неврологический журнал* 1992; (2): 7–13.
9. Кулов Б.Б., Калашникова Л.А. Суточный ритм артериального давления у больных с субкортикальной артериосклеротической энцефалопатией. *Неврологический журнал* 2003; 8(3): 14–17.
10. Кадыков А.С., Манвелов Л.С., Шапаронова Н.В. Хронические сосудистые заболевания головного мозга. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.
11. Суслина З.А., Гераскина Л.А., Фоныкин А.В. Артериальная гипертония, сосудистая патология мозга и антигипертензивное лечение. М.: Медиграфикс, 2006.
12. Танашян М.М., Максимова М.Ю., Домашенко М.А. Дисциркуляторная энцефалопатия. Путеводитель врачей назначений. *Терапевтический справочник* 2015; 2: 1–25.
13. Суслина З.А., Гераскина Л.А., Фоныкин А.В. Актуальные вопросы и рациональный подход к лечению артериальной гипертонии при сосудистой патологии мозга. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2005; 4(3): 82–87.
14. Гераскина Л.А. Хронические цереброваскулярные заболевания при артериальной гипертонии: кровоснабжение мозга, центральная гемодинамика и функциональный сосудистый резерв: дис. ... докт. мед. наук. М., 2008.
15. Коновалов Р.Н. Нейровизуализационные аспекты когнитивных нарушений при субкортикальной артериосклеротической энцефалопатии: дис. ... канд. мед. наук. М., 2007.
16. Максимова М.Ю. Малые глубинные (лакунарные) инфаркты головного мозга при артериальной гипертонии и атеросклерозе: дис. ... докт. мед. наук. М., 2002.
17. Левин О.С. Клинико-магнитно-резонансно-томографическое исследование дисциркуляторной энцефалопатии с когнитивными нарушениями: дис. ... канд. мед. наук. М., 1996.
18. Варакин Ю.Я., Гнедовская Е.В., Андреева О.С. и др. Клинические и патогенетические аспекты кризового течения артериальной гипертонии у пациентов с начальными проявлениями хронической цереброваскулярной патологии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2014; 8(2): 16–21.
19. Яхно Н.Н. Дисциркуляторная энцефалопатия: методические рекомендации. М.: РКИ Соверо пресс, 2005.
20. Яхно Н.Н., Левин О.С., Дамулин И.В. Сопоставление клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 2: когнитивные нарушения. *Неврологический журнал* 2001; 6(3): 10–19.
21. Старчина Ю.А., Парфенов В.А., Чазова И.Е. и др. Когнитивные расстройства у пациентов с артериальной гипертонией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2008; 108(4): 19–23.
22. Fischer C.M. Lacunes: small, deep cerebral infarcts. *Neurology* 1965; 15: 774–784. DOI: 10.1212/WNL.15.8.774. PMID: 14315302.
23. Fisher C.M. The arterial lesions underlying lacunes. *Acta Neuropathol* 1969; 12: 1–15. DOI: 10.1007/BF00685305. PMID: 5708546.
24. Kaiser D., Weise G., Möller K. et al. Spontaneous white matter damage, cognitive decline and neuroinflammation in middle-aged hypertensive rats: an animal model of early-stage cerebral small vessel disease. *Acta Neuropathol Commun* 2014; 2: 169–183. DOI: 10.1186/s40478-014-0169-8. PMID: 25519173.
25. Dufouil C., de Kersaint-Gilly A., Besançon V. et al. Longitudinal study of blood pressure and white matter hyperintensities the EVA MRI cohort. *Neurology* 2001; 56: 921–926. DOI: 10.1212/WNL.56.7.921. PMID: 11294930.
26. Marsh E.B., Gottesman R.F., Hillis A.E. et al. Predicting symptomatic intracerebral hemorrhage versus lacunar disease in patients with longstanding hypertension. *Stroke* 2014; 46: 1679–1683. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.005331. PMID: 24811338.
27. Гераскина Л.А., Машин В.В., Фоныкин А.В. Особенности суточного профиля артериального давления у больных гипертонической энцефалопатией и хронической сердечной недостаточностью. *Артериальная гипертония* 2006; 12(3): 227–231.
28. Henskens L.H., Kroon A.A., van Oostenbrugge R.J. et al. Associations of ambulatory blood pressure levels with white matter hyperintensity volumes in hypertensive patients. *J Hypertens* 2009; 27: 1446–1452. DOI: 10.1097/HJH.0b013e32832b5204. PMID: 19502993.
29. Filomena J., Riba-Llena I., Vinyoles E. et al. Short-term blood pressure variability relates to the presence of subclinical brain small vessel disease in primary hypertension. *Hypertension* 2015; 66: 634–640. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05440. PMID: 26101344.
30. Rothwell P.M., Howard S.C., Dolan E. et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure and episodic hypertension. *Lancet* 2010; 375: 895–905. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60308X. PMID: 20226988.
31. Wardlaw J.M. Blood-brain barrier and cerebral small vessel disease. *J Neurol Sci* 2010; 299: 66–71. DOI: 10.1016/j.jns.2010.08.042. PMID: 20850797.
32. Wardlaw J.M., Makin S.J., Valdés Hernández M.C. et al. Blood-brain barrier failure as a core mechanism in cerebral small vessel disease and dementia: evidence from a cohort study. *Alzheimers Dement* 2017; 13: 634–643. DOI: 10.1016/j.jalz.2016.09.006.
7. Gulevskaya T.S., Morgunov V.A. [Pathological anatomy of cerebral circulatory disorders in atherosclerosis and arterial hypertension]. Moscow: Meditsina, 2009. (In Russ.)
8. Kalashnikova L.A., Gulevskaya T.S., Kadykov A.S. et al. [Subcortical arteriosclerotic encephalopathy (clinical and morphological study)]. *Nevrologicheskij zhurnal* 1992; 2: 7–13. (In Russ.)
9. Kulov B.B., Kalashnikova L.A. [The circadian rhythm of blood pressure in patients with subcortical arteriosclerotic encephalopathy]. *Nevrologicheskij zhurnal* 2003; 8(3): 14–17. (In Russ.)
10. Kadykov A.S., Manvelov L.S., Shahparonova N.V. [Chronic vascular diseases of the brain]. Moscow: GEOTAR-Media, 2006. (In Russ.)
11. Suslina Z.A., Geraskina L.A., Fonyakin A.V. [Arterial hypertension, vascular pathology of the brain and antihypertensive treatment]. Moscow: Mediagraphics, 2006. (In Russ.)
12. Tanashyan M.M., Maksimova M.Yu., Domashenko M.A. [Dyscirculatory encephalopathy. A guide to medical appointment]. *Terapevticheskij spravochnik* 2015; 2: 1–25. (In Russ.)
13. Suslina Z.A., Geraskina L.A., Fonyakin A.V. [Actual questions and rational approach to the treatment of arterial hypertension in the vascular pathology of the brain]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2005; 4(3): 82–87. (In Russ.)
14. Geraskina L.A. [Chronic cerebrovascular diseases in arterial hypertension: blood supply to the brain, central hemodynamics and functional vascular reserve: med. sci. diss.]. Moscow, 2008. (In Russ.)
15. Konovalov R.N. [Neurovisualization aspects of cognitive impairment in subcortical arteriosclerotic encephalopathy: med. sci. diss.]. Moscow, 2007. (In Russ.)
16. Maksimova M.Yu. [Small deep (lacunar) cerebral infarcts in arterial hypertension and atherosclerosis: med. sci. diss.]. Moscow, 2002. (In Russ.)
17. Levin O.S. [Clinical-magnetic resonance tomography study of study of dyscirculatory encephalopathy with cognitive impairment: med. sci. diss.]. Moscow, 1996. (In Russ.)
18. Varakin Yu.Ya., Gnedovskaya E.V., Andreeva O.S. et al. [Clinical and pathogenetic aspects of the crisis course of arterial hypertension in patients with the initial manifestations of chronic cerebrovascular disease]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2014; 8(2): 16–21. (In Russ.)
19. Yakhno N.N. [Dyscirculatory encephalopathy: guidelines]. Moscow: RKI Sovero press, 2005. (In Russ.)
20. Yakhno N.N., Levin O.S., Damulin I.V. [Comparison of clinical and MRI data with discirculatory encephalopathy. Message 2: cognitive impairment]. *Nevrologicheskij zhurnal* 2001; 6(3): 10–19. (In Russ.)
21. Starchina Yu.A., Parfenov V.A., Chazova I.E. et al. [Cognitive impairment in patients with arterial hypertension]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* 2008; 108(4): 19–23. (In Russ.)
22. Fischer C.M. Lacunes: small, deep cerebral infarcts. *Neurology* 1965; 15: 774–784. DOI: 10.1212/WNL.15.8.774. PMID: 14315302.
23. Fisher C.M. The arterial lesions underlying lacunes. *Acta Neuropathol* 1969; 12: 1–15. DOI: 10.1007/BF00685305. PMID: 5708546.
24. Kaiser D., Weise G., Möller K. et al. Spontaneous white matter damage, cognitive decline and neuroinflammation in middle-aged hypertensive rats: an animal model of early-stage cerebral small vessel disease. *Acta Neuropathol Commun* 2014; 2: 169–183. DOI: 10.1186/s40478-014-0169-8. PMID: 25519173.
25. Dufouil C., de Kersaint-Gilly A., Besançon V. et al. Longitudinal study of blood pressure and white matter hyperintensities the EVA MRI cohort. *Neurology* 2001; 56: 921–926. DOI: 10.1212/WNL.56.7.921. PMID: 11294930.
26. Marsh E.B., Gottesman R.F., Hillis A.E. et al. Predicting symptomatic intracerebral hemorrhage versus lacunar disease in patients with longstanding hypertension. *Stroke* 2014; 46: 1679–1683. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.005331. PMID: 24811338.
27. Geraskina L.A., Mashin V.V., Fonyakin A.V. [Features of the circadian rhythm of blood pressure in patients with hypertensive encephalopathy and chronic heart failure]. *Arterial'naya gipertenziya* 2006; 12(3): 227–231. (In Russ.)
28. Henskens L.H., Kroon A.A., van Oostenbrugge R.J. et al. Associations of ambulatory blood pressure levels with white matter hyperintensity volumes in hypertensive patients. *J Hypertens* 2009; 27: 1446–1452. DOI: 10.1097/HJH.0b013e32832b5204. PMID: 19502993.
29. Filomena J., Riba-Llena I., Vinyoles E. et al. Short-term blood pressure variability relates to the presence of subclinical brain small vessel disease in primary hypertension. *Hypertension* 2015; 66: 634–640. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05440. PMID: 26101344.
30. Rothwell P.M., Howard S.C., Dolan E. et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure and episodic hypertension. *Lancet* 2010; 375: 895–905. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60308X. PMID: 20226988.
31. Wardlaw J.M. Blood-brain barrier and cerebral small vessel disease. *J Neurol Sci* 2010; 299: 66–71. DOI: 10.1016/j.jns.2010.08.042. PMID: 20850797.
32. Wardlaw J.M., Makin S.J., Valdés Hernández M.C. et al. Blood-brain barrier failure as a core mechanism in cerebral small vessel disease and dementia: evidence from a cohort study. *Alzheimers Dement* 2017; 13: 634–643. DOI: 10.1016/j.jalz.2016.09.006.

33. Hainsworth A.H., Fisher M.J. A dysfunctional blood-brain barrier and cerebral small vessel disease. *Neurology* 2017; 88: 420–421. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003561. PMID: 28031393.
34. Maniega S.M., Chappell F.M., Valdés Hernández M.C. et al. Integrity of normal-appearing white matter: influence of age, visible lesion burden and hypertension in patients with small-vessel disease. *J Cereb Blood Flow Metab* 2017; 37: 644–656. DOI: 10.1177/0271678X16635657. PMID: 26933133.
35. Гераскина Л.А., Фоныкин А.В. Эндотелиальная функция и эластические свойства сосудистой стенки при гипертонических ишемических цереброваскулярных заболеваниях. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2009; 3(2): 4–8.
36. Мчедlishvili Г.И. Функция сосудистых механизмов головного мозга: их роль в регулировании и в патологии мозгового кровообращения. М.: Наука, 1968.
37. Tarumi T., Thomas B.P., Wang C. et al. Ambulatory pulse pressure, brain neuronal fiber integrity, and cerebral blood flow in older adults. *J Cereb Blood Flow Metab* 2017; 0271678X17745027. DOI: 10.1177/0271678X17745027. PMID: 29219028.
38. Fazekas F., Chawluk J.B., Alavi A. et al. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *Am J Roentgen* 1987; 149: 351–356. DOI: 10.2214/ajr.149.2.351. PMID: 3496763.
39. Albert M.S., DeKosky S.T., Dickson D. et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011; 7: 270–279. DOI: 10.1016/j.jalz.2011.03.008. PMID: 21514249.
40. McKhann G.M., Knopman D.S., Chertkow H. et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011; 7: 263–269. DOI: 10.1016/j.jalz.2011.03.005. PMID: 21514250.
41. 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). *Blood Pressure* 2013; 22: 193–278. DOI: 10.3109/08037051.2013.812549. PMID: 23777479.
42. Рогоза А.Н., Никольский В.П., Ошечкова Е.В. и др. Суточное мониторирование артериального давления при гипертонии (Методические вопросы). М.: Российский кардиологический научно-производственный комплекс МЗ РФ, 1996. 44 с.
43. Рагова Л.Г., Дмитриев В.В., Толпыгина С.Н., Чазова И.Е. Суточное мониторирование артериального давления в клинической практике. *Consilium Medicum* 2001; 3(13): 56–59.
44. O'Brien E., Parati G., Stergiou G. et al. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 2013; 31: 1731–1768. DOI: 10.1097/HJH.0b013e328363e964. PMID: 24029863.
45. Leemans A., Jones D.K. The B-matrix must be rotated when correcting for subject motion in DTI data. *Magn Reson Med* 2009; 61: 1336–1349. DOI: 10.1002/mrm.21890. PMID: 19319973.
46. Kim K.W., MacFall J.R., Payne M.E. Classification of white matter lesions on magnetic resonance imaging in elderly persons. *Biol Psychiatry* 2008; 64: 273–280. DOI: 10.1016/j.biopsych.2008.03.024. PMID: 18471801.
47. Dufouil C., Chalmers J., Coskun O. et al. Effects of blood pressure lowering on cerebral white matter hyperintensities in patients with stroke: the PROG-RESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) Magnetic Resonance Imaging Substudy. *Circulation* 2005; 112: 1644–1650. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.501163. PMID: 16145004
48. Weber R., Weimar C., Blatchford J. et al. Telmisartan on top of antihypertensive treatment does not prevent progression of cerebral white matter lesions in the prevention regimen for effectively avoiding second strokes (PROFESS) MRI substudy. *Stroke* 2012; 43: 2336–2342. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.648576. PMID: 22738922.
49. Sachdev P., Wen W., Chen X., Brodaty H. Progression of white matter hyperintensities in elderly individuals over 3 years. *Neurology* 2007; 68: 214–222. DOI: 10.1212/01.wnl.0000251302.55202.73. PMID: 17224576.
50. Schmidt R., Schmidt H., Haybaeck J. et al. Heterogeneity in age-related white matter changes. *Acta Neuropathol* 2011; 122: 171–185. DOI: 10.1007/s00401-011-0851-x. PMID: 21706175.
51. Pasi M., van Uden I.W., Tuladhar A.M. et al. White matter microstructural damage on diffusion tensor imaging in cerebral small vessel disease: clinical consequences. *Stroke* 2016; 47: 1679–1684. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.012065. PMID: 27103015.
52. Song S.K., Yoshino J., Le T.Q. et al. Demyelination increases radial diffusivity in corpus callosum of mouse brain. *Neuroimage* 2005; 26: 132–140. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2005.01.028. PMID: 15862213.
53. Sun S.W., Liang H.F., Le T.Q. et al. Differential sensitivity of *in vivo* and *ex vivo* diffusion tensor imaging to evolving optic nerve injury in mice with retinal ischemia. *Neuroimage* 2006; 32: 1195–1204. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2006.04.212. PMID: 16797189.
54. Papma J.M., de Groot M., de Koning I. et al. Cerebral small vessel disease affects white matter microstructure in mild cognitive impairment. *Human Brain Mapping* 2014; 35: 2836–2851. DOI: 10.1002/hbm.22370. PMID: 24115179.
55. Добрынина Л.А., Гнедовская Е.В., Сергеева А.Н. и др. МРТ изменения головного мозга при асимптомной впервые диагностированной артериальной гипертонии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2016; 10(3): 25–32. (In Russ.)

альной гипертензии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2016; 10(3): 25–32.

56. Добрынина Л.А., Гнедовская Е.В., Сергеева А.Н. и др. Субклинические церебральные проявления и поражение головного мозга при асимптомной впервые диагностированной артериальной гипертензии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2016; 10(3): 33–39.

57. Gons R.A., de Laat K.F., van Norden A.G. et al. Hypertension and cerebral diffusion tensor imaging in small vessel disease. *Stroke* 2010; 41: 2801–2806. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.597237. PMID: 21030696.

58. Парфенов В.А., Остроумова Т.М., Остроумова О.Д. и др. Диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография в диагностике поражения белого вещества головного мозга у пациентов среднего возраста с неосложненной эссенциальной артериальной гипертензией. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2018; 10(2): 20–26. DOI: 10.14412/2074-2711-2018-2-20-26.

59. Schwartz G.L., Bailey K.R., Mosley T. et al. Association of ambulatory blood pressure with ischemic brain injury. *Hypertension* 2007; 49: 1228–1234. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.106.078691. PMID: 17404188.

60. Siennicki-Lantz A., Reinprecht F., Axelsson J., Elmståhl S. Cerebral perfusion in the elderly with nocturnal blood pressure fall. *Eur J Neurol* 2007; 14: 715–720. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2007.01805.x. PMID: 17594325.

61. Bubb E.J., Metzler-Baddeley C., Aggleton J.P. The cingulum bundle: anatomy, function, and dysfunction. *Neurosci Biobehav Rev* 2018; 92: 104–127. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2018.05.008. PMID: 29753752.

62. Van der Holst H.M., Tuladhar A.M., van Norden A.G. et al. Microstructural integrity of the cingulum is related to verbal memory performance in elderly with cerebral small vessel disease: the RUN DMC study. *Neuroimage* 2013; 65: 416–423. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2012.09.060. PMID: 23032491.

63. De Simone G., Paganis F. Systolic, diastolic and pulse pressure: pathophysiology. *Ital Heart J* 2001; 2: 359–362. PMID: 19397007.

64. Midha T., Lalchandani A., Nath B. et al. Prevalence of isolated diastolic hypertension and associated risk factors among adults in Kanpur, India. *Ind Heart J* 2012; 64: 374–379. DOI: 10.1016/j.ihj.2012.06.007. PMID: 22929820.

65. Franklin S.S., Pio J.R., Wong N.D. et al. Predictors of new-onset diastolic and systolic hypertension: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2005; 111: 1121–1127. DOI: 10.1161/01.CIR.0000157159.39889.EC. PMID: 15723980.

66. Hozawa A., Ohkubo T., Nagai K. et al. Prognosis of isolated systolic and isolated diastolic hypertension as assessed by self-measurement of blood pressure at home: the Ohasama study. *Arch Int Med* 2000; 160: 3301–3306. DOI: 10.1001/archinte.160.21.3301. PMID: 11088093.

67. Caso V., Agnelli G., Alberti A. et al. High diastolic blood pressure is a risk factor for in-hospital mortality in complete MCA stroke patients. *Neurol Sci* 2012; 33: 545–549. DOI: 10.1007/s10072-011-0767-1. PMID: 21948055.

Поступила 01.11.2018
Принята в печать 13.12.2018

56. Dobrynina L.A., Gnedovskaya E.V., Sergeeva A.N. et al. [Subclinical cerebral manifestations and brain damage for asymptomatic first-time diagnosed arterial hypertension]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2016; 10(3): 33–39. (In Russ.)

57. Gons R.A., de Laat K.F., van Norden A.G. et al. Hypertension and cerebral diffusion tensor imaging in small vessel disease. *Stroke* 2010; 41: 2801–2806. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.597237. PMID: 21030696.

58. Parfenov V.A., Ostroumova T.M., Ostroumova O.D. et al. [Diffusion tensor magnetic resonance imaging in the diagnosis of white matter lesion in middle-aged patients with uncomplicated essential hypertension]. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2018; 10(2): 20–26. DOI: 10.14412/2074-2711-2018-2-20-26. (In Russ.)

59. Schwartz G.L., Bailey K.R., Mosley T. et al. Association of ambulatory blood pressure with ischemic brain injury. *Hypertension* 2007; 49: 1228–1234. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.106.078691. PMID: 17404188.

60. Siennicki-Lantz A., Reinprecht F., Axelsson J., Elmståhl S. Cerebral perfusion in the elderly with nocturnal blood pressure fall. *Eur J Neurol* 2007; 14: 715–720. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2007.01805.x. PMID: 17594325.

61. Bubb E.J., Metzler-Baddeley C., Aggleton J.P. The cingulum bundle: anatomy, function, and dysfunction. *Neurosci Biobehav Rev* 2018; 92: 104–127. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2018.05.008. PMID: 29753752.

62. Van der Holst H.M., Tuladhar A.M., van Norden A.G. et al. Microstructural integrity of the cingulum is related to verbal memory performance in elderly with cerebral small vessel disease: the RUN DMC study. *Neuroimage* 2013; 65: 416–423. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2012.09.060. PMID: 23032491.

63. De Simone G., Paganis F. Systolic, diastolic and pulse pressure: pathophysiology. *Ital Heart J* 2001; 2: 359–362. PMID: 19397007.

64. Midha T., Lalchandani A., Nath B. et al. Prevalence of isolated diastolic hypertension and associated risk factors among adults in Kanpur, India. *Ind Heart J* 2012; 64: 374–379. DOI: 10.1016/j.ihj.2012.06.007. PMID: 22929820.

65. Franklin S.S., Pio J.R., Wong N.D. et al. Predictors of new-onset diastolic and systolic hypertension: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2005; 111: 1121–1127. DOI: 10.1161/01.CIR.0000157159.39889.EC. PMID: 15723980.

66. Hozawa A., Ohkubo T., Nagai K. et al. Prognosis of isolated systolic and isolated diastolic hypertension as assessed by self-measurement of blood pressure at home: the Ohasama study. *Arch Int Med* 2000; 160: 3301–3306. DOI: 10.1001/archinte.160.21.3301. PMID: 11088093.

67. Caso V., Agnelli G., Alberti A. et al. High diastolic blood pressure is a risk factor for in-hospital mortality in complete MCA stroke patients. *Neurol Sci* 2012; 33: 545–549. DOI: 10.1007/s10072-011-0767-1. PMID: 21948055.

Received 01.11.2018
Accepted 13.12.2018

Информация об авторах: Добрынина Лариса Анатольевна — д.м.н., зав. 3-го неврологического отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
Шамтиева Камила Витальевна — врач-невролог, аспирант 3-го неврологического отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
Кремнева Елена Игоревна — к.м.н., с.н.с. отд. лучевой диагностики ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
Калашникова Людмила Андреевна — д.м.н., проф., гл. науч. сотр. 3-го неврологического отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
Кротенкова Марина Викторовна — д.м.н., зав. отд. лучевой диагностики ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
Гнедовская Елена Владимировна — к.м.н., зам. дир. по научно-организационной работе и развитию, с.н.с. 3-го неврологического отд. ФГБНУ НЦН;
Бердалин Александр Берикович — к.м.н., н.с. лаб. анализа изображения клеточных структур МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

Information about the authors: Larisa A. Dobrynina, D. Sci. (Med.), Head of the 3rd Neurology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Kamila V. Shamtieva, neurologist, PhD student, 3rd Neurology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Elena I. Kremneva, PhD (Med.), senior researcher, Department of neuroradiology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Lyudmila A. Kalashnikova, D. Sci. (Med.), Prof., principal researcher of 3rd Neurology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Marina V. Krotenkova, D. Sci. (Med.), Head of Neuroradiology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Elena V. Gnedovskaya, PhD, Deputy Director for research, organizational work and development, senior researcher of 3rd Neurology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Aleksandr B. Beraldin, PhD, researcher, Laboratory of analysis of cell structure imaging, M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia