

На правах рукописи

ГНЕДОВСКАЯ ЕЛЕНА ВЛАДИМИРОВНА

**ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНАЯ ПАТОЛОГИЯ
ТРУДОСПОСОБНОГО ВОЗРАСТА: СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА,
НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ ФЕНОМЕНЫ,
ФАКТОРЫ И МЕХАНИЗМЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ**

14.01.11 – нервные болезни (медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Москва – 2021

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Научный консультант:

Академик РАН, доктор медицинских наук,
профессор

ПИРАДОВ Михаил Александрович

Официальные оппоненты:

ЛЕВИН Олег Семенович – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии, заведующий кафедрой

БЕЛОПАСОВ Владимир Викторович – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра неврологии и нейрохирургии с курсом последиplomного образования, заведующий кафедрой

ЩЕПАНКЕВИЧ Лариса Александровна – доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра неврологии, заведующая кафедрой

Ведущее учреждение: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского» Министерства здравоохранения Московской области

Защита состоится «20» октября 2021 г. в 11 часов на заседании диссертационного совета Д 208.041.04, созданного на базе ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России по адресу: 125006, г. Москва, ул. Долгоруковская, д. 4, стр. 7 (помещение кафедры истории медицины)

Почтовый адрес: 125473, г. Москва, ул. Делегатская, д.20/1

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И.Евдокимова Минздрава России по адресу: 127206, г. Москва, ул. Вучетича, д. 10а и на сайте: <http://dissovet.msmsu.ru>

Автореферат разослан « ____ » _____ 2021 г.

Ученый секретарь
Диссертационного совета Д 208.041.04
кандидат медицинских наук, доцент

ХОХЛОВА Татьяна Юрьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

За последние десятилетия произошли значимые изменения в структуре заболеваемости взрослого населения, обусловленные галопирующим ростом распространенности хронических неинфекционных, первую очередь – сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В настоящее время, профилактика и контроль ССЗ признаны Генеральной Ассамблеей ООН «одним из основных вызовов XXI века» (Estel C., Conti C.R., 2016; Feigin V. L., 2016; Benjamin E.J. et al., 2019). Отражением произошедших изменений стало использование в медицинском сообществе термина «глобальный патоморфоз», подразумевающего под собой изменение структуры заболеваемости, клинических проявлений и, в целом, омоложение ССЗ.

В настоящее время ССЗ являются ведущей причиной смертности во всем мире, доходя до 17,3 млн смертей в год. В Европе от ССЗ ежегодно умирает более 4 млн. человек, из них 1,4 млн. в возрасте до 75 лет, что составляет 45% всех смертей (Timmis A. et al., 2020). ССЗ сегодня, включая цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ), – одна из главных причин потери работоспособности, снижения качества жизни пациентов и смертности в Российской Федерации (Пирадов М.А., Танащян М.М. и соавт., 2018). В общей структуре смертности населения России ССЗ составляют 56%, из которых около 85% связаны с ишемической болезнью сердца и цереброваскулярными заболеваниями (ЦВЗ), прежде всего инсультом (Оганов Р.Г. и соавт., 2017). На сегодняшний день число случаев инсульта в мире продолжает нарастать (Feigin V.L. et al., 2020). Решением Всемирной Организации Здравоохранения инсульт признан глобальной эпидемией, угрожающей человечеству (Feigin V. L. et al., 2016, 2017; Brainin M. et al., 2020).

Однако большинство смертей от ССЗ могут быть предотвращены за счет устранения или коррекции общеизвестных сосудистых факторов риска (ФР) (артериальная гипертензия (АГ), курение, нездоровое питание, недостаточная физическая активность, избыточная масса тела, психосоциальные факторы и др.) (Feigin V. L. et al., 2016, 2017 Brainin M. et al., 2020). Профилактика ССЗ имеет высокую актуальность для лиц молодого и среднего возраста. Преждевременная смерть от ССЗ в трудоспособном возрасте приводит к ежегодной потере около 2 млн. лет потенциально активной жизни населения нашей страны. Основная доля потерянных

лет (около 85%) приходится на мужчин, у которых пик смерти от ССЗ наблюдается в наиболее трудоспособном возрасте – 25-60 лет (Оганов Р.Г. и соавт., 2017). В то же время показано, что воздействие на ФР и профилактические мероприятия именно в этом возрастном диапазоне наиболее эффективны в сдерживании процессов естественного старения, уменьшении частоты развития инсультов и когнитивных расстройств (Debette S., 2011; Peters R., 2019).

Одной из основных причин, усугубляющих проблему сердечно-сосудистых катастроф, является низкая информированность населения о ФР, способах их коррекции и недооценка данной проблемы в целом (Wartak S.A. et al. 2011; Hippisley-Cox J. et al. 2013). Особенно это актуально для лиц с низким или умеренно повышенным риском инсульта, среди которых вероятность добиться контроля над ФР несоизмеримо выше, чем у лиц с высоким риском, так как имеющиеся изменения имеют доклинический характер и могут быть обратимы (Варакин Ю.Я., 2005; Суслина З.А., Варакин Ю.Я., 2015). Существующие методы комплексной оценки риска инсульта имеют ряд недостатков: обычно доступны только специалистам, направлены на старшие возрастные группы и группы «высокого риска», не адаптированы для повсеместного применения. В результате люди, не попадающие в категорию «высокого риска», не имеют доступа к необходимой информации. Пациенты трудоспособного возраста с низким/умеренным риском сердечно-сосудистых осложнений, представляющие собой большую группу угрожаемых по ранней сосудистой смерти и быстрому возраст-зависимому кумулированию сердечно-сосудистых ФР, остаются беззащитными перед угрозой кардиоваскулярных катастроф (Feigin V.L. et al., 2020). Увеличение распространенности и ранняя смертность от ССЗ, неосведомленность о принципах первичной профилактики, преждевременное старение сердечно-сосудистой системы, включая доклиническое поражение жизненно важных органов у «здоровых» лиц репродуктивного периода, формирует неблагоприятные демографические тенденции (Feigin V.L., 2017).

Одной из ведущих стратегий профилактики цереброваскулярных нарушений у лиц трудоспособного возраста и, прежде всего, у лиц 40-59 лет, как наиболее подготовленных и зрелых в профессиональном плане, могут стать терапевтические вмешательства на основе контроля ранних, субклинических нейровизуализационных признаков поражения мозга и их прогрессирования, а также расшифровка основных

механизмов и определение наиболее значимых биомаркеров раннего повреждения стенки сосудов и вещества мозга.

Нерешенность проблемы профилактики цереброваскулярной патологии у лиц этого возраста обосновывает определение и стратификацию риска ее развития, разработку мер по совершенствованию системы профилактики на основе оценки МРТ-признаков поражения мозга и циркулирующих биомаркеров, ассоциированных с механизмами раннего поражения сосудистой стенки и головного мозга.

Цель исследования

Стратифицировать риск, определить нейровизуализационные феномены, факторы и механизмы прогрессирования цереброваскулярной патологии у лиц трудоспособного возраста, предложить подходы к совершенствованию системы первичной профилактики цереброваскулярных заболеваний в исследуемом возрастном диапазоне.

Задачи исследования

1. Создать выборку из пациентов молодого, среднего возраста и старше с различными неврологическими заболеваниями без острой церебральной сосудистой патологии, определить у них риск развития инсульта с использованием смарт-технологии/шкалы «Рискометр™ инсульта», провести стратификацию риска инсульта с определением пороговых значений возрастного периода, сопряженного с критическим увеличением вероятности этого события.

2. В выборке пациентов, перенесших инсульт, провести анализ фоновых показателей риска его развития с использованием специализированных шкал и оценить их информативность.

3. Провести сплошной скрининг открытой популяции лиц трудоспособного возраста 40-59 лет с оценкой распространенности факторов риска цереброваскулярных заболеваний и динамики их накопления. Стратифицировать риск цереброваскулярной патологии в исследуемом возрастном диапазоне.

4. Уточнить нейровизуализационные феномены церебрального поражения у лиц трудоспособного возраста популяционной выборки. Выделить наиболее значимые сосудистые факторы риска, ассоциированные с формированием гиперинтенсивности белого вещества (ГИБВ) и определить значение ГИБВ как дополнительного критерия

прогрессирования цереброваскулярной патологии при комплексной оценке риска ее развития.

5. Установить закономерности нарастания ГИБВ и микроструктурных изменений (по измеряемому коэффициенту диффузии) неизменного белого вещества головного мозга у лиц из открытой популяции трудоспособного возраста с впервые выявленной асимптомной нелеченой АГ.

6. Уточнить особенности когнитивного и эмоционального статуса в популяции лиц трудоспособного возраста, оценить их взаимосвязь с факторами сосудистого риска и сопоставить полученные результаты с данными нейровизуализации.

7. Оценить связь циркулирующих биомаркеров повреждения сосудистой стенки и стресс-индукции с факторами сосудистого риска и поражением головного мозга у пациентов с впервые выявленной асимптомной нелеченой АГ.

8. Разработать предложения по совершенствованию системы первичной профилактики цереброваскулярных заболеваний у лиц трудоспособного возраста.

Научная новизна

Впервые в популяции трудоспособного возраста 40-59 лет достоверно установлено значимое увеличение доли лиц с высоким риском развития инсульта на рубеже 50-летнего возраста с последующим их преобладанием в популяции.

Впервые показано, что у более половины пациентов с инсультом в возрасте 40-59 лет фоновый уровень риска его развития при оценке с помощью традиционных шкал – низкий или умеренный, что обосновывает необходимость поиска у этих лиц иных факторов риска и маркеров прогрессирования цереброваскулярной патологии.

Впервые установлено, что увеличение отягощенности факторами риска в трудоспособном возрасте 40-59 лет сопровождается асимптомным поражением головного мозга с развитием нейровизуализационных феноменов церебральной микроангиопатии (ЦМА), наиболее распространенными из которых являются ГИБВ и расширение периваскулярных пространств.

Впервые установлены закономерности и патофизиологические механизмы прогрессирования очаговых, диффузных и микроструктурных изменений белого вещества (по измеряемому коэффициенту диффузии – ИКД) головного мозга у лиц с впервые выявленной асимптомной нелеченой АГ.

Впервые установлены МРТ-признаки – предикторы высокого риска клинически значимых церебральных проявлений.

Впервые при асимптомной нелеченой АГ верифицированы микроструктурные признаки поражения неизмененного белого вещества головного мозга, описаны их характеристики и локализация.

Впервые при асимптомной нелеченой АГ получены доказательства того, что когнитивные и эмоциональные расстройства имеют структурную основу, которая может быть установлена с помощью нейровизуализационных методов.

Впервые у больных с асимптомной АГ установлена зависимость субклинических когнитивных и эмоциональных расстройств от выраженности ГИБВ и микроструктурных изменений (по ИКД) в визуально неизмененном веществе гиппокампа, передних отделов таламуса, глубокого белого вещества.

Впервые установлено, что ишемия не играет определяющую роль в развитии ранних изменений в головном мозге, на что указывает связь когнитивных и эмоциональных нарушений с высокой диффузией (по ИКД) в неизмененном белом веществе, а не с лакунами у пациентов с асимптомной АГ.

Впервые доказана взаимосвязь выраженности основных сосудистых факторов риска и биомаркеров повреждения сосудистой стенки с показателями стресс-индукции у пациентов трудоспособного возраста 40-59 лет без цереброваскулярных осложнений.

Теоретическая и практическая значимость работы

Установлено, что более половины трудоспособного населения в критические десятилетия трансформации риска развития инсульта и цереброваскулярной патологии не попадают в поле зрения специалистов лечебно-профилактических учреждений. Улучшить контроль факторов риска в популяции трудоспособных лиц 40-59 лет можно с помощью широкого внедрения в Российской Федерации шкалы «Рискометр™ инсульта».

Показано, что использование шкалы «Рискометра™ инсульта» увеличивает выявляемость лиц с высоким и очень высоким риском инсульта в трудоспособном возрасте 40-59 лет.

Использование ГИБВ – раннего маркера сосудистого поражения мозга в качестве критерия стратификации риска развития цереброваскулярных и сердечно-

сосудистых заболеваний, позволяет избежать недооценки риска в группе умеренного и низкого риска.

Продемонстрировано, что распространение ГИБВ на задние отделы мозга с нарастанием множественных очагов и вовлечением перивентрикулярных отделов белого вещества происходит асимптомно по мере нарастания тяжести АГ при отсутствии ее лечения. Данные особенности прогрессирующего поражения белого вещества сопряжены с высоким риском клинически значимых церебральных нарушений у больных с АГ и могут быть использованы для оценки эффективности лечения данной группы пациентов.

Впервые получены данные о различиях в раннем поражении сосудистой стенки и вещества мозга у больных с АГ и без АГ. При АГ ведущее значение имеют локальные механизмы TGF- β 1-опосредованного ремоделирования, в то время как в отсутствие АГ поражение сосудистой стенки с развитием ГИБВ связано с TNF- α -опосредованным системным воспалением.

Впервые выявлена и доказана роль стресс-индукции в формировании факторов сосудистого риска, запуске и поддержании механизмов повреждения сосудистой стенки как у пациентов как с АГ, так и без АГ.

Выявленная в популяционном исследовании возраст-зависимая динамика количественного накопления факторов риска инсульта и его последующая качественная трансформация, а также данные, характеризующие ведущие механизмы развития цереброваскулярных заболеваний на начальных этапах и их дальнейшее прогрессирование, являются теоретическим обоснованием для модернизации системы профилактики цереброваскулярных заболеваний, включая популяционный и персонализированный подход.

Методология и методы исследования

Объектом исследования стали 1133 человека, вошедшие в три выборки: пациенты молодого, среднего возраста и старше с неврологическими заболеваниями без острой цереброваскулярной патологии (выборка I, n=675); лица перенесшие инсульт различного генеза (выборка II, n=82); популяционная выборка сплошного скрининга открытой популяции (выборка III, n=376), из которой формировались выборка лиц с впервые диагностированной, нелеченой и не осложненной кардиальными и цереброваскулярными событиями АГ (асимптомной АГ) (n=82) и

случайная выборка для оценки циркулирующих маркеров раннего повреждения сосудистой стенки и мозга (n=87).

Для решения поставленных задач использовались клинический, лабораторно-инструментальные и статистический методы. В рамках перечисленных были применены следующие методы: клиничко-неврологическое обследование, включая тестирование когнитивных функций и эмоциональной сферы (тест запоминания 10 слов по А.Р. Лурия, тест Мюнстерберга, «Госпитальная шкала тревоги и депрессии» (ГШТД)); инструментальное исследование (дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий (БЦА), бедренных артерий, эхокардиография, ЭКГ); МРТ головного мозга в специальных режимах с оценкой МРТ-признаков церебральной микроангиопатии по критериям STRIVE (2013) и расчетом измеряемого коэффициента диффузии; лабораторная диагностика по стандартному протоколу обследования пациентов с ЦВЗ и определение циркулирующих маркеров раннего повреждения сосудов, ассоциированных с определенными механизмами. Статистическая обработка выполнена с помощью программы STATISTICA 10.0, а также IBM SPSS Statistics v.23. Нейровизуализационные данные обрабатывались с использованием программы MATLAB.

Основные положения, выносимые на защиту

Диапазон возраста, сопряженный с критическим возрастанием риска инсульта, варьирует от 40 до 59 лет. При этом возраст-зависимое увеличение степени риска инсульта у мужчин начинается раньше, чем у женщин, и носит более выраженный характер: повышение степени риска до умеренной-высокой степени регистрируется у мужчин в 49 лет, у женщин – в 55 лет.

Количественное накопление факторов риска в популяции лиц трудоспособного возраста сопровождается качественной трансформацией в развитие клинически значимых серьезных сердечно-сосудистых осложнений при наличии уже 3-4 факторов риска.

У трудоспособного населения мегаполиса в возрасте 40-59 лет наблюдается широкая распространенность ФР развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний, что ассоциируется с ускоренным формированием такого нейровизуализационного феномена как ГИБВ, выявляемого у каждого третьего

в популяции лиц данного возраста. Главными сосудистыми ФР, ассоциированными с ГИБВ, являются АГ, атеросклероз БЦА, гипергликемия.

При асимптомной АГ по мере ее утяжеления нарастание очагов ГИБВ происходит в направлении от лобных к теменно-височным областям белого вещества полушарий головного мозга, а также от поверхностных к глубоким его отделам. Использование ГИБВ как дополнительного критерия при расчете общего сердечно-сосудистого риска позволяет избежать недооценки возможности возникновения инсульта в группе умеренного и низкого риска.

У лиц среднего возраста установлена высокая частота встречаемости субклинических цереброваскулярных нарушений (когнитивных и эмоциональных расстройств), основой которых на ранних стадиях АГ являются микроструктурные изменения в гиппокампе, таламусе и глубоких отделах полушарий головного мозга.

Выявлена роль стресс-индукции в становлении и поддержании механизмов повреждения сосудистой стенки. Влияние АГ на возраст-зависимую ЦМА поддерживается локальными механизмами повреждения сосудистой стенки, связанными с взаимодействием TGF- β 1-HIF1- α -VEGF-семейством. При отсутствии АГ – TNF- α -опосредованное воспаление и повышенная проницаемость сосудистой стенки служит фактором поражения сосудов и мозга. Установленная связь данных показателей с выраженностью МРТ-признаков ЦМА позволяет рассматривать их биомаркерами раннего повреждения мелких сосудов.

Связь работы с научными программами, планами, темами

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научных исследований ФГБНУ НЦН в рамках научно-исследовательских тем: «Популяционное исследование клиники, диагностики и прогностической значимости начальных проявлений цереброваскулярной патологии с целью разработки научных основ предупреждения ее развития и прогрессирования» (государственная регистрация №01201459022) и «Нейровизуализация неопухолевых многоочаговых изменений вещества головного мозга» (государственная регистрация №115013010107, №АААА-А20-120110390023-8).

Тема диссертационного исследования утверждена на заседании ученого совета ФГБНУ «Научный центр неврологии» (протокол № 9 от 16 октября 2012 г.).

Работа проводилась в соответствии с этическими нормами Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных исследований с участием человека» с учетом поправок от 2013 г. и «Правилами клинической практики Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ №266 от 19.06.2003 г. Протокол диссертационного исследования был одобрен Локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦН (Протокол №15/12 от 19.12.2012 г.).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Цель, задачи, концепция диссертационного исследования и методология, а также полученные результаты соответствуют специальности 14.01.11 — «нервные болезни» (медицинские науки).

Личный вклад автора

Автор непосредственно принимал участие во всех этапах выполнения диссертационного исследования, в том числе в проведении анализа современной литературы, формулировании цели и задач исследования. Автором лично определены объем и методы исследований, выполнены планирование и организация популяционного, клинико-лабораторного и нейровизуализационного исследований, собран, систематизирован и проанализирован материал диссертации, проведены анализ, обобщение, обсуждение результатов, сформулированы выводы и практические рекомендации. Полученные данные проанализированы лично автором с помощью современных статистических методов.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Степень достоверности результатов обеспечена всесторонним подходом к изучению проблемы, достаточным объемом выборок, четкой постановкой цели и задач, использованием современных инструментальных, в том числе нейровизуализационных, лабораторных и клинических методов исследования, применением адекватной статистической обработки полученных результатов. Используются современные методики накопления и анализа ключевой информации с применением программ электронных таблиц Microsoft Office Excel 2010 г. Математическая обработка полученных результатов осуществлена с помощью программы STATISTICA 10.0, а также IBM SPSS Statistics v.23.

Апробация результатов исследования

Диссертация апробирована и рекомендована к защите на заседании коллективов отделений и лабораторий сотрудников ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Протокол №2 от 23 марта 2020 г.).

Основные результаты работы доложены на:

3-м Международном конгрессе по неврологии и эпидемиологии, Абу Даби, ОАЭ (2013), VII Всероссийском форуме «Вопросы неотложной кардиологии 2014: от науки к практике», Москва (2014), Научно-практической конференции ФГБНУ «Научный центр неврологии» «Современные проблемы неврологии», Москва (2016), IV Евразийском конгрессе кардиологов, Ереван, Армения (2016), III Всемирном Конгрессе «Controversies in Thrombosis and Hemostasis» совместно с 8-й Всероссийской конференцией по клинической гемостазиологии и гемореологии, Москва (2016), XVIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Давиденковские чтения», Санкт-Петербург (2016), 3rd European Stroke Organisation Conference, Прага, Чехия (2017), III Национальном Конгрессе «Кардионеврология», Москва (2018), Конференции с международным участием «Болезни мозга: от изучения механизмов к диагностике и лечению», Москва (2018), XI Всероссийском съезде неврологов и IV конгрессе Национальной ассоциации по борьбе с инсультом, Санкт-Петербург (2019), онлайн-конференции ФГБНУ «Научный центр неврологии»: Сосудистые заболевания головного мозга: инновации и перспективы, Москва (2020).

Внедрение результатов исследования

Основные положения и рекомендации диссертации используются в процессе обучения и подготовки врачей-неврологов в ФГБНУ «Научный центр неврологии», на факультете фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», в ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Минздрава России, а также внедрены и используются в клинической практике ФГБНУ «Научный центр неврологии», Российского геронтологического научно-клинического центра ФГАОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, ГБУЗ «ГКБ имени В.П. Демикова ДЗМ».

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 267 листах машинописного текста и состоит из введения, главы обзора литературы, 5 глав результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Библиографический список содержит 71 отечественную работу и 298 работ зарубежных авторов, приведен список публикаций автора, подготовленных по теме диссертации. Работа иллюстрирована 31 таблицей и 43 рисунками.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 30 печатных работ, из них 16 статей в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диссертационная работа основана на результатах обследования 1133 пациентов, сформировавших 3 выборки.

Место проведения исследования: ФГБНУ «Научный центр неврологии».

Выборка I – пациенты молодого, среднего возраста и старше. Сформирована случайным образом из пациентов, обращавшихся в НЦН с различными неврологическими заболеваниями в течение 6 месяцев. Она включала 675 человек, в возрасте от 20 до 84 лет (433 женщины, 242 мужчин, средний возраст $47,2 \pm 14,4$ лет). Исключались пациенты с инсультом и/или транзиторными ишемическими атаками в острой фазе и в анамнезе.

Выборка II – пациенты, перенесшие инсульт. Сформирована на основе случайного выбора из пациентов ФГБНУ НЦН, перенесших в течение предшествующего года инсульт. Включала 82 пациента от 20 лет до 71 года (10 женщин и 72 мужчин, средний возраст $60,2 \pm 7,75$ лет).

Выборка III – популяционная выборка лиц 40-59 лет. Набрана посредством приглашений для прохождения обследования в ФГБНУ НЦН. Дизайн исследования – одномоментное/кросс-секционное исследование по типу «сплошного скрининга» открытой популяции двух поликлинических участков г. Москвы. Выборка включала 376 человек (220 женщин и 156 мужчин, средний возраст $49,7 \pm 5,0$ лет). На базе данной выборки были сформированы: группа с впервые диагностированной, нелеченой и асимптомной (не осложненной кардиальными и цереброваскулярными событиями) АГ; а также случайно отобранная группа для оценки циркулирующих маркеров раннего повреждения сосудистой стенки и мозга.

Все лица, вошедшие в исследование, подписывали информированное согласие об участии и предоставлении деперсонализированных данных.

Методология и методы исследования

В выборке I оценивался индивидуальный спектр и «накопление» факторов риска. С помощью смарт-технологии/шкалы «РискометрTM инсульта» обследованные стратифицировались на группы риска: очень высокого – $\geq 14\%$, очень высокого-

высокого – $\geq 9\%$ - $< 14\%$, высокого – $\geq 4\%$ - $< 9\%$, высокого-умеренного – $\geq 3\%$ - $< 4\%$, умеренного – $\geq 2\%$ - $< 3\%$, умеренного-низкого – $> 1\%$ - $< 2\%$, низкого – $\leq 1\%$.

В выборке II оценивался фоновый риск инсульта по шкале «Рискометр™ инсульта» и по Фрамингемской шкале (низкий риск – $< 5\%$, умеренный – $\geq 5\%$ и $\leq 14\%$, высокий – $\geq 15\%$).

В выборке III всем лицам проводились клиническое обследование, оценка по традиционным шкалам оценки риска сердечно-сосудистых заболеваний и по шкале «Рискометр™ инсульта», инструментальная и МРТ-диагностика, лабораторные исследования.

Клиническое обследование включало заполнение унифицированной карты-опросника (Суслина З.А., Варакин Ю.Я., 2015) для определения основных сосудистых факторов риска, осложнений сосудистых заболеваний, наличия когнитивных жалоб. Учитывались АГ, избыточная масса тела (ИМТ) и ожирение, атеросклеротическое поражение БЦА и периферических сосудов, дислипидемия, гипергликемия натощак и нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет (СД) 1 и 2 типа, курение, злоупотребление алкоголем, низкая физическая активность, гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), фибрилляция предсердий и отягощенный семейный анамнез (инсульт, инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца (ИБС), АГ у родственников). У всех лиц оценивались неврологический статус, память по тесту «Запоминание 10 слов» А.Р. Лурии с оценкой отсроченного воспроизведения через 50 минут после пятикратного предъявления слов (Лурия А.Р., 1969, 1995; Глоzman Ж.М., 1999; Хомская Е.Д., 2004), внимание по пробе Мюнстерберга (Мюнстерберг Г., 1924; Кирдяшкина Т. А., 1999; Касьянов С., 2006), тревога и депрессия по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (ГШТД) (русскоязычная версия Андрущенко А.В., Дробижева М.Ю., Добровольского А.В., 2003).

Инструментальная диагностика включала: электрокардиографию, трансторакальную эхокардиографию, дуплексное сканирование БЦА и общих бедренных артерий (ОБА). Увеличение комплекса интима-медиа (КИМ) $> 0,9$ мм считалось значимым, КИМ $> 1,5$ мм соответствовал атеросклеротической бляшке с определением стеноза. Ультразвуковые исследования выполнены на сканере iE-33 (Philips, Голландия) и DC-8 (Mindray, КНР). За критерий АГ принимали уровень АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. или АД $< 140/90$ мм рт. ст. на фоне антигипертензивной терапии.

АГ 1 степени (АГ1) соответствовала АД 140–159/90–99 мм рт. ст., АГ 2 степени (АГ2) – АД 160–179/100–109 мм рт. ст., АГ 3 степени (АГ3) – АД >180/110 мм рт. ст.

МРТ головного мозга проводилась на аппарате Philips (1 Т).

Протокол обследования включал использование режимов T1-, T2-взвешенных изображений FLAIR и диффузионно-взвешенных изображений в аксиальной проекции с дополнительным расчетом карт измеряемого коэффициента диффузии (ИКД). Визуальный анализ МРТ, в том числе, включал оценку признаков церебральной микроангиопатии (болезни мелких сосудов) (ЦМА) в соответствии с международными критериями STRIVE (STandards for ReportIng Vascular changes on nEuroimaging (стандарты представления изменений сосудистого генеза при нейровизуализации)) (Wardlaw J.M. et al., 2013).

У отобранных из выборки III 82 пациентов (38 женщин и 44 мужчины, средний возраст $47,5 \pm 7,2$ лет) с впервые диагностированной, нелеченой, асимптомной АГ оценивалась выраженность МРТ-признаков ЦМА от степени АГ. Гиперинтенсивность белого вещества головного мозга (ГИБВ) анализировалась отдельно в передне-лобных, задне-лобных и теменно-височных отделах (условно обозначенных как переднее, среднее и заднее белое вещество) и в пределах каждого отдела в юстакортикальном, глубоком и перивентрикулярном белом веществе. Кроме того проводилась количественная оценка микроструктурных изменений визуально неизмененного вещества головного мозга по ИКД-картам по предложенному алгоритму (Рисунок 1) в областях потенциальной уязвимости – проекции осей передних и задних рогов, тел боковых желудочков в юстакортикальном, глубоком и перивентрикулярном белом веществе; а также в областях функционально значимых зон для когнитивных и эмоциональных расстройств – гиппокампе, переднем таламическом ядре, дорсальной и вентральной префронтальной коре, поясной извилине, колене и валике мозолистого тела, крючковидном пучке.

Критерии невключения при формировании данной выборки: 1) наличие более ранних, до участия в исследовании, обращений к врачу первичного звена/неврологу/кардиологу с жалобами, указывающими на наличие АГ; 2) перенесенный инсульт и инфаркт миокарда; 3) атеросклеротическое поражение брахиоцефальных и/или интракраниальных артерий (стеноз более 30%). Группу контроля составили 20 обследованных (10 женщин и 10 мужчин, средний возраст 45

(44; 49) лет) из той же популяционной выборки с уровнем артериального давления (АД) 120–129/80–84 и отсутствием церебральных/кардиальных жалоб и клинических проявлений.

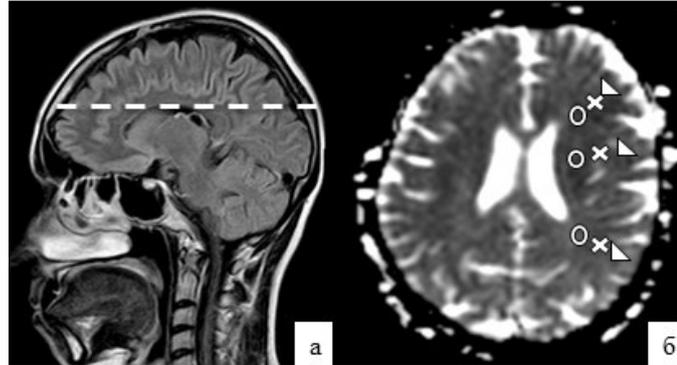


Рисунок 1 – Алгоритм исследования неизмененного белого вещества:

а) выбор уровня исследования: сагиттальная проекция МРТ, формализованный срез через тела боковых желудочков выше подкорковых структур;

б) зоны исследования на аксиальной карте ИКД на выбранном уровне рисунка 1а. Построение формализованной оси переднего рога, тела и нижнего рога бокового желудочка. Юкстакортикальные (белые треугольники), глубокие (белые крестики), перивентрикулярные (белые кружки) отделы переднего, среднего и заднего белого вещества соответственно – 1б

Лабораторная диагностика включала общий клинический, биохимический анализ крови (гликемия натощак, общий холестерин (ОХС), липопротеины низкой и высокой плотности (ЛПНП, ЛПВП), триглицериды (ТГ)) и коагулограмму.

У 87 отобранных случайным образом лиц выборки III (49 женщин, 38 мужчин, средний возраст $51,2 \pm 6,5$ лет) проводилось определение в сыворотке крови показателей, ассоциированных с разными механизмами повреждения сосудистой стенки и мозга. Для большинства показателей использовался твердофазный иммуноферментный методом (ELISA) сэндвич и конкурентного типов.

Определялись уровни показателей: 1) стресс-индукции – гормонов кортизола и адреналина и нейромедиатора норадреналина, 2) системного и локального воспаления – СРБ (C-reactive protein, С-реактивный белок), TNF α (tumor necrosis factor alpha, фактор некроза опухоли альфа), sICAM-1 (soluble intercellular adhesion molecule-1, растворимая молекула клеточной адгезии), sVCAM (soluble vascular adhesion molecule,

растворимая васкулярная молекула адгезии), 3) ишемии – HIF1- α (hypoxia-inducible factor 1-alpha, фактор, индуцируемый гипоксией 1-альфа), 4) вазорегуляции – NO (nitric oxide, оксид азота), 5) повышенной проницаемости – VAP-1 (vascular adhesion protein 1, белок сосудистой адгезии 1), VEGF-A (vascular endothelial growth factor A, фактор роста эндотелия сосудов A), VEGF-C (vascular endothelial growth factor C, фактор роста эндотелия сосудов C), sVEGF-R1 (soluble receptors for vascular endothelial growth factor 1, растворимые рецепторы фактора роста эндотелия сосудов 1), sVEGF-R2 (soluble receptors for vascular endothelial growth factor 2, растворимые рецепторы фактора роста эндотелия сосудов 2), 6) ремоделирования – TGF β 1 (transforming growth factor beta 1, трансформирующий фактор роста бета 1), 7) антиоксидантной защиты – TAS (total antioxidant status, общий антиоксидантный статус). Группу контроля составили 14 здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту. Межквартильный размах значений их показателей использовался в качестве референсных значений.

Статистическая обработка полученных результатов

Статистический анализ проводился с использованием программ STATISTICA 10.0 (TIBCO Software Inc.) и IBM SPSS Statistics v.23 (IBM Corporation). Нейровизуализационные данные обрабатывались с использованием программы MATLAB. Категориальные переменные описывались с помощью абсолютных частот, долей (%) и 95% доверительных интервалов (ДИ), количественные переменные – с помощью среднего и стандартного отклонения ($M \pm SD$) или медианы и квартилей [Me (Q1; Q3)]. Для проверки на нормальность распределения использовались критерий Колмогорова-Смирнова, а также показатели асимметрии, эксцесса и графические методы. Для получения стандартизованных по возрасту и полу показателей распространенности отдельных факторов риска использовался косвенный метод стандартизации, в качестве стандарта была выбрана структура населения России (мужчины и женщины; 40–49, 50–59 лет) на 1 января 2012 г. Для сравнения независимых групп использовались t-тест Стьюдента, критерий Манна-Уитни, критерий Краскела-Уоллиса, тест χ^2 и точный критерий Фишера. Во всех случаях, где применимо, использовались двусторонние варианты статистических критериев. Поправка Бонферрони использовалась для контроля ошибки первого рода при множественных сравнениях. Для оценки взаимосвязи показателей использовался в зависимости от характера данных один из видов корреляционного анализа:

коэффициент корреляции Пирсона, Спирмена или тау-Кендалла. Для оценки прогностической значимости возраста при определении вероятности повышенной степени риска ЦВЗ, применялся ROC-анализ. Оптимальное разделяющее значение количественного признака, позволяющее классифицировать пациентов по степени риска исхода определялось по критерию Йодена. Для оценки предсказательной способности развития изучаемого исхода использовался метод логистической регрессии с расчетом отношений шансов (ОШ) и их 95% ДИ из коэффициентов модели. Статистически значимыми результаты считались при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Комплексная оценка риска развития инсульта у лиц разных возрастных групп

Структура заболеваний у 675 обследованных пациентов была представлена разными нозологиями, включая хроническую сосудистую патологию головного мозга, нейроинфекционные, нейродегенеративные заболевания, патологию периферической нервной системы, соматоформные расстройства и т.д.

Анализ 5-летнего риска инсульта в зависимости от возраста и пола пациентов с помощью шкалы «Рискометр™ инсульта» показал постепенное увеличение доли пациентов с более высокими степенями риска инсульта с увеличением возраста. Динамика суммарного пятилетнего риска инсульта у мужчин и женщин отличалась по началу развития и скорости нарастания. Для мужчин отчетливое возрастание риска пришлось на диапазон 45-49 лет с дальнейшим резким повышением к 55-59 годам и последующим плавным приростом. У женщин первый всплеск нарастания риска пришелся на более поздний возрастной диапазон – 50-54 года с дальнейшим нарастанием, параллельно с динамикой значений в мужской группе, без сближения кривых (Рисунок 2). Также, был использован ROC-анализ с целью определения критического значения возраста, выше которого следует ожидать существенное увеличение частоты повышенного риска, стратифицированного по мужчинам и женщинам.

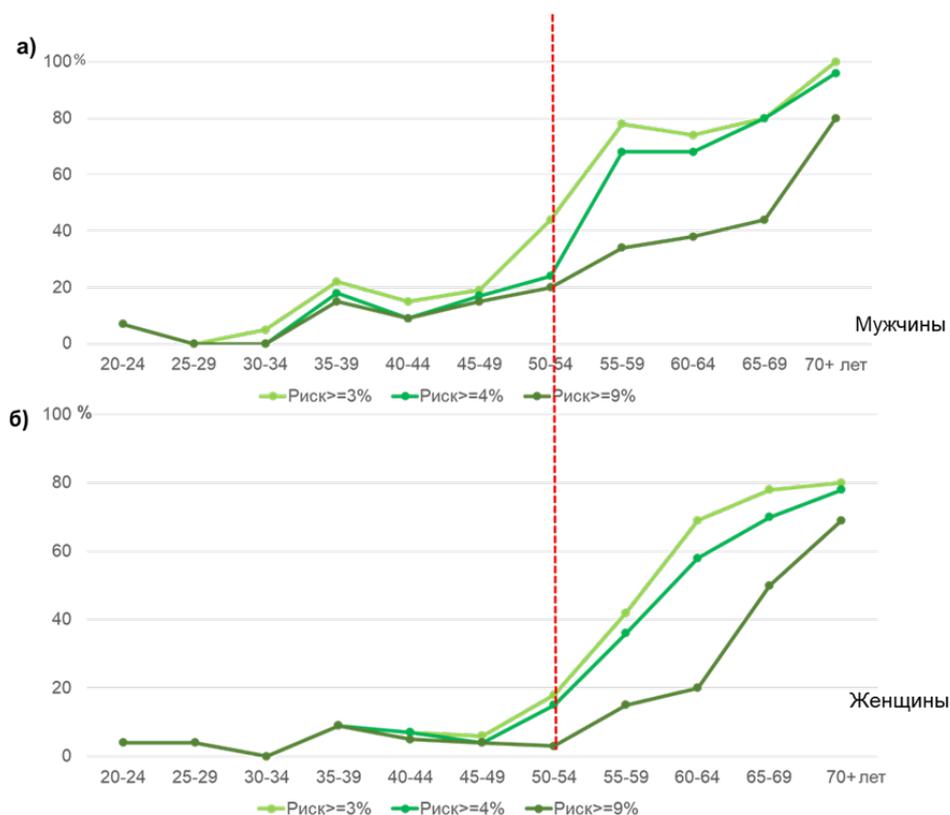


Рисунок 2 – Распределение по уровню пятилетнего риска развития инсульта по шкале «Рискометр™ инсульта» в зависимости от возраста у мужчин (а) и женщин (б) ($\geq 3\%$ – высокий-умеренный риск, $\geq 4\%$ – высокий риск-очень высокий риск, $\geq 9\%$ – очень высокий риск).

Таким образом, критический возраст существенного увеличения риска инсульта до умеренной-высокой степени и выше у мужчин наступает в 49 лет и старше, у женщин – с 55 лет ($p < 0,001$).

Наращение риска инсульта в выборке II соответствовало тенденциям выборки I: выявлялось качественное изменение категории риска инсульта при переходе от возрастной категории 40-49 лет к категории 50-59 лет (по шкале «Рискометр™ инсульта» доля пациентов высокого и очень высокого риска увеличивалась в 9 раз, по Фрамингемской шкале – доля пациентов высокого риска в 4,8 раза).

С помощью шкалы «Рискометр™ инсульта» и Фрамингемской шкалы был выполнен расчет риска, предшествовавшего развитию инсульта, и стратификация на группы риска. По Фрамингемской шкале инсульт произошел при низком риске у 7,3% (6/82), умеренном – у 52,5% (43/82), высоком – у 40,2% (33/82) пациентов. При расчете по шкале «Рискометр™ инсульта» – на фоне низкого риска ($\leq 1\%$) у 3,7% (3/82),

умеренного-низкого риска ($>1\%$ - $<2\%$) – у 10,95% (9/82), умеренного риска ($\geq 2\%$ - $<3\%$) – у 10,95% (9/82), высокого-умеренного риска ($\geq 3\%$ - $<4\%$) – у 4,9% (4/82), высокого риска ($\geq 4\%$ - $<9\%$) – у 19,5% (16/82), очень высокого-высокого риска ($\geq 9\%$ - $<14\%$) – у 18,3% (15/82), очень высокого риска ($\geq 14\%$) – у 31,7% (26/82). Доля пациентов с очень высоким и высоким фоновым риском накануне инсульта была выше при расчете по шкале «Рискометр™ инсульта», чем при оценке по Фрамингемской шкале – 69,5% (57/82) и 40,2% (33/82) соответственно. Как было показано, в нашей выборке II на анализируемый трудоспособный возраст (в интервале 40-59 лет) приходится до 34% (28/82) случаев инсульта. В возрастной категории 40-59 лет доля пациентов низкого-умеренного риска среди перенесших инсульт достигает 86% при оценке по Фрамингемской шкале. Эта доля уменьшается при изменении подхода к стратификации риска по Фрамингемской шкале – с использованием уровня высокого риска от 7,5%. Однако применение шкалы «Рискометр™ инсульта» и при этом подходе остается эффективным в данной возрастной период и повышает выявляемость лиц с высоким риском инсульта в 1,7 раза.

Распространенность сосудистых факторов риска в популяции лиц трудоспособного возраста 40-59 лет

Распространенность сосудистых факторов риска и наследственная отягощенность по ССЗ в данной выборке представлены в Таблице 1.

Популяция лиц трудоспособного возраста 40-59 лет характеризуется высокой распространенностью основных сосудистых ФР с преобладанием артериальной гипертензии (как среди мужчин, так и среди женщин) и дислипидемии. Атеросклеротические изменения (увеличение толщины КИМ, наличие атеросклеротических бляшек (АСБ) в БЦА и/или ОБА) были верифицированы у подавляющего большинства (81,6%). Стеноз БЦА или ОБА более 30% был верифицирован только у 9,6% из них. Выявлена отчетливая тенденция к увеличению тяжести атеросклеротического поражения с возрастом, как у мужчин, так и у женщин.

Нарастание отягощенности ФР сопровождалось присоединением клинически значимых сосудистых событий и наступало при сочетании уже 3-4 ФР (Рисунок 3).

Таблица 1 – Распространенность факторов риска ЦВЗ в популяции 40-59 лет

	Мужчины	Женщины	p
Возрастная группа	40-59 лет (n=156) % (95%-й ДИ)	40-59 лет (n=220) % (95%-й ДИ)	
Инсульт или инфаркт миокарда у родственников	38,5* (30,0-46,1)	55,9* (49,3-62,5)	0,001
АГ у родственников	64,7* (57,2-72,2)	75,0* (69,3-80,7)	0,031
Курение В настоящее время или бросил <1 года назад	40,4* (32,7-48,1)	25,9* (20,1-37,1)	<0,0001
Бросил >1 года назад	28,2* (21,1-35,3)	15,5* (10,7-20,2)	
Злоупотребление алкоголем в настоящее время	13,5* (8,1-18,8)	1,8* (0,1-3,6)	<0,00001
в прошлом	16,0 (10,3-21,8)	-	
Низкая физическая активность	48,4 (40,2-55,9)	49,5 (42,9-56,2)	0,825
Индекс массы тела, кг/м² избыточный вес (25-29)	33,3 (25,9-40,7)	25,9 (20,1-31,7)	0,130
ожирение I степени (30-35)	21,8 (15,3-28,3)	21,4 (15,9-26,8)	
ожирение II-III степени (>35)	6,4 (2,6-10,3)	12,7 (8,3-17,1)	
↑ Общий холестерин	32,7* (25,3-40,1)	43,2* (36,6-49,7)	0,040
↑ ЛПНП	14,1 (8,6-19,6)	10,5 (6,4-14,5)	0,283
↑ Триглицериды	23,1* (16,5-29,7)	15,0* (10,3-19,07)	0,046
↓ ЛПВП	27,6 (20,6-34,6)	19,1 (13,9-24,3)	0,053
ИБС	7,7 (3,5-11,9)	5,0 (2,1-7,9)	0,283
Артериальная гипертензия	48,1 (40,2-55,9)	45,0 (38,4-51,6)	0,119
АГ 1 степени (АГ1)	20,5 (14,2-26,8)	17,3 (12,3-22,3)	
АГ 2 степени (АГ2)	14,7 (9,2-20,3)	10,5 (6,4-14,5)	
АГ 3 степени (АГ3)	5,8 (2,1-9,4)	5,0 (2,1-7,9)	
Гипертонические кризы	9,0 (4,5-13,5)	13,6 (9,1-18,2)	0,166
Фибрилляция предсердий	1,3 (0,0-3,0)	-	-
Гипергликемия	9,6 (5,0-14,2)	7,3 (3,8-10,7)	0,416
Сахарный диабет			0,805
СД 1 типа	0,6 (0,0-1,9)	0,5 (0,0-1,3)	
СД 2 типа	3,8 (0,8-6,9)	2,7 (0,6-4,9)	

Значения p указаны для оценки различий между мужчинами и женщинами (40-59 лет) с помощью теста хи-квадрат.

* – статистически значимые различия между мужчинами и женщинами, соответствующих возрастных групп.

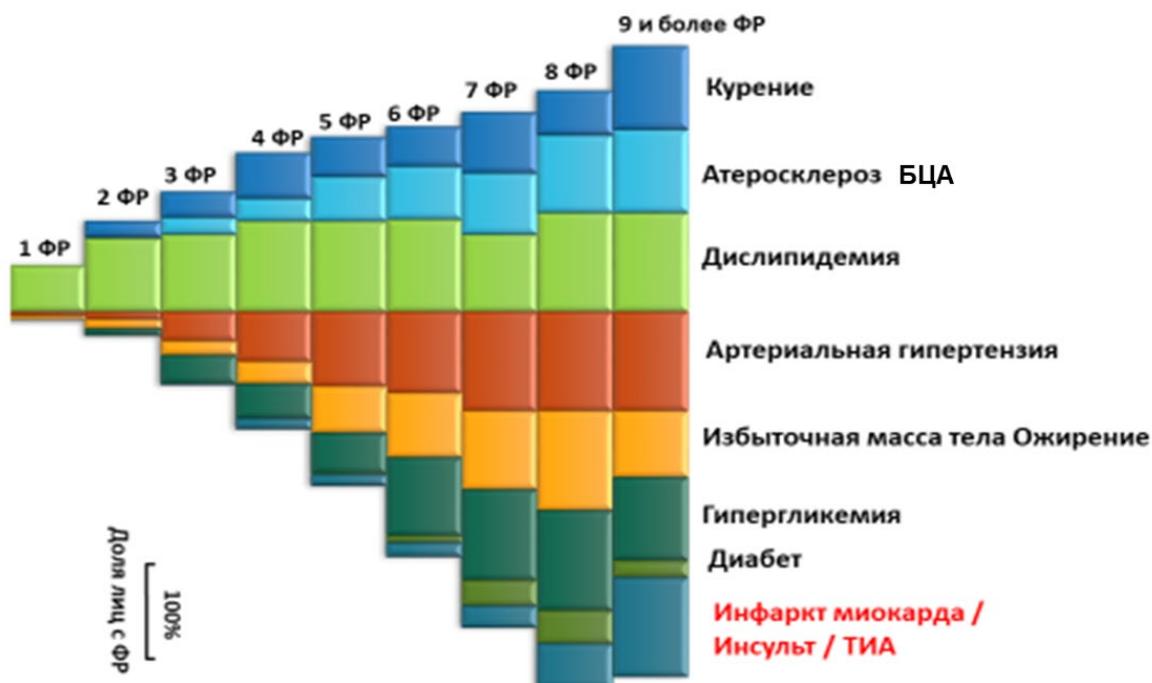


Рисунок 3 – Накопление факторов риска в популяции трудоспособного возраста

Установлено, что две трети лиц анализируемого трудоспособного возраста 40-59 лет не обращаются в поликлинику, не попадает в поле зрения лечебно-профилактического учреждения и не вовлекаются в лечебно-профилактические мероприятия.

Нейровизуализационные феномены в популяции лиц трудоспособного возраста 40-59 лет

При нейровизуализации у большинства 259/376 (69,9%) обследованных были выявлены различные церебральные изменения (Таблица 2). Наиболее частым МРТ-феноменом были расширенные периваскулярные пространства (52%), а также ГИБВ (32%).

ГИБВ была взаимосвязана с наличием и тяжестью АГ. Частота выявления ГИБВ была существенно выше у лиц с АГ по сравнению с лицами с нормальными показателями АД: 45,7% (80/175) против 20% (40/201) соответственно ($p < 0,001$).

Выявляемость ГИБВ у мужчин и женщин с АГ была схожей (46% и 45% соответственно).

Таблица 2 – МРТ-феномены церебральных изменений у лиц в возрасте 40-59 лет

МРТ-феномены	n (%) n=376
Гиперинтенсивность белого вещества	120 (32%)
Единичные очаги (1-5)	53 (14%)
Множественные очаги (>5 и сливные)	67 (18%)
Расширенные периваскулярные пространства	195 (52%)
Расширенные ликворные пространства	120 (32%)
Лакуны	11 (3%)
Острые/подострые субкортикальные инфаркты	3 (0,7%)
Другие структурные изменения	36 (9,6%)

Частота встречаемости ГИБВ и ее выраженность (>5 очагов) увеличивалась с возрастом (Рисунок 4), имея прямую взаимосвязь ($r=0,27$, $p<0,05$).

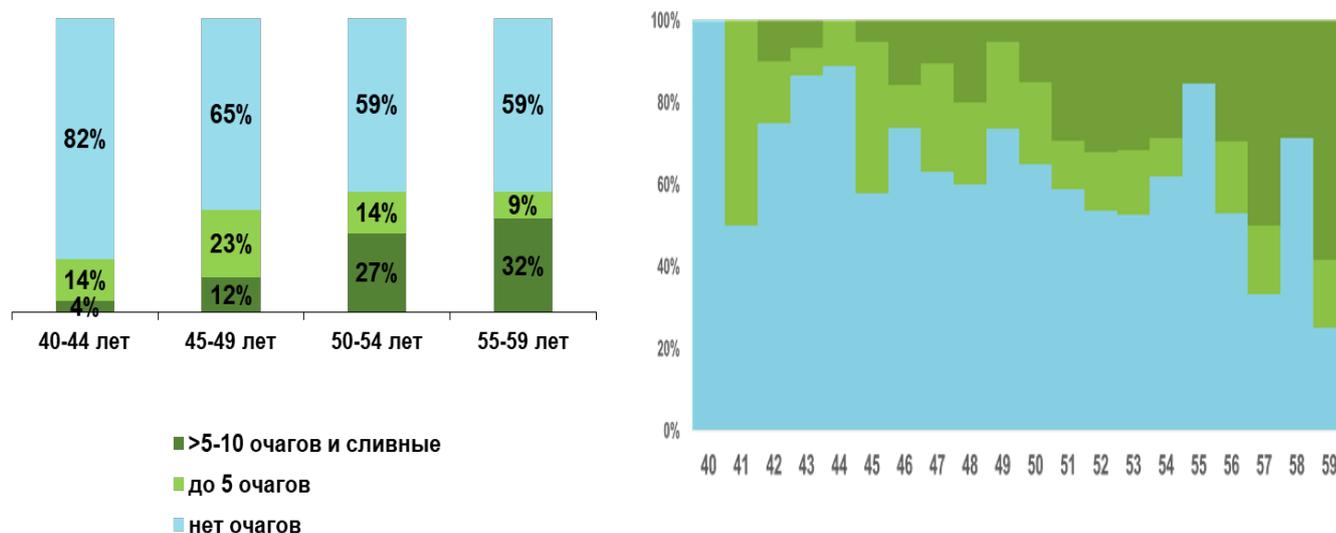


Рисунок 4 – Наличие и степень выраженности ГИБВ в разных возрастных группах в диапазоне от 40 до 59 лет

При корреляционном анализе установлена определенная взаимосвязь ГИБВ с суммарной отягощенностью факторами сосудистого риска ($r=0,27$, $p<0,05$).

Для определения ведущих факторов, ассоциирующихся с формированием ГИБВ (>5 и более очагов), нами был выполнен регрессионный анализ. В анализ включались следующие сосудистые факторы риска: АГ, атеросклероз БЦА, стеноз сонных артерий,

дислипидемия, гипергликемия, повышенный ИМТ, метаболический синдром, СД, ГЛЖ, отягощенная наследственность, низкая физическая активность, курение. Для каждого ФР методом унивариантной логистической регрессии были рассчитаны отношения шансов (ОШ) и 95% ДИ. В соответствии с полученной моделью статистически значимыми по убыванию ФР оказались: АГ, атеросклероз БЦА, стеноз сонных артерий, метаболический синдром, дислипидемия, гипергликемия. Учитывая патогенетическую сопряженность многих исследованных факторов, для выделения независимых предикторов ГИБВ далее был выполнен многофакторный анализ (Таблица 3). В процессе построения модели множественной логистической регрессии программой были отобраны три фактора, которые позволяют провести оценку вероятности развития множественных очагов ГИБВ по данным МРТ с максимальными информационными критериями АIC и $-2\text{Log}(L)$ с учетом ковариант. В построенной модели множественной регрессии ($p < 0,0001$ для модели в целом) значимыми факторами оказались АГ и атеросклероз БЦА и добавление гипергликемии в модель существенно улучшало её качество, оцениваемое с помощью информационного критерия и конкордантности.

Таблица 3 – Факторы, ассоциирующиеся с формированием многоочаговой ГИБВ в 40-59 лет (многофакторный регрессионный анализ)

Анализ оценок максимального правдоподобия						
Параметр	Ст. св.	Оценка	Ст. ош.	хи-квадрат	p	Exp(Оценка)
Св. член	1	-1.4479	0.1810	63.9828	<.0001	0.235
АГ	1	0.6336	0.1748	13.1336	0.0003	1.884
Атеросклероз БЦА	1	0.2914	0.1660	3.0811	0.0792	1.338
Гипергликемия	1	0.1548	0.1595	0.9413	0.3320	1.167

Таким образом, при рассмотрении факторов риска прогрессирующего поражения вещества головного мозга наибольшее внимание следует уделять именно этим трем ФР, увеличивающим шансы развития множественных очагов ГИБВ: АГ - ОШ 3.491 (95% ДИ: 1.846-6.601), атеросклероз БЦА (по данным дуплексного сканирования) – ОШ 1.799 (95% ДИ: 0.955-3.389) и гипергликемия – ОШ 1.363 (95% ДИ: 0.901-4.176).

Включение фактора «ГИБВ» в перечень учитываемых констант при расчете суммарного сердечно-сосудистого риска увеличило суммарный риск у лиц, которые при традиционном подсчете относились к категории низкого и низкого-умеренного риска. Их доля уменьшилась с 17% до 10%, в то время как доля лиц с высоким и очень высоким риском не изменилась после введения фактора ГИБВ. Таким образом, использование ГИБВ как дополнительного критерия при расчете суммарного сердечно-сосудистого риска позволяет избежать недооценки риска в группе низкого и умеренного риска.

МРТ-изменения головного мозга при асимптомной нелеченой АГ в трудоспособном возрасте 40-59 лет

Гиперинтенсивность белого вещества (ГИБВ).

ГИБВ статистически значимо нарастала в переднем белом веществе в юкстакортикальных, глубоких и перивентрикулярных отделах при АГ3 по сравнению с АГ1, в перивентрикулярных отделах при АГ3 по сравнению с АГ2; в среднем белом веществе – в юкстакортикальных и глубоких отделах при АГ3 по сравнению с АГ1, в глубоких отделах при АГ2 по сравнению с АГ1; в заднем белом веществе – в юкстакортикальных, глубоких и перивентрикулярных отделах при АГ3 по сравнению с АГ1 и юкстакортикальных при АГ3 по сравнению с АГ2 (Рисунок 5).

Проведенный анализ распространенности ГИБВ позволил выявить закономерности нарастания ГИБВ по мере увеличения степени АГ: от передних отделов к задним и от поверхностных отделов белого вещества к глубоким.

Лакуны в обследованной выборке отсутствовали у больных АГ 1 степени и у большинства больных АГ 2 и 3 степени (75% и 62,5% больных соответственно). Они были единичными и располагались в таламусе, мозжечке и мосту головного мозга. Увеличение числа лакун не было связано с нарастанием выраженности ГИБВ.

Расширенные периваскулярные пространства.

Выраженность семиовальных периваскулярных пространств показала взаимосвязь с АГ3 (Mann-Witney U тест; $p=0,01$), с ГИБВ переднего, среднего и заднего белого вещества при АГ2 ($R=0,96$; $0,78$; $0,64$, соответственно) и АГ3 ($R=0,89$; $0,88$; $0,72$, соответственно). Взаимосвязи расширенных периваскулярных пространств базальной локализации с тяжестью АГ и ГИБВ выявлено не было.

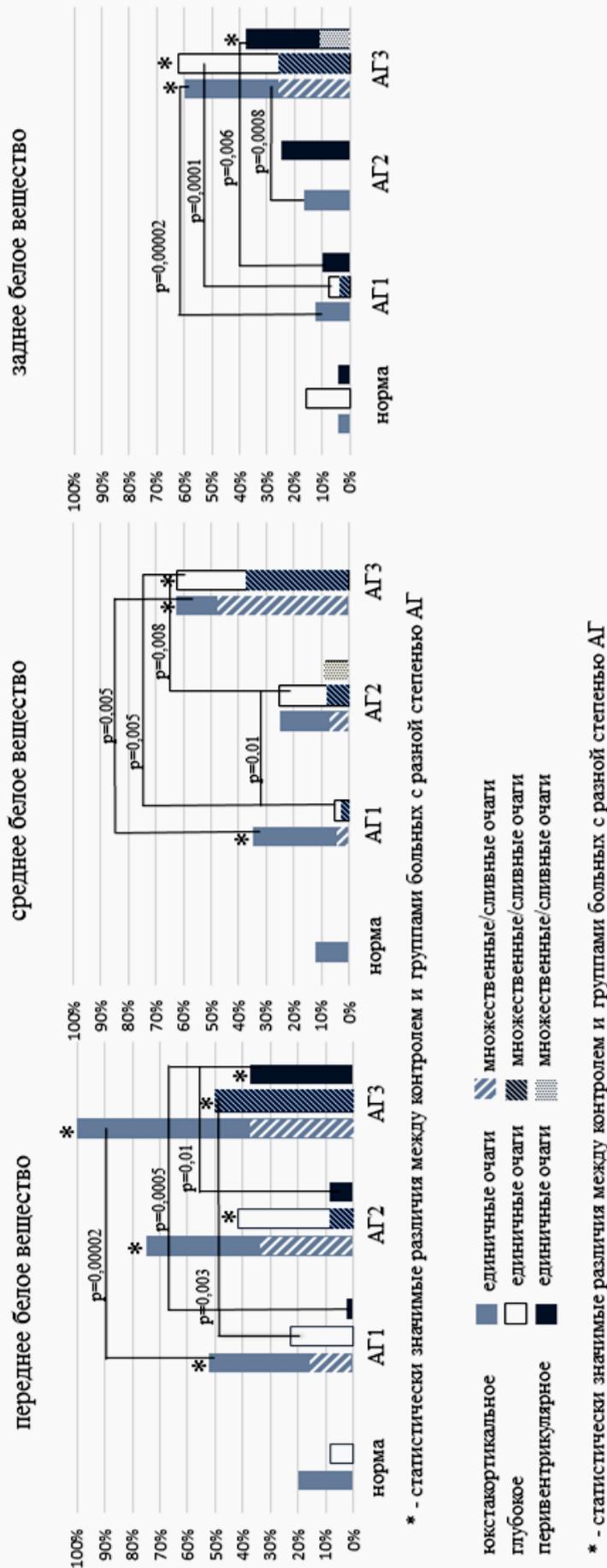


Рисунок 5 –
Сравнительная характеристика ГИБВ у больных с АГ разной степени и в контроле (Манна-Уитни U тест; $p < 0,012$ с поправкой Бонферрони для множественных сравнений)

Количественная оценка микроструктурных изменений визуально неизменного вещества головного мозга по ИКД при асимптомной нелеченой АГ в трудоспособном возрасте 40-59 лет

Оценка неизменного белого вещества полушарий головного мозга показала, что, начиная с АГ2, в среднем юстакортикальном и перивентрикулярном белом веществе отмечается статистически значимое увеличение диффузии воды (по ИКД) по сравнению с нормой. При АГ3 отмечено увеличение диффузии по сравнению с нормой во всех исследуемых зонах интереса переднего и среднего и заднего глубокого белого вещества (Рисунок 6).

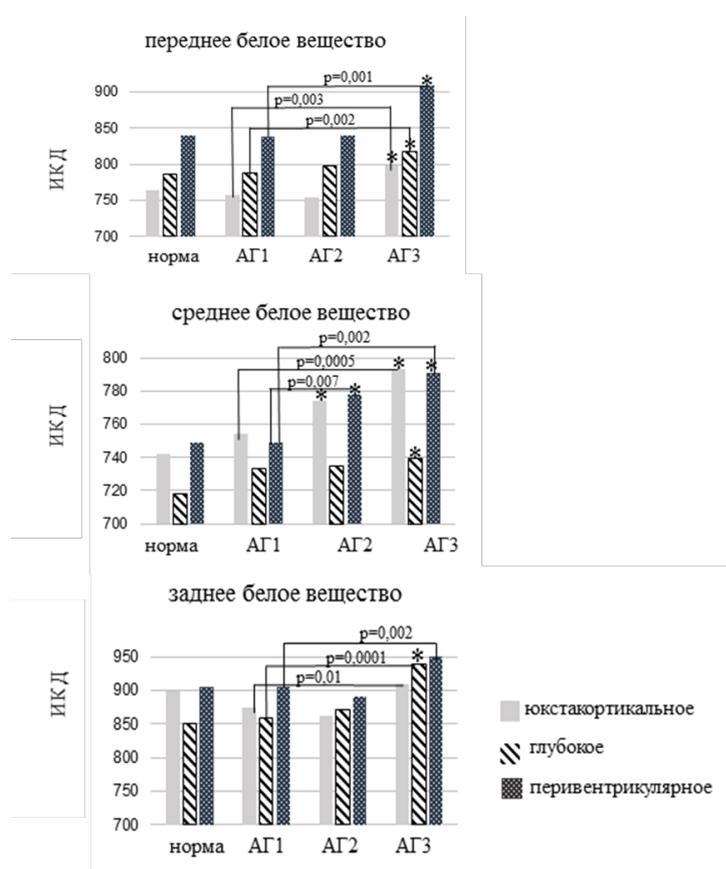


Рисунок 6 – Сравнение ИКД в визуально неизменном белом веществе полушарий головного мозга областей потенциальной уязвимости у больных с впервые выявленной асимптомной АГ разной степени тяжести и в контроле (Манна-Уитни тест; $p < 0,012$ (с поправкой Бонферрони для множественных сравнений))

Анализ визуально неизменных областей функционально значимых для когнитивных и эмоциональных расстройств показал статистически значимое

повышение диффузии воды (по ИКД) при АГ2 в передних отделах таламуса и валике мозолистого тела, при АГ3 – в большинстве исследуемых областей (передних отделах таламуса, валике мозолистого тела, гиппокампе и поясной извилине). Для многих из исследуемых показателей также выявлены статистически значимые различия между группами больных АГ различной степени, отражая нарастание изменений в неизменном белом веществе исследуемых областей с утяжелением АГ (Рисунок 7).

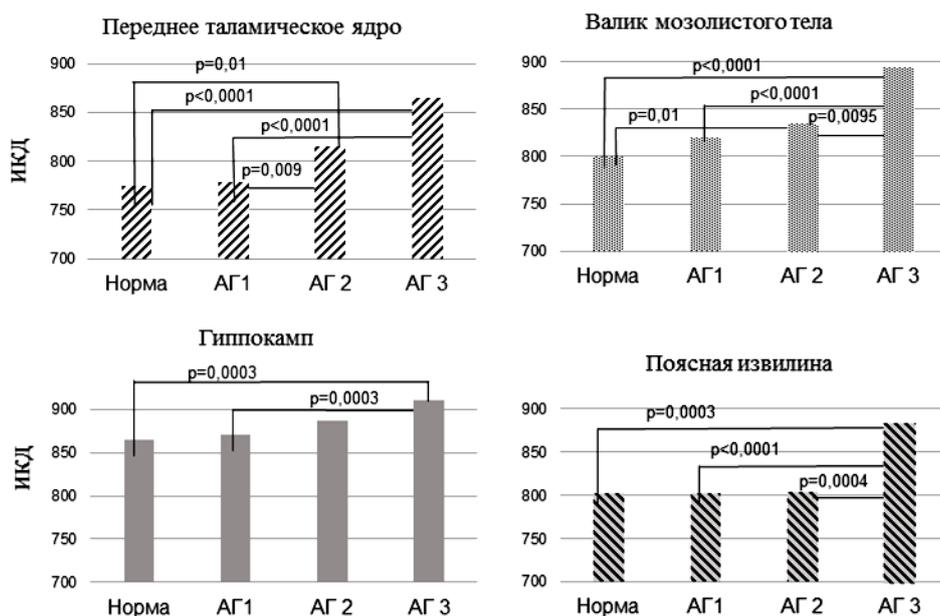


Рисунок 7 – Сравнение ИКД в визуально неизменном веществе областей значимых для когнитивных и эмоциональных нарушений у больных с асимптомной АГ 1, 2 и 3 степени и в контроле (Манна Уитни тест; $p < 0,012$ (с поправкой Бонферрони для множественных сравнений))

Особенности когнитивных и эмоциональных расстройств у лиц трудоспособного возраста 40-59 лет

Распространенность когнитивных и эмоциональных расстройств в популяционной выборке (выборка III) и их взаимосвязь с сосудистыми факторами риска и структурными изменениями головного мозга по данным нейровизуализации

Наиболее распространенными когнитивными жалобами были снижение памяти и внимания, их частота составила 46%. Оценка памяти по отсроченному запоминанию слов по тесту А.Р.Лурия выявила выраженные нарушения памяти у 1,6% пациентов,

умеренные – у 10,1%, легкие – у 27,4%, отсутствие нарушений – у 60,9% пациентов. При оценке внимания по пробе Мюнстерберга выраженные нарушения наблюдались у 7,4 %, умеренные – у 18 %, легкие – у 24,8%, отсутствие нарушений – у 49,8 % пациентов.

В зависимости от наличия жалоб на нарушение памяти и внимания и результатов по тесту А.Р. Лурия и пробе Мюнстерберга пациенты были разделены на четыре группы когнитивных нарушений: норма – отсутствие жалоб и объективных когнитивных нарушений (ОКН), субъективные когнитивные нарушения (СКН) – наличие жалоб при отсутствии объективных когнитивных нарушений, ОКН+ – отклонения при тестировании и жалобы, ОКН- – отклонения при тестировании при отсутствии жалоб. Среди обследованных лиц диагностирована норма – у 26%, СКН – у 10%, ОКН+ – у 36%, ОКН- – у 28% (Рисунок 8). Возраст пациентов достоверно не различался между группами. Таким образом, при наличии ОКН только чуть больше половины из них предъявляли соответствующие жалобы, остальные имели когнитивные нарушения при отсутствии жалоб (группа ОКН-).

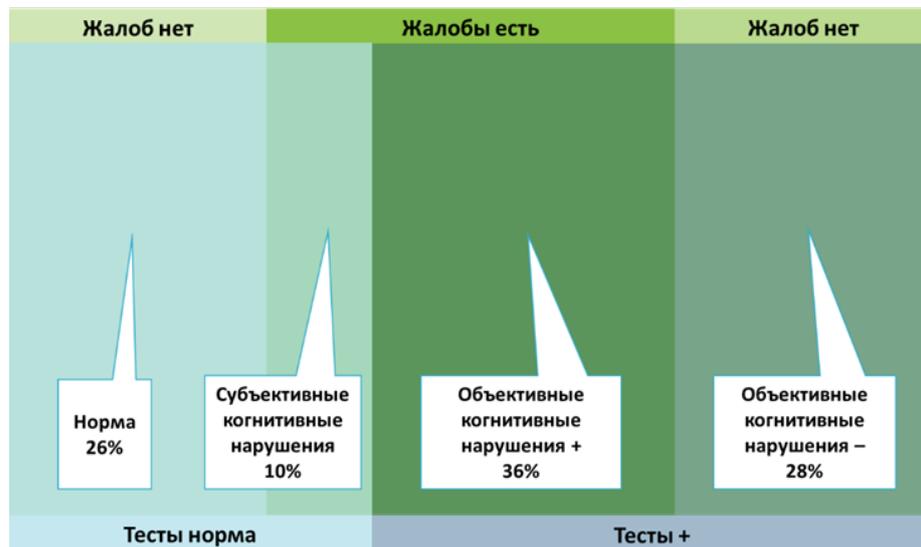


Рисунок 8 – Результаты оценки когнитивных нарушений в популяционной выборке сплошного скрининга открытой популяции лиц трудоспособного возраста (выборка III)

КН ожидаемо зависели от уровня образования. Норма и СКН чаще встречались у пациентов с высшим образованием, тогда как ОКН у них определялись реже.

Были получены связи групп КН с факторами риска. В группе ОКН+ достоверно чаще, чем в группе нормы, встречалась АГ ($p=0,004$). В группе ОКН- по сравнению с группой нормы доминирующим фактором риска оказалось курение ($p=0,005$). Другие сосудистые факторы риска – отягощенная наследственность по ССЗ, низкая физическая активность, ИМТ, липидный профиль, утолщение КИМ сонных артерий, ГЛЖ наблюдались в изучаемых группах с примерно одинаковой частотой. В группе ОКН+ по сравнению с группой нормы чаще встречались атеросклеротические изменения БЦА в виде атеросклеротических бляшек ($p=0,004$). Гемодинамически значимые стенозы ($> 50\%$) были выявлены только у 5% пациентов группы ОКН+.

При оценке по ГШТД клинически выраженная тревога была выявлена у 9,2% пациентов, субклиническая тревога – у 18%, тревожных нарушений не было – у 72,8%; клинически выраженная депрессия – у 6,3% пациентов, субклиническая депрессия – у 12,8%, не было симптомов депрессии – у 80,9%. Доля пациентов с эмоциональными нарушениями была выше среди пациентов группы ОКН+. Депрессивные нарушения в группах СКН и ОКН+ наблюдались чаще, чем в группах ОКН- и нормы соответственно, а тревога чаще встречалась лишь в группе ОКН+ по сравнению с группой нормы.

Уточнялась связь когнитивных расстройств с наличием структурных изменений вещества головного мозга по данным МРТ (Таблица 4). Выявляемость ГИБВ нарастала в группах с ОКН, при наличии значимых различий при ОКН+ по сравнению с нормой (41,7% против 22,4%, $p<0,002$). При этом ГИБВ у большинства в группе ОКН+ была представлена множественными очагами ГИБВ (34,5%), что значимо отличалось от нормы (20,4%) и СКН (20,5%). Встречаемость расширенных периваскулярных пространств отмечалась более чем у трети в каждой из групп, значимо не различаясь между группами.

Таблица 4 – Группы когнитивных нарушений и МРТ-изменения головного мозга

МРТ-признак	Группа КН			
	норма, %	СКН, %	ОКН+, %	ОКН-, %
ГИБВ	22,4%	25,6%	41,7%*	34,3%
единичные очаги (<5)	2,0%	5,1%	7,2%	9,3%*
множественные (≥ 5) очаги с/без слияния	20,4%	20,5%	34,5%*	25,0%
Расширенные периваскулярные пространства	34,0%	38,5%	38,8%	36,1%

Примечание: * - $p < 0,05$ – по сравнению с группой с отсутствием когнитивных нарушений

Взаимосвязь когнитивных и эмоциональных расстройств с МРТ-микроструктурными изменениями визуально неизменного белого вещества головного мозга и выраженностью ГИБВ при асимптомной нелеченой АГ

Оценивалась взаимосвязь результатов тестирования отсроченной памяти (количество слов) по А.Р. Лурия, уровня депрессии и тревоги (баллы) по ГШТД у пациентов с впервые диагностированной АГ разной степени с количеством очагов ГИБВ и величиной ИКД в визуально неизменном белом веществе вещества полушарий головного мозга и стратегически значимых зонах (корреляционный анализ Spearman, $p < 0,05$). При АГ1 взаимосвязей выявлено не было. При АГ2 уровень депрессии показал прямую зависимость умеренной силы от величины ИКД в гиппокампе ($r=0,67$), передних отделах таламуса ($r=0,6$), переднем ($r=0,66$) и заднем глубоком белом веществе ($r=0,52$) при отсутствии связи с количеством очагов ГИБВ. При корреляционном анализе у больных АГ 3 степени была установлена обратная зависимость умеренной силы результатов тестирования отсроченного запоминания от величины диффузии (ИКД) в гиппокампе, крючковидном пучке, передних отделах таламуса, а также количества очагов ГИБВ в переднем перивентрикулярном белом веществе.

Уровень тревоги имел прямую корреляционную взаимосвязь умеренной силы с ИКД в крючковидном пучке, юкстакортикальном заднем белом веществе и выраженностью ГИБВ во всех исследуемых отделах переднего белого вещества и глубоком заднем белом веществе. Результаты оценки депрессии прямо коррелировали (связь умеренной силы) с величиной ИКД в крючковидном пучке, поясной извилине, юкстакортикальном и глубоком переднем белом веществе, юкстакортикальном заднем белом веществе и обнаружили прямую умеренную – сильную взаимосвязь с выраженностью ГИБВ во всех исследуемых отделах переднего и заднего белого вещества (Таблица 5).

Таким образом, когнитивные и эмоциональные нарушения в популяции трудоспособных лиц 40-59 лет с асимптомной АГ имеют структурную основу, представленную на ранних стадиях АГ микроструктурными изменениями в гиппокампе, таламусе и визуально неизменном глубоком белом веществе полушарий головного мозга.

Таблица 5 – Взаимосвязь ИКД и очагов ГИБВ в выделенных областях исследования с депрессией (баллы), тревогой (баллы), отсроченным запоминанием (количество слов) при АГЗ (корреляционный анализ Spearman, $p < 0,05$)

	отсроченное запоминание (количество слов)		тревога (баллы)		депрессия (баллы)	
	ИКД	очаги ГИБВ	ИКД	очаги ГИБВ	ИКД	очаги ГИБВ
гиппокамп	-0,49		-		-	
крючковидный пучок	-0,47		0,54		0,49	
поясная извилина	-		-		0,47	
передние отделы таламуса	-0,47		-		-	
переднее белое вещество:						
юкстакортикальное	-	-	-	0,59	0,63	0,79
глубокое	-	-	-	0,49	0,49	0,81
перивентрикулярное	-	-0,64	-	0,75	-	0,53
заднее белое вещество:						
юкстакортикальное	-	-	0,58	-	0,78	0,51
глубокое	-	-	-	0,55	-	0,87
перивентрикулярное	-	-	-	-	-	0,48

С нарастанием тяжести АГ, в частности при АГ 3 степени, отмечается вовлечение новых структур головного мозга с увеличенным ИКД, связанных не только с субдепрессивными проявлениями, но и с тревогой и нарушением запоминания – помимо гиппокампа и таламуса, это крючковидный пучок, поясная извилина, а также переднее и заднее белое вещество, причем как глубокие его отделы, так и юкстакортикальные.

Биомаркеры раннего сосудистого повреждения и система антиоксидантной защиты у лиц трудоспособного возраста 40-59 лет

Сравнение уровней показателей, ассоциированных с разными механизмами повреждения сосудистой стенки и мозга в основной и контрольной группах, представлены в Таблице 6. В отношении большинства из них, за исключением VAP-1, VEGF-C, VEGF-R1, адреналина и NO, были установлены значимые различия.

Большинство исследованных показателей были взаимосвязаны. Полученные корреляции приведены в Таблице 7 ($p < 0,05$ - выделены жирным шрифтом). Уточнялась взаимосвязь показателей стресс-индукции с выраженностью сосудистых факторов риска. Установлена прямая корреляционная связь уровня кортизола в крови с возрастом, систолическим АД (САД) и такими маркерами атеросклероза как концентрация общего холестерина, ЛПНП и величина КИМ, а отрицательная

корреляционная связь уровня адреналина с показателями общего холестерина, ЛПНП, толщиной КИМ. Уровень NO находился в положительной взаимосвязи с показателями общего ХС и ЛПНП, но в отрицательной взаимосвязи с величиной адреналина.

Таблица 6 – Сравнение исследованных показателей крови в основной и контрольной группах

Показатель	Me [Q1; Q3]		P
	Основная группа n=87	Контроль, n=14	
TGFβ1 (нг/мл)	3,48 [2,9; 4,62]	2,38 [2,11; 2,8]	0,000*
VAP-1 (нг/мл)	145 [118; 175]	167,5 [150; 200]	0,092
HIF1-α (нг/мл)	0,5 [0,355; 0,71]	0,3 [0,22; 0,38]	0,000*
VEGF-A (пг/мл)	250 [200; 420]	187,5 [100; 220]	0,005*
VEGF-C (нг/мл)	1,8 [1,6; 2,2]	1,55 [1,4; 2]	0,185
sVEGF-R1 (пг/мл)	200 [174; 233]	195 [160; 200]	0,106
sICAM-1 (нг/мл)	255 [225; 295]	215 [160; 280]	0,049*
sVCAM (нг/мл)	825 [725; 945]	370 [300; 515]	0,000*
TNFα (пг/мл)	16,7 [13,4; 30,4]	12 [7,9; 13,8]	0,001*
Кортизол (нмоль/л)	504 [425; 673]	327,5 [250; 450]	0,000*
TAS (антиоксидантный статус) (мкмоль/л)	243,4 [239,4; 263,8]	290 [241; 310]	0,010*
Норадреналин (пг/мл)	290,9 [284,5; 305,9]	265 [210; 305]	0,015*
Адреналин (пг/мл)	264,3 [160; 524]	210 [150; 300]	0,524
NO (мкмоль/л)	15 [10; 22]	18,5 [12; 25]	0,195

Примечание: * p < 0,05, критерий Манна-Уитни.

Таблица 7 – Коэффициенты корреляции Спирмена для исследованных показателей

	СРБ	TGFβ1	VAP-1	HIF1-α	VEGF-A	VEGF-C	sVEGF-R1	sVEGF-R2	sICAM	sVCAM	TNFα	Кортизол	TAS	Норадреналин	Адреналин
TGFβ1	0,04	1													
VAP-1	-0,058	0,098	1												
HIF1-α	0,085	0,39*	0,07	1											
VEGF-A	0,088	0,10	0,05	0,39*	1										
VEGF-C	0,16	0,22*	0,04	0,26*	0,36*	1									
sVEGF-R1	-0,06	0,51*	0,03	0,2	0,04	0,18	1								
sVEGF-R2	-0,13	0,057	0,14	0,02	-0,08	0,18	0,089	1							
sICAM	0,104	0,061	0,09	0,38*	0,33*	-0,01	-0,14	-0,13	1						
sVCAM	0,181	-0,01	-0,18	0,12	-0,00	0,205	0,077	0,124	0,03	1					
TNFα	-0,037	0,001	0,3*	-0,31*	-0,104	0,033	0,33*	0,24*	-0,09	0,08	1				
Кортизол	0,25*	0,23*	0,2	0,2	0,092	0,095	0,142	0,036	0,127	0,098	0,19	1			
TAS	-0,086	0,005	-0,009	0,06	0,108	0,04	0,042	-0,073	0,078	-0,027	-0,22*	-0,05	1		
Норадреналин	0,078	-0,21*	-0,167	-0,22	-0,201	-0,17	-0,195	-0,129	-0,04	0,045	-0,169	-0,23*	0,17	1	
Адреналин	0,039	-0,059	0,22*	-0,07	-0,013	0,178	-0,032	0,112	-0,03	0,145	0,31*	0,059	-0,26*	0,06	1
NO	-0,001	0,086	-0,26*	0,06	-0,024	-0,154	0,1	-0,165	0,15	-0,17	-0,186	0,096	0,146	-0,127	-0,71*

Примечание: * - p < 0,05

Уточнялась взаимосвязь показателей крови, ассоциированных с разными механизмами повреждения сосудистой стенки, с МРТ-признаками ЦМА у пациентов с АГ и без АГ (Таблица 8).

Таблица 8 – Взаимосвязь показателей, ассоциированных с повреждением сосудистой стенки с выраженностью МРТ-признаков ЦМА у больных с АГ и без АГ

Показатели повреждения стенки артерий	Статистический критерий	нет АГ			АГ		
		МРТ-признаки			МРТ-признаки		
		ГИБВ	базальные ПВП	семиовальные ПВП	ГИБВ	базальные ПВП	семиовальные ПВП
TNF α	R Спирмена	0,37*	0,39*	0,03	-0,05	-0,33*	-0,24
	τ Кендалла	0,3*	0,31*	0,04	-0,05	-0,17	-0,18
TGF β 1	R Спирмена	-0,22*	-0,13	-0,2	0,23*	-0,03	0,2
	τ Кендалла	-0,19	-0,09	-0,2	0,2*	-0,01	0,17
HIF1- α	R Спирмена	-0,17	-0,25	-0,24	0,06	0,25	0,27
	τ Кендалла	-0,15	-0,2	-0,2	0,06	0,08	0,2*
VEGF-A	R Спирмена	0,03	0,16	0,14	0,03	0,3*	0,25
	τ Кендалла	0,01	0,12	0,08	0,02	0,17	0,2*
VEGF-C	R Спирмена	-0,36*	-0,02	0,13	0,19	0,22	0,35*
	τ Кендалла	-0,32*	-0,01	0,06	0,14	0,17	0,28*

Примечание: * - $p < 0,05$.

Значения большинства коэффициентов корреляций, показавших статистически значимые различия, были сходными при анализе по Spearman и Kendall и соответствовали взаимосвязи показателей слабой-умеренной силы. В группе без АГ, ГИБВ имела прямую корреляцию с уровнем TNF α , обратную с VEGF-C и TGF β 1; базальные ПВП – прямую с TNF α . В группе с АГ ГИБВ имела прямую корреляцию с уровнем TGF β 1, базальные ПВП - обратную с TNF α , прямую с VEGF-A, семиовальные ПВП – прямую с HIF1- α , VEGF-A, VEGF-C.

Таким образом, имелись различия в профиле биомаркеров у пациентов с ЦМА с АГ и без АГ. Установленные взаимосвязи биохимических показателей, ассоциированных с разными механизмами повреждения сосудистой стенки, стресс-индукции с факторов сосудистого риска и МРТ-признаками поражения мозга отражены на Рисунке 9.

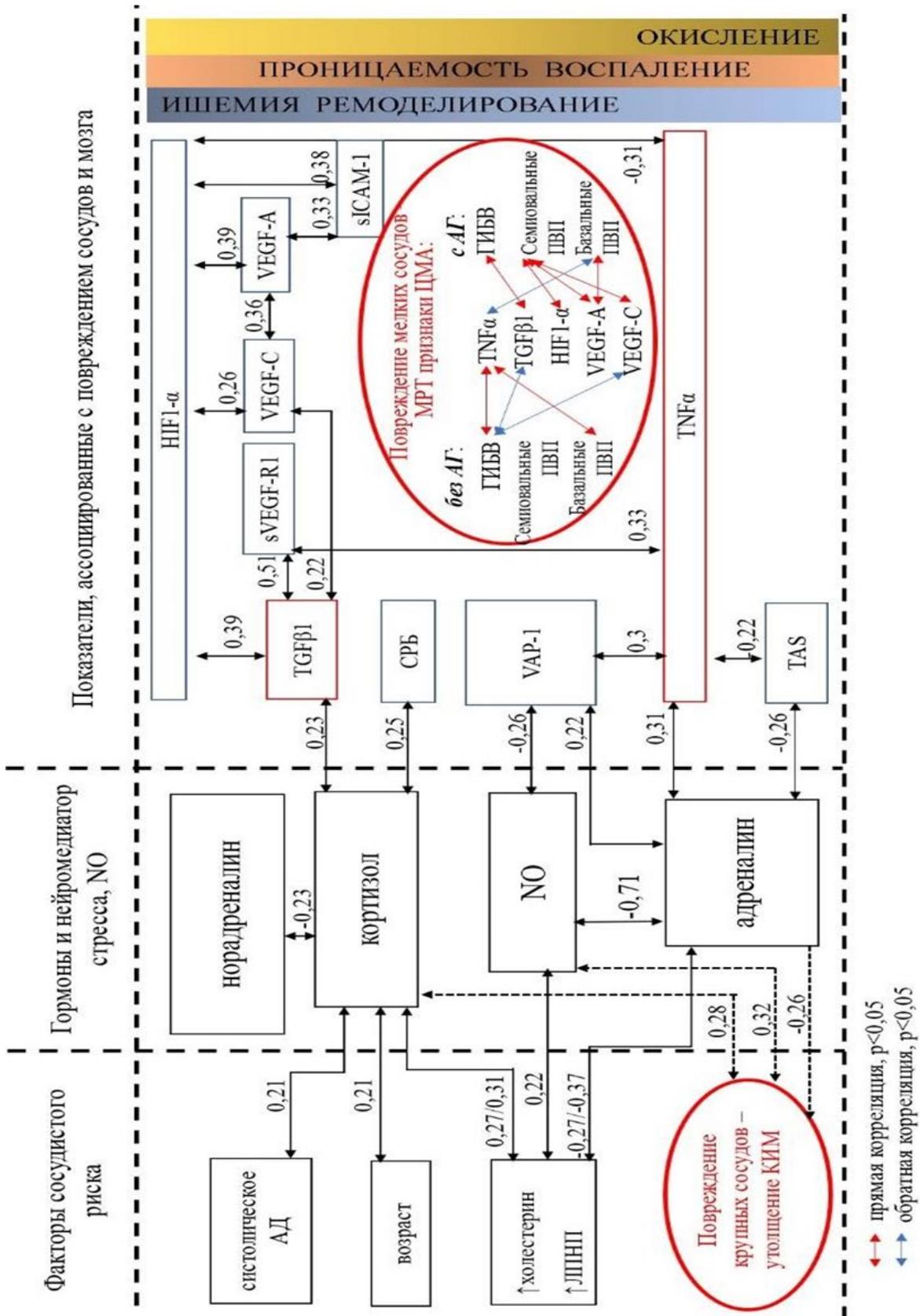


Рисунок 9 – Взаимосвязь факторов сосудистого риска, показателей, ассоциированных со стрессом и механизмами повреждения стенки сосудов, признаков субклинического повреждения сосудов и головного мозга (корреляционный анализ Spearman, $p < 0,05$)

ВЫВОДЫ

1. В выборке пациентов молодого, среднего возраста и старше выявлена высокая распространенность основных факторов риска развития цереброваскулярной патологии и нарастание их общей отягощенности с возрастом. На рубеже 50 лет более чем у трети этих лиц происходит достоверная трансформация риска развития цереброваскулярной патологии от низкого и умеренного в высокий. Критический возраст увеличения риска инсульта у мужчин наступает с 49 лет, у женщин – с 55 лет ($p < 0,001$).

2. В выборке пациентов, перенесших инсульт, доля лиц трудоспособного возраста 40-59 лет составила 34%, при этом у большинства из них инсульт, при традиционных подходах оценки риска его развития по Фрамингемской шкале, происходит на фоне низкого и умеренного риска. Шкала «Рискометр™ инсульта» повышает выявляемость лиц этого возраста с высоким и очень высоким риском развития инсульта в 1,7 раза, что позволяет избежать недооценки возможности развития заболевания.

3. Скрининг открытой популяции лиц трудоспособного возраста 40-59 лет показал количественное накопление с возрастом сосудистых факторов риска и их трансформацию в клинически значимые сердечно-сосудистые осложнения уже при наличии 3-4 факторов риска. Профилактические мероприятия в данной возрастной категории ограничены низкой, не более 40%, обращаемостью в лечебно-профилактические учреждения данного возрастного контингента.

4. Основными нейровизуализационными изменениями в трудоспособном возрасте являются гиперинтенсивность белого вещества (32%) и расширенные периваскулярные пространства (52%). Факторами развития множественных очагов ГИБВ являются: АГ - ОШ 3.491 (95% ДИ: 1.846-6.601), атеросклероз БЦА – ОШ 1.799 (95% ДИ: 0.955-3.389), гипергликемия – ОШ 1.363 (95% ДИ: 0.901-4.176). Использование ГИБВ в качестве дополнительного критерия позволяет избежать недооценки риска инсульта у лиц с умеренным и низким риском. По мере утяжеления асимптомной АГ ГИБВ характеризуется увеличением количества очагов и их слиянием, распространением от лобных долей к височно-теменным, от юкстакортикальных отделов белого вещества к глубоким и перивентрикулярным ($p < 0,001$); микроструктурные изменения в визуально неизменном белом веществе –

увеличением измеряемого коэффициента диффузии ($p < 0,001$). Нарастание изменений соответствуют прогрессированию диффузного поражения мозга.

5. Установленные взаимосвязи выраженности ГИБВ с расширенными семиовальными периваскулярными пространствами, повышенной диффузией в неизменном белом веществе и отсутствие таковых с развитием лакун у пациентов с асимптомной АГ позволяют предполагать, что при ранней церебральной микроангиопатии (болезни мелких сосудов) в развитии ГИБВ ведущее значение имеет повышение сосудистой проницаемости, а не ишемия. С этим согласуется отсутствие распространенной ГИБВ в перивентрикулярных отделах, наиболее «уязвимых» для ишемии.

6. Среди лиц 40-59 лет отклонения разной степени выраженности при тестировании памяти встречаются у 39%, внимания – у 50,2%, тревоги – у 27,2% и депрессии – в 19,1% пациентов, при это в большинстве случаев имеется сочетание когнитивных и эмоциональных нарушений. Впервые определена структурная основа депрессии у пациентов с ранней АГ, представленная нарушением микроструктурной целостности с повышением диффузии в гиппокампе, таламусе и глубоких отделах полушарий головного мозга. С утяжелением АГ установлено нарушение микроструктурной целостности и в других структурах головного мозга, нарастание ГИБВ, показавших свою связь как с депрессией, так и с тревогой и нарушением запоминания.

7. Выявлена опосредующая роль стресс-индукции в формировании факторов сосудистого риска, запуске и поддержании механизмов повреждения сосудистой стенки. Гиперкортизолемиа показала связь с возрастом, АГ, атеросклерозом, локальными реакциями через взаимодействие TGF- β 1—HIF1- α —VEGF-семейством, а гипердреналинемиа – с TNF α -опосредованным системным воспалением. Выявленные различия между пациентами с ГИБВ с АГ и без АГ в профиле циркулирующих маркеров, ассоциированных с поражением сосудистой стенки, указывают на различия в механизмах формирования ГИБВ – у пациентов без АГ установлено значение TNF- α -опосредованного воспаления и проницаемости сосудистой стенки, а у пациентов с АГ – локального повреждения сосудистой стенки, связанного со взаимодействием TGF- β 1-HIF1- α -VEGF-семейства.

8. Использование смарт-технологий, содержащих алгоритмы оценки риска инсульта и снижения когнитивных функций, позволят значительно улучшить

возможности ранней профилактики цереброваскулярных заболеваний в трудоспособном возрасте. У лиц трудоспособного возраста даже с низким и умеренным риском развития цереброваскулярных заболеваний, появление когнитивных и эмоциональных жалоб может свидетельствовать о раннем поражении мозга, что является основанием для оценки МРТ-признаков поражения головного мозга и, в случае их наличия, – биомаркеров повреждения сосудистой стенки. Выявленные нейровизуализационные феномены и уровни установленных в исследовании биомаркеров поражения сосудистой стенки могут использоваться для оценки прогрессирования цереброваскулярной патологии и для контроля эффективности проводимых профилактических и лечебных мероприятий.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Активные профилактические мероприятия должны начинаться у лиц 45 лет с целью выявления и коррекции основных факторов риска.

2. Для стратификации риска инсульта трудоспособного населения с целью проведения ранней профилактики рекомендуется использование шкалы «Рискометр™ инсульта» с предлагаемым пороговым значением высокого риска инсульта 4% и более.

3. При сочетании артериальной гипертензии, атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий и гипергликемии рекомендуется проведение МРТ головного мозга для верификации МРТ-признаков поражения головного мозга. Выявление ГИБВ повышает риск развития цереброваскулярных осложнений.

4. Распространение ГИБВ на задние отделы мозга, а также наличие множественных очагов ГИБВ в перивентрикулярных отделах у больных с АГ свидетельствует о прогрессировании заболевания, что ассоциируется с высоким риском развития когнитивных и эмоциональных расстройств, которые следует учитывать при проведении профилактических и лечебных мероприятий.

5. У лиц 40-59 лет с АГ без цереброваскулярных событий, имеющих когнитивные жалобы, наряду с проведением тестирования когнитивных функций необходимо оценивать наличие эмоциональных расстройств и проводить комплексное лечение имеющихся нарушений.

6. В качестве ранних биомаркеров цереброваскулярных заболеваний при артериальной гипертензии целесообразно использовать повышение активности функционального кластера TGF- β 1-HIF1- α -VEGF-семейство, при отсутствии артериальной гипертензии – TNF- α .

**СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ АВТОРА,
ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Варакин, Ю.Я. Функция эндотелия у больных с начальными клиническими проявлениями хронической цереброваскулярной патологии при артериальной гипертонии / Ю.Я. Варакин, Е.В. Гнедовская, Г.В. Горностаева, В.Г. Ионова, М.В. Костырева, М.А. Кравченко, А.А. Шабалина, З.А. Суслина // **Анналы клинической и экспериментальной неврологии.** – 2013. – Т. 7, № 4. – С. 10–15.
2. Варакин, Ю.Я. Клинические и патогенетические аспекты кризового течения артериальной гипертонии у пациентов с начальными проявлениями хронической цереброваскулярной патологии / Ю.Я. Варакин, Е.В. Гнедовская, О.С. Андреева, Г.В. Горностаева, М.Е. Прокопович, Е.В. Ощепкова, Н.В. Лазарева, М.А. Кравченко, З.А. Суслина // **Анналы клинической и экспериментальной неврологии.** – 2014. – Т. 8, № 2. – С. 16–21.
3. Федорова, Т.Н. Окисляемость липопротеинов крови у пациентов с нарушениями мозгового кровообращения / Т.Н. Федорова, М.Ю. Максимова, Ю.Я. Варакин, Г.В. Горностаева, А.А. Логвиненко, Е.В. Гнедовская, З.А. Суслина // **Анналы клинической и экспериментальной неврологии.** – 2014. – Т. 8, № 1. – С. 30–33.
4. Гнедовская, Е.В. Система антиоксидантной защиты на начальных стадиях хронической цереброваскулярной патологии / Е.В. Гнедовская, А.А. Логвиненко, О.С. Андреева, М.А. Кравченко, Г.В. Горностаева, Т.Н. Федорова, Е.В. Ощепкова, Ю.Я. Варакин // **Анналы клинической и экспериментальной неврологии.** – 2015. – Т. 9, № 1. – С. 20–24.
5. Гнедовская, Е.В. Распространенность факторов риска цереброваскулярных заболеваний у жителей мегаполиса в возрасте 40-59 лет (клинико-эпидемиологическое исследование) / Е.В. Гнедовская, М.А. Кравченко, М.Е. Прокопович, О.С. Андреева, Д.В. Сергеев, Е.В. Ощепкова, Ю.Я. Варакин, М.А. Пирадов // **Анналы клинической и экспериментальной неврологии.** – 2016. – Т. 10, № 4. – С. 11–19.
6. Добрынина, Л.А. МРТ изменения головного мозга при асимптомной впервые диагностированной артериальной гипертензии / Л.А. Добрынина, Е.В. Гнедовская,

- А.Н. Сергеева, М.В. Кротенкова, М.А. Пирадов // **Анналы клинической и экспериментальной неврологии.** – 2016. – Т. 10, № 3. – С. 25–32.
7. Добрынина, Л.А. Субклинические церебральные проявления и поражение головного мозга при асимптомной впервые диагностированной артериальной гипертензии / Л.А. Добрынина, Е.В. Гнедовская, А.Н. Сергеева, М.В. Кротенкова, М.А. Пирадов // **Анналы клинической и экспериментальной неврологии.** – 2016. – Т. 10, № 3. – С. 33–39.
 8. Feigin, V.L. A New Approach to Stroke Prevention in Russia / V.L. Feigin, Yu.Ya. Varakin, M.A. Kravchenko, M.A. Piradov, M.M. Tanashyan, E.V. Gnedovskaya, L.V. Stakhovskaya, N.A. Shamalov, R. Krishnamurthi, R. Bhattacharjee, P. Parmar, T. Hussein, S. Barker-Collo // **Human Physiology.** – 2016. – V. 42, № 8. – P. 854–857.
 9. Забитова, М.Р. Тканевой активатор плазминогена и МРТ-признаки церебральной микроангиопатии / М.Р. Забитова, А.А. Шабалина, Л.А. Добрынина, М.В. Костырева, Б.М. Ахметзянов, З.Ш. Гаджиева, Е.И. Кремнева, Е.В. Гнедовская, М.В. Кротенкова // **Анналы клинической и экспериментальной неврологии.** – 2018. – Т. 12, № 4. – С. 30–36.
 10. Гнедовская, Е.В. Когнитивные нарушения у лиц среднего возраста и факторы риска цереброваскулярных заболеваний / Е.В. Гнедовская, М.А. Кравченко, Н.С. Николаева, А.О. Чечеткин, М.В. Кротенкова, Ю.Я. Варакин, М.А. Пирадов // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.** – 2018. – Т. 118, № 6. – С. 27–31.
 11. Гнедовская, Е.В. МРТ в оценке прогрессирования церебральной микроангиопатии / Е.В. Гнедовская, Л.А. Добрынина, М.В. Кротенкова, А.Н. Сергеева // **Анналы клинической и экспериментальной неврологии.** – 2018. – Т. 12, № 1. – С. 61–68.
 12. Добрынина, Л.А. Биомаркеры и механизмы раннего повреждения сосудистой стенки / Л.А. Добрынина, Е.В. Гнедовская, А.А. Шабалина, А.Н. Сергеева, М.А. Кравченко, А.Н. Николаева // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.** – 2018. – Т. 118, № 12. – С. 23–32.
 13. Dobrynina, Larisa A. Tissue plasminogen activator and MRI signs of cerebral small vessel disease / Larisa A. Dobrynina, Alla A. Shabalina, Maryam R. Zabitova, Elena I. Kremneva, Zukhra Sh. Gadzhieva, Marina V. Krotenkova, Elena V. Gnedovskaya,

- Alexander B. Berdalin , Lyudmila A. Kalashnikova // **Brain Sciences.** – 2019. –V. 9, № 10. – P. 266-273.
14. Гнедовская, Е.В. Гиперинтенсивность белого вещества головного мозга у лиц 40-59 лет и факторы риска цереброваскулярной патологии / Е.В. Гнедовская, М.А. Кравченко, М.В. Кротенкова, А.Н. Сергеева, Т.Р. Загидуллин, Е.В. Байдина, М.А. Пирадов // **Российский неврологический журнал.** – 2020. – Т. 25, № 5. – С. 36-44.
15. Добрынина, Л.А. Кластеризация диагностических МРТ-признаков церебральной микроангиопатии (болезни мелких сосудов) и ее связь с маркерами воспаления и ангиогенеза / Л.А. Добрынина, Е.В. Гнедовская, М.Р. Забитова, Е.И. Кремнева, А.А. Шабалина, А.Г. Макарова, М.М. Цыпуштанова, А.С. Филатов, Л.А. Калашникова, М.В. Кротенкова // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.** – 2020. – Т. 120, № 12. – С. 22–31.
16. Dobrynina, Larisa A. MRI Types of Cerebral Small Vessel Disease and Circulating Markers of Vascular Wall Damage / Larisa A. Dobrynina, Maryam R. Zabitova, Alla A. Shabalina, Elena I. Kremneva, Bulat M. Akhmetzyanov, Zukhra Sh. Gadzhieva, Alexander B. Berdalin, Ludmila A. Kalashnikova, Elena V. Gnedovskaya, Marina V. Krotenkova // **Diagnostics.** – 2020. –V. 10, № 6. – P. 354-365.
17. Varakin, Y. Stroke registers in Russia / Y. Varakin, G. Gornostaeva, E. Gnedovskaya, M. Kravchenko, E. Oshchepkova, Z. Suslina // *Neuroepidemiology.* – 2013. – Vol. 41, № 3–4. – P. 286-286.
18. Kravchenko, M. Patterns of multifocal atherosclerosis revealed by duplex ultrasound in cross-sectional population based study / M. Kravchenko, Y. Varakin, G. Kuntsevich, O. Andreeva, A. Amintaeva, G. Gornostaeva, E. Gnedovskaya // *Neuroepidemiology.* – 2013. – Vol. 41, № 3–4. – P. 274-274.
19. Андреева, О.С. Факторы, ассоциирующиеся с кризовым течением артериальной гипертонии / О.С. Андреева, Ю.Я. Варакин, Е.В. Гнедовская, Г.В. Горностаева, М.А. Кравченко, М.Е. Прокопович, Е.В. Ощепкова, Н.В. Лазарева, М.А. Пирадов // Сборник тезисов VII Всероссийского форума «Вопросы неотложной кардиологии 2014: от науки к практике». – Москва, 2014. – С. 58.
20. Кравченко, М.А. Факторы риска, цереброваскулярная и кардиальная патология, выявляемые при скрининге открытой популяции / М.А. Кравченко, Ю.Я. Варакин,

- Е.В. Гнедовская, О.С. Андреева // *Здравоохранение Таджикистана*. – 2015. – Т. 1, № 324. – С. 14–20.
21. Андреева, О.С. Распространенность гипертонических кризов в популяции лиц трудоспособного возраста / О.С. Андреева, М.А. Кравченко, Е.В. Гнедовская, Ю.Я. Варакин, Е.В. Ощепкова, Г.В. Горностаева // *Евразийский кардиологический журнал*. – 2016. – № 3. – С. 149.
22. Гнедовская, Е.В. Гемореологические факторы прогрессирования цереброваскулярной патологии в популяции среднего возраста / Е.В. Гнедовская, М.А. Кравченко, Ю.Я. Варакин, А.А. Шабалина, М.М. Танащян // Тезисы III Всемирного Конгресса «Controversies in Thrombosis and Hemostasis (CITH)» совместно с 8-й Всероссийской конференцией по клинической гемостазиологии и гемореологии. – Москва, 2016. – Тромбоз, гемостаз и реология. – 2016. –Т. 67, № S3. – С. 121–122.
23. Кравченко, М.А. Нейровизуализационные изменения в веществе головного мозга по данным МРТ у лиц с артериальной гипертонией / М.А. Кравченко, Е.В. Гнедовская, М.Е. Прокопович, Г.В. Горностаева, Е.В. Ощепкова, О.С. Андреева, Ю.Я. Варакин, Р.Н. Коновалов, М.В. Кротенкова // Сборник тезисов «XVIII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием. Давиденковские чтения». – СПб.: Изд-во «Человек и его здоровье», 2016. – С. 127–128.
24. Прокопович, М.Е. Нейровизуализационные феномены, выявляемые при МРТ головного мозга, в рамках сплошного скрининга открытой популяции лиц среднего возраста (от 45 до 60 лет) / М.Е. Прокопович, Е.В. Гнедовская, М.А. Кравченко, Г.В. Горностаева, Е.В. Ощепкова, О.С. Андреева, Ю.Я. Варакин, Р.Н. Коновалов, М.В. Кротенкова // Сборник тезисов «XVIII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием. Давиденковские чтения». – СПб.: Изд-во «Человек и его здоровье», 2016. – С. 212.
25. Kravchenko, M. Preliminary results of stroke risk factors survey based on Stroke Riskometer app in Russia / M. Kravchenko, E. Gnedovskaya, Yu. Varakin, M. Tanashyan, M. Piradov, R. Bhattacharjee, R. Krishnamurthi, T. Hussein, V. Feigin // *European Stroke Journal*. – 2017. – V. 2, № 1S. – P. 392–393.

26. Кравченко, М.А. Гипертонические кризы и цереброваскулярная патология: клинические, патофизиологические и эпидемиологические аспекты / М.А. Кравченко, Ю.Я. Варакин, Е.В. Гнедовская, А.О. Чечеткин, М.М. Танащян // *Medica mente. Лечим с умом.* – 2018. – Т. 4, № 1. – С. 4–6.
27. Гнедовская, Е.В. МРТ изменения головного мозга при асимптомной впервые диагностированной артериальной гипертензии / Е.В. Гнедовская, Л.А. Добрынина, А.Н. Сергеева, М.В. Кротенкова, М.А. Пирадов // В сб.: *Болезни мозга: от изучения к диагностике и лечению* / под ред. И.Е. Гусева, А.Б. Гехт. – М.: ООО "Буки - Веди", 2018. – С. 489–490.
28. Кравченко, М.А. Гипертонические кризы как фактор риска цереброваскулярных заболеваний / М.А. Кравченко, О.С. Андреева, Е.В. Гнедовская, А.О. Чечеткин, Ю.Я. Варакин, Е.В. Ощепкова, М.А. Пирадов // *Системные гипертензии.* – 2018. – Т. 15, № 2. – С. 60-64
29. Dobrynina, L. A. Hypertension and Cerebral Microangiopathy (Cerebral Small Vessel Disease): Genetic and Epigenetic Aspects of Their Relationship / L. A. Dobrynina, M. R. Zabitova, L. A. Kalashnikova, E. V. Gnedovskaya, M. A. Piradov // *Acta Naturae.* – 2018. – V. 10, № 2. – P. 4–15.
30. Кравченко, М.А. Новый подход к первичной профилактике инсульта на основе мобильной смарт-технологии / М.А. Кравченко, Ю.Я. Варакин, Е.В. Гнедовская, М.М. Танащян, М.А. Пирадов // *Материалы XI Всероссийского съезда неврологов и IV конгресса Национальной ассоциации по борьбе с инсультом. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* – 2019. – Т.119, № 5. – С. 426.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	Артериальная гипертензия
АД	Артериальное давление
АСБ	Атеросклеротическая бляшка
БЦА	Брахиоцефальные артерии
ГИБВ	Гиперинтенсивность белого вещества
ГЛЖ	Гипертрофия левого желудочка
ГШТД	Госпитальная шкала тревоги и депрессии
ДИ	Доверительный интервал
ИБС	Ишемическая болезнь сердца
ИКД	Измеряемый коэффициент диффузии
ИМТ	Индекс массы тела/избыточная масса тела
КИМ	Комплекс «интима-медиа»
ЛПВП	Липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	Липопротеиды низкой плотности
МРТ	Магнитно-резонансная томография
ОБА	Общие бедренные артерии
ОКН	Объективные когнитивные расстройства
ОХС	Общий холестерин
ОШ	Отношение шансов
САД	Систолическое артериальное давление
СД	Сахарный диабет
СКН	Субъективные когнитивные нарушения
СРБ	С-реактивный белок
ССЗ	Сердечно-сосудистые заболевания
ТГ	Триглицериды
ФР	Фактор(ы) риска
ЦВЗ	Цереброваскулярные заболевания/патология
ЦМА	Церебральная микроангиопатия
ЭКГ	Электрокардиография

Подписано в печать: 16.06.2021
Формат А5
Бумага офсетная. Печать цифровая.
Тираж 100 Экз.
Заказ №21950
Типография ООО "Цифровичок"
117149, г. Москва, ул. Азовская, д. 13