

РАННИЕ МАРКЕРЫ СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ПОДРОСТКОВ НА РАЗНЫХ ЭТАПАХ ФОРМИРОВАНИЯ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

И.В. Плотникова, В.Ю. Усов, М.П. Плотников, Л.И. Свинцова, О.Ю. Джаффарова

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт кардиологии", Томск
E-mail: ivp@cardio-tomsk.ru

EARLY MARKERS OF STRUCTURAL BRAIN CHANGES IN ADOLESCENTS AT DIFFERENT STAGES OF ESSENTIAL ARTERIAL HYPERTENSION

I.V. Plotnikova, W.Yu. Ussov, M.P. Plotnikov, L.I. Svintsova, O.Yu. Dzhaifarova

Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute for Cardiology", Tomsk

Цель: изучить распространенность структурных изменений головного мозга по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) у подростков с эссенциальной артериальной гипертензией (ЭАГ). Обследовано 150 подростков с ЭАГ в возрасте 12–18 лет. Средний возраст составил $14,9 \pm 2,0$ лет. По результатам суточного мониторинга артериального давления (СМАД) были сформированы группы наблюдения: 1-я группа – 44 пациента с феноменом "гипертонии белого халата" (ГБХ); 2-я группа – подростки с лабильной АГ (ЛАГ) – 50 человек, 3-я группа – подростки со стабильной АГ (ст. АГ) – 56 человек. МРТ головного мозга проводилась на магнитно-резонансном томографе "Magnetom-OPEN" по общепринятой методике. Состояние функции левого желудочка (ЛЖ) оценивали по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) по общепринятой методике. Активность фактора Виллебранда определялась *in vitro* с помощью набора реагентов фирмы "Технология стандарт" (Барнаул). Увеличение линейных размеров ликворопроводящих структур головного мозга было выявлено у 74% пациентов групп наблюдения. Минимальные проявления гипертонической энцефалопатии (ГЭ) были выявлены у 49,3%, а умеренные – у 24,7% подростков с ЭАГ. При повышении среднего артериального давления (АД) за сутки на 1 мм рт. ст. отмечалось увеличение размеров субарахноидального пространства (САП) задней черепной ямки на 0,14 мм, $p=0,032$, а увеличение индекса времени (ИВ) систолического АД (САД) в ночные часы на 1 ед. измерения (%) влекло за собой увеличение этого же параметра на 0,09 мм, $p=0,028$. Разница средних значений уровня фактора Виллебранда в группе подростков с ЭАГ и наличием ГЭ была значимо выше, чем в группе пациентов без нее, и составила 18,83%, $p=0,025$. Расширение размеров ликворосодержащих пространств головного мозга можно интерпретировать как ранние маркеры его повреждения при формировании ЭАГ в подростковом возрасте. Показатели среднего АД за сутки и ИВ САД в ночные часы вносят значимый вклад в формирование структурных нарушений головного мозга.

Ключевые слова: подростки, эссенциальная артериальная гипертензия, органы-мишени, головной мозг.

Aim: To study structural brain changes according to magnetic resonance imaging (MRI) data in adolescents with essential arterial hypertension (AH). A total of 150 12–18-year-old adolescents with essential AH were examined. The average age was $14,9 \pm 2,0$ years. According to 24-hour blood pressure monitoring, patients were assigned to the following study groups: group 1 comprised 44 patients with "white coat hypertension"; group 2 comprised 50 patients with labile arterial hypertension; group 3 comprised 6 patients with stable AH. MRI study of the brain was performed at MR-imaging unit "Magnetom-OPEN" according to practical standard. The left ventricle function was assessed according to echocardiography data. Activity of von Willebrand factor (vWF) was determined *in vitro* with reagent kit ("Technology Standard", Barnaul). Increases in the linear sizes of liquor-contained brain structures were found in 74% of patients. Minimal and moderate signs of hypertensive encephalopathy (HE) were documented in 49.3% and 24.7% of adolescents with essential AH, respectively. An increase in the subarachnoid space of posterior fossa by 0.14 mm ($p=0.032$) was observed in the presence of average BP increase by 1 mmHg during day hours; systolic blood pressure (SBP) time index increase by one unit (%) corresponded to an increase of in the subarachnoid space of posterior fossa by 0.09 mm ($p=0.028$) during night hours. The difference in mean values of von Willebrand factor level in the group of adolescents with essential AH and HE reached 18.83% ($p=0.025$) and was significantly higher than in the group of patients without structural brain disturbances. An increase in the liquor contained brain spaces can be interpreted as early marker of brain damage in the presence of adolescent essential AH. Average BP during the day and a time index of SBP during the night contribute to the development of structural brain disturbances.

Key words: adolescents, essential arterial hypertension, target-organs, brain.

Головной мозг – один из главных органов-мишеней при АГ. Цереброваскулярные нарушения во многом определяют судьбу больных данным заболеванием, являясь важнейшей причиной стойкой утраты трудоспособнос-

ти [6, 24]. Существенное значение для выявления различных форм церебральной патологии у больных с АГ имеет использование метода МРТ [6, 23]. По мнению отечественных исследователей [4], МРТ-эквивалентами ГЭ яв-

ляются 3 основных признака: сосудистые нарушения в виде лакунарных инфарктов с перифокальной зоной; гидроцефалия (расширение желудочковой системы и САП); внутричерепная гипертензия (перивентрикулярный отек или лейкоараиоз, расширение борозд, нарушение дифференциации серого и белого вещества). Существуют данные о связи структурных нарушений головного мозга с показателями СМАД у пациентов с АГ, в основном это касается больных старше 50 лет [8, 22].

У детей и подростков подобные исследования немногочисленны, в большинстве случаев они касаются пациентов с тяжелой АГ, в основном, симптоматического характера [14, 16, 19, 21]. При анализе литературы мы не встретили работ, посвященных изучению состояния структуры головного мозга у детей и подростков на ранних этапах формирования АГ. Учитывая тот факт, что головной мозг, наряду с сердцем, почками является органом-мишенью при данном заболевании, поиск ранних маркеров изменения его структуры является актуальным.

Цель работы: изучить распространенность структурных изменений головного мозга по данным МРТ у подростков с ЭАГ и оценить их связь с данными СМАД, результатами ЭхоКГ и лабораторными показателями эндотелиальной функции.

Материал и методы

Мы обследовали 150 подростков с ЭАГ в возрасте 12–18 лет, из них 112 юношей и 38 девушек. Средний возраст обследованных составил $14,9 \pm 2,0$ лет. На амбулаторном этапе у данных пациентов было зарегистрировано повышение АД выше $95^{\circ}/_{\infty}$ для соответствующего пола, роста и возраста на 3 врачебных приемах с интервалом 10–14 дней. В исследование не включались пациенты с симптоматическими формами АГ и пациенты, получавшие гипотензивные препараты на момент запланированного обследования. Контрольную группу составили 12 здоровых подростков. Всем пациентам было проведено СМАД по общепринятой методике [3], по результатам которого были сформированы группы наблюдения: 1-я группа – 44 (29,4%) пациента с феноменом ГБХ – ИВ САД/диастолическое АД (ДАД) не превышал 25%, при этом показатели “офисного” АД были выше $95^{\circ}/_{\infty}$ распределения для соответствующего возраста, роста и пола; 2-я группа – подростки с ЛАГ – 50 человек (33,3%) – ИВ САД/ДАД находился в пределах 25–50%; 3-я группа – подростки со стабильной АГ (ст. АГ) – 56 человек (37,3%) – ИВ САД/ДАД был выше 50%.

МРТ головного мозга проводилась на магнитно-резонансном томографе “Magnetom-OPEN” (“Simens AG”, Германия), имеющем резистивный магнит с силой магнитного поля 0,2 Тесла. Для получения T_1 - и T_2 -взвешенных изображений использовалась импульсная последовательность “Spin-Echo”. Толщина срезов составляла 6 мм. У всех обследованных проводился визуально-качественный и количественный анализ полученной информации. Оценивалось наличие и выраженность МРТ проявлений внутричерепной гипертензии, нарушение ликвородинамики и участков цереброваскулярной ишемии. Нарушение ликвородинамики констатировалось при превыше-

нии нормальных линейных размеров ликворопроводящих структур, согласно данным, имеющимся в литературе. Мы условно разделили признаки ГЭ на 2 степени – минимальную и умеренную. Гипертензивная энцефалопатия считалась минимальной при изолированном расширении боковых желудочков или САП и/или наличии перивентрикулярной отечности. Умеренная степень ГЭ диагностировалась при расширении боковых желудочков в сочетании с увеличением САП и наличием перивентрикулярного отека.

Состояние функции ЛЖ и центральной гемодинамики оценивали по данным ЭхоКГ в М- и В-режимах с помощью ультразвуковых сканеров “Ultramark 9 HDI- ATU” (США) и “ASPEN” (Acuson, США) по общепринятой методике [7]. Мы измеряли и рассчитывали стандартные показатели систолической функции ЛЖ, размеры левого предсердия (ЛП). Массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) рассчитывали по формуле, предложенной R.V. Devereux (1995) [10]. Гипертрофия ЛЖ в подростковом возрасте диагностировалась в случае, когда индекс массы миокарда ЛЖ – ИММЛЖ ($г/м^2$) – превышал $95^{\circ}/_{\infty}$ распределения для соответствующего пола [9]. Активность фактора Виллебранда определялась *in vitro* с помощью набора реагентов фирмы “Технология стандарт” (Барнаул). Метод основан на способности фактора Виллебранда вызывать агреггацию тромбоцитов в присутствии ристомидина [1]. Диапазон нормальных значений находился в пределах 50–120%.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью пакетов программ SAS версия 9.1 и R версия 2.7.0. Использовались методы многомерного моделирования [11]. При описании количественных параметров использовали средние величины (Mean), их стандартные отклонения (SD), медиану (Median), верхний и нижний квартиль (Q1–Q3). Количественные показатели представлены в виде частоты встречаемости и процентных соотношений. В нашем исследовании группы были не рандомизированы, поэтому при анализе была введена поправка на пол и возраст [2]. Для оценки различий между количественными показателями был использован ковариационный анализ, результаты представлены в виде разницы средних между группами и ее 95%-е доверительные интервалы (ДИ). Использование такого показателя, как разница средних обусловлено тем, что ее можно поправить на другие факторы (пол, возраст), и она выражает клиническую значимость. Сравнения групп проводились на основании анализа 95%-го ДИ. Различия считались статистически значимыми при $p=0,05$ [11].

Результаты и обсуждение

Показатели средних цифр линейных размеров ликворосодержащих пространств головного мозга и объема боковых желудочков, по данным МРТ, у подростков с ЭАГ и группы контроля представлены в таблице 1.

Как видно из представленной таблицы, от 1 к 4-й группе наблюдалось постепенное увеличение как средних цифр линейных размеров боковых желудочков, так и показателей их объема. Хотелось бы обратить внимание на симметричное увеличение линейных размеров лево-

Таблица 1

Показатели средних цифр линейных размеров ликворосодержащих пространств головного мозга и объема боковых желудочков, по данным МРТ, у подростков с ЭАГ и группы контроля

Показатели	Статистические параметры	Группа контроля n=12 (1)	Группа ГБХ n=44 (2)	Группа ЛАГ n=50 (3)	Группа ст. АГ n=56 (4)	Межгрупповая p
Передний рог ПЖ, мм	Mean(SD)	2,5(0,8)	3,3(1,6)	4,1(1,6)	4,2(1,6)	0,001
	Median[Q ₁ :Q ₃]	2[2;3]	3[2;4]	4[3;5]	4[3;5;5]	
Тело ПЖ, мм	Mean(SD)	3,8(0,9)	5,0(1,4)	6,0(1,7)	6,2(1,3)	<0,0001
	Median[Q ₁ :Q ₃]	3,5[3;4;2]	5[4;6]	6[4;2;7]	6[5;7]	
Задний рог ПЖ, мм	Mean(SD)	6,8(1,1)	8,3(2,2)	9,4(1,7)	9,8(1,7)	0,0018
	Median[Q ₁ :Q ₃]	7[6;7;2]	8[7;10]	9[8;10]	10[9;11]	
Передний рог ЛЖ, мм	Mean(SD)	2,5(0,8)	3,3(1,7)	4,1(1,6)	4,2(1,7)	0,0022
	Median[Q ₁ :Q ₃]	2[2;3]	3[2;4]	4[3;5]	4[3;5;5]	
Тело ЛЖ, мм	Mean(SD)	3,8(0,9)	5,0(1,4)	6,0(1,6)	6,2(1,2)	<0,0001
	Median[Q ₁ :Q ₃]	3,5[3;4;2]	5[4;6]	6[5;7]	6[6;7]	
Задний рог ЛЖ, мм	Mean(SD)	6,8(1,1)	8,2(2,1)	9,3(1,8)	9,6(1,9)	0,003
	Median[Q ₁ :Q ₃]	7[6;7;2]	8[7;9]	9[8;10]	10[8;11]	
Объем боковых желудочков, мл	Mean(SD)	7,9(2,7)	11,0(6,1)	16,1(6,6)	17,5(5,5)	<0,0001
	Median[Q ₁ :Q ₃]	7,2[6;4;8;5]	9,6[7;5;12;5]	15[11;5;19;5]	16,7[14;19;9]	
САП по конвексу, мм	Mean(SD)	2,0(0,0)	2,2(0,5)	2,2(0,4)	2,4(0,6)	0,046
	Median[Q ₁ :Q ₃]	2[2;2]	2[2;2]	2[2;2]	2[2;3]	
САП задней черепной ямки, мм	Mean(SD)	4,5(0,7)	5,0(0,7)	5,3(0,9)	5,9(0,9)	0,0011
	Median[Q ₁ :Q ₃]	4[4;5]	5[5;5]	5[5;6]	6[5;6]	

Таблица 2

Разница средних показателей линейных размеров ликворосодержащих пространств головного мозга и объема боковых желудочков, по данным МРТ, между группой контроля и группами наблюдения с поправкой на пол и возраст

Показатели	ГБХ-контр. (95%ДИ), p	ЛАГ-контр. (95%ДИ), p	Ст. АГ-контр. (95%ДИ), p
Передний рог ПЖ, мм	0,97(-0,16;2,11), p=0,093	1,84(0,68;3), p=0,002	1,88(0,7;3,01), p=0,0013
Тело ПЖ, мм	1,42(0,4;2,43), p=0,0065	2,35(1,32;3,39), p=<0,0001	2,53(1,52;3,54), p=<0,0001
Задний рог ПЖ, мм	1,13(-0,2;2,46), p=0,096	2,19(0,83;3,55), p=0,0018	2,58(1,25;3,91), p=0,00018
Передний рог ЛЖ, мм	1,01(-0,15;2,18), p=0,089	1,89(0,69;3,08), p=0,0021	1,91(0,75;3,08), p=0,0014
Тело ЛЖ, мм	1,42(0,42;2,43), p=0,0059	2,41(1,39;3,44), p=<0,0001	2,56(1,56;3,56), p=<0,0001
Задний рог ЛЖ, мм	1,07(-0,32;2,46), p=0,13	2,13(0,71;3,54), p=0,0035	2,46(1,08;3,84), p=0,00058
Объем боковых желудочков, мл	3,05(-1,33;7,43), p=0,17	8,42(3,95;12,89), p=0,00028	9,49(5,15;13,83), p=<0,0001
САП по конвексу, мм	0,15(-0,22;0,52), p=0,42	0,15(-0,22;0,52), p=0,44	0,4(0,04;0,76), p=0,031
САП задней черепной ямки, мм	0,79(0,17;1,42), p=0,013	1,07(0,44;1,7), p=0,0011	1,71(1,09;2,32), p=<0,0001

го и правого боковых желудочков, что является наиболее характерным для пациентов с АГ [5].

При анализе разницы средних величин представленных показателей между группами наблюдения по отношению к контролю с поправкой на пол и возраст выявлены достоверные различия только в группах подростков с ЛАГ и ст. АГ (табл. 2).

В группе пациентов с ГБХ разница средних цифр анализируемых величин по отношению к контролю была не достоверна за исключением средней разницы линейных размеров тел боковых желудочков, которая была в данной группе несколько выше, чем у здоровых лиц. Разница средних цифр размеров САП задней черепной ямки во всех группах наблюдения по отношению к контролю с поправкой на пол и возраст была клинически значима (табл. 2). Размеры САП конвексальной области головного мозга были больше, чем у здоровых сверстников,

только у подростков со ст. АГ (табл. 2). Мы считаем, что увеличение размеров САП окципитальной области по отношению к контролю не случайно. Авторы немногочисленных работ, которые были посвящены структурным нарушениям головного мозга у детей и подростков с тяжелой АГ, отмечают, что наиболее часто изменения структуры головного мозга затрагивают именно затылочно-теменную область [14, 19]. Мы можем только предположить, что область задней черепной ямки является наиболее чувствительной к повышению АД, и именно в этой области берет свое начало развитие ГЭ. Наши результаты показали, что помимо расширения САП задней черепной ямки по мере прогрессирования АГ увеличивались линейные размеры желудочковой системы, что является косвенным признаком ГЭ [17]. Одним из МРТ-эквивалентов ГЭ является внутричерепная гипертензия, которая проявляется в виде перивентрикулярного отека или лейко-

араиоза, расширения борозд и нарушения дифференциации серого и белого вещества [4]. У подростков с ЭАГ мы выявили лишь минимальные проявления перивентрикулярного отека, который был представлен в виде небольшой диффузной отечности белого вещества вокруг передних рогов боковых желудочков и имел место у 54,6% подростков.

Мы проанализировали частоту встречаемости структурных нарушений головного мозга среди наших пациентов. У 26% подростков с ЭАГ мы не выявили каких-либо нарушений в структуре головного мозга. Увеличение линейных размеров ликворопроводящих структур головного мозга, по данным МРТ, было констатировано у 74% пациентов групп наблюдения и у 3,4% подростков группы контроля. Так, изолированное расширение желудочковой системы было выявлено у 19,3% подростков с ЭАГ на разных этапах ее становления. В группе подростков с ГБХ данный признак был выявлен у 15,9%, в группе ЛАГ – у 24% и в группе со ст. АГ – у 17,9% подростков. Сочетанное расширение боковых желудочков и САП окципитальной области было обнаружено у 34,6% обследованных пациентов. В группе ГБХ данное сочетание присутствовало у 9,1% подростков, в группе ЛАГ – у трети обследованных и в группе со ст. АГ – у 58,9% больных. Как было отмечено выше, у 54,6% подростков с ЭАГ был выявлен перивентрикулярный отек, один из признаков внутричерепной гипертензии. Среди наших пациентов у 20% подростков он сочетался с изолированным расширением боковых желудочков, у 8,9% – с изолированным расширением САП окципитальной области, у 71,1% – с сочетанным расширением как боковых желудочков, так и САП задней черепной ямки.

При анализе частоты встречаемости ГЭ в группе обследованных пациентов было показано, что минимальные проявления ГЭ были выявлены у 49,3%, а умеренные – у 24,7% подростков с ЭАГ на разных этапах ее становления. В группе ГБХ частота встречаемости минимальной ГЭ составила 30,6%, а умеренной – 4,5%. В группе с ЛАГ данный анализируемый показатель составил 46 и 32%, а в группе со ст. АГ – 60,7 и 33,9% соответственно. Среди наших пациентов тяжелые проявления ГЭ отсутствовали.

Во многих работах было показано, что цереброваскулярные нарушения у взрослых, в частности, гидроцефалические изменения, признаки внутричерепной гипертензии, лакунарные инфаркты положительно коррелируют с показателями СМАД, а именно со средними цифрами АД, показателями среднего и пульсового АД и нагрузкой повышенным АД в течение суток [6, 18, 22]. При проведении ковариационного анализа мы обнаружили, что показатели среднего АД за сутки и нагрузка повышенным САД в ночные часы вносят значимый вклад в увеличение размеров САП задней черепной ямки. Так, при повышении среднего АД за сутки на 1 мм рт. ст. отмечается увеличение размеров САП задней черепной ямки на 0,14 мм (0,02:0,46; $p=0,032$), а увеличение ИВ САД в ночные часы на 1 ед. измерения (%) влечет за собой увеличение этого же параметра на 0,09 мм (0,01:0,16; $p=0,028$). В работах, посвященных изучению структурных нарушений головного мозга у детей и подростков с тяжелой АГ, было показано, что высокое АД ведет к нарушениям в виде

очаговой отечности именно в затылочной и затылочно-теменной областях головного мозга, которые полностью исчезают после назначения гипотензивной терапии и нормализации цифр АД [13, 14]. Наши результаты согласуются с данными этих авторов в том, что именно задняя черепная ямка – это та структура головного мозга, которая первой реагирует на повышение АД.

При ЭАГ существует связь между органами-мишенями, вовлеченными в патологический процесс. Так, К. Kohara и соавт. [15] выявили, что гипертрофия ЛЖ, наряду с САД, является предиктором асимптоматических цереброваскулярных нарушений даже при отсутствии неврологических изменений. Нами были получены интересные результаты о взаимосвязи именно структурных нарушений головного мозга и ряда эхокардиографических и сосудистых параметров. Проведенный ковариационный анализ выявил взаимосвязи между субарахноидальным конвексимальным пространством, объемом боковых желудочков и морфофункциональными параметрами сердца. Так, при увеличении САП конвексимального пространства на 1 мм отмечается увеличение ММЛЖ и ИММЛЖ на 23,87 г (8,06:39,68; $p=0,0033$) и 5,71 г/м^{2,7} (2,02:9,4; $p=0,0027$) соответственно. Увеличение объема боковых желудочков на 1 мл сопровождается увеличением размеров ЛП на 0,9 мм (0,06:1,74; $p=0,036$). Помимо этого, было обнаружено, что увеличение размеров правого и левого передних боковых рогов желудочков на 1 мм сопровождается увеличением уровня пульсового АД за сутки на 2,59 мм рт. ст. (0,17:5,01; $p=0,036$) и 2,61 мм рт. ст. (0,08:5,15; $p=0,043$) соответственно.

Все исследователи, занимающиеся данной проблемой, считают, что в патогенезе повреждений головного мозга у детей и подростков с тяжелой АГ важную роль играют нарушения ауторегуляции мозгового кровотока и эндотелиальная дисфункция [12, 14, 19, 20]. Учитывая этот факт, мы с помощью ковариационного анализа попытались выявить данные взаимосвязи. При анализе связи количественных лабораторных показателей маркеров эндотелиальной функции и линейных размеров ликворосодержащих пространств головного мозга мы не выявили достоверных различий. Однако при анализе этих же маркеров с таким качественным параметром, как факт наличия ГЭ были получены следующие результаты. Разница средних значений уровня фактора Виллебранда в группе подростков с ЭАГ и наличием ГЭ была значимо выше, чем в группе пациентов без структурных нарушений головного мозга и, соответственно, составила 18,83% (ДИ 2,39:35,28, $p=0,025$). Помимо увеличения фактора Виллебранда в группе подростков с ГЭ отмечались более высокие показатели межжелудочковой перегородки (МЖП) и ММЛЖ. Так, разница средних значений толщины МЖП и показателей ММЛЖ между группами пациентов с ГЭ и без наличия данного фактора с учетом пола и возраста составила 0,65 мм (0,13:1,16; $p=0,014$) и 18,15 г (4,32:31,99; $p=0,01$) соответственно.

Анализируя полученные результаты, мы можем предположить, что, по-видимому, изменения в структуре головного мозга при АГ начинаются раньше, чем нарушения в структуре других органов-мишеней, что и служит объяснением полученных взаимосвязей.

Мы попытались оценить взаимосвязь между наличием перинатальных поражений центральной нервной системы (по факту данного диагноза в амбулаторных картах) и структурными нарушениями головного мозга у подростков с ЭАГ. В данном исследовании значимых взаимосвязей мы не получили ($p=0,050$), что, скорее всего, было связано с тем, что во многих амбулаторных картах наших пациентов этот аспект не был отражен.

Выводы

У подростков с ЭАГ на разных этапах ее формирования были выявлены структурные нарушения головного мозга в виде расширения размеров его ликворосодержащих пространств, которые можно интерпретировать как ранние маркеры его повреждения. Показатели среднего АД за сутки и ИВ САД в ночные часы вносят значимый вклад в формирование структурных нарушений головного мозга в виде расширения САП окципитальной области, которое является первичным субстратом в цепочке нарушений ликворосодержащих пространств, происходящих при повышении АД. Мы предполагаем, что изменения в структуре головного мозга начинают появляться раньше, чем в других органах-мишенях, о чем свидетельствуют данные ковариационного анализа, показывающие, что именно изменения линейных размеров ликворосодержащих структур головного мозга сопровождаются увеличением ММЛЖ, размеров ЛП и повышением уровня пульсового АД. В мировой литературе мы не встретили аналогичных работ, поэтому считаем, что полученные результаты неоднозначны и требуют дальнейшего изучения и обсуждения, что позволит найти новые решения в предупреждении поражения одного из органов-мишеней – головного мозга.

Литература

1. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. – М.: Ньюдиамед-АО, 2001. – 296 с.
2. Безляк В.В., Ковалев И.В., Плотникова И.В. Методы многомерного моделирования в детской кардиологии // Педиатрия. – 2010. – Т. 89, № 3. – С. 38–45.
3. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков // Национальные клинические рекомендации / под ред. Р.Г. Оганова. – М.: Силиция-Полиграф, 2009. – С. 251–288.
4. Дмитриев В.В., Беленков Ю.Н., Арабидзе Г.Г. и др. МР-томография при гипертонической энцефалопатии // Визуализация в клинике. – 1993. – Т. 1(3). – С. 1–4.
5. Карлов В.А., Куликов Ю.А., Ильина Н.Л. и др. Дисциркуляторная энцефалопатия у больных артериальной гипертензией // Журн. невропат. и психиатр. – 1997. – № 5. – С. 15–17.
6. Мордовин В.Ф., Семке Г.В., Афанасьева Н.Л. и др. Церебральная патология у больных с артериальной гипертензией, диагностика и лечение. – Томск: Изд-во Том. ун-та, 2007. – 125 с.
7. Шиллер Н.Б., Осипов М.Я. Клиническая эхокардиография. – 2-е изд. – М.: Практика, 2005. – 344 с.
8. Birns J., Morris R., Jarosz J. et al. The structural and functional consequences of diurnal variations in blood pressure in treated patients with hypertensive cerebrovascular disease //

- J. Hypertens. – 2009. – Vol. 27(5). – P. 1042–1048.
9. Daniels S.R. Hypertension-induced cardiac damage in children and adolescents // Blood Press. Monit. – 1999. – Vol. 4. – P. 165–170.
10. Devereux R.B. Left ventricular geometry, pathophysiology and prognosis // J. Am. Coll. Cardiol. – 1995. – Vol. 25(4). – P. 885–887.
11. Everitt B.S., Pickles A. Statistical aspects of the design and analysis of clinical trials. – London: Imperial College Press, 2004. – 323 pp.
12. Flynn J.T., Tullus K. Severe hypertension in children and adolescents: pathophysiology and treatment // Pediatr. Nephrol. – 2009. – Vol. 24. – P. 1101–1112.
13. Gumus H., Per H., Kumandas S., Yikilmaz A. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome in childhood: report of nine cases and review of the literature // Neurol. Sci. – 2010. – Vol. 31(2). – P. 125–131.
14. Jones B.V., Egelhoff J.C., Patterson R.J. Hypertensive encephalopathy in children // AJNR Am. J. Neuroradiol. – 1997. – Vol. 18(1). – P. 101–106.
15. Kohara K., Zhao B., Jiang Y. et al. Relation of left ventricular hypertrophy and geometry to asymptomatic cerebrovascular damage in essential hypertension // Am. J. Cardiol. – 1999. – Vol. 83(3). – P. 367–370.
16. McCoy B., King M., Gill D., Twomey E. Childhood posterior reversible encephalopathy syndrome // Eur. J. Paediatric neurology. – 2011. – Vol. 1. – P. 91–94.
17. Nishio Y., Tsumura K., Kurata C. et al. Hypertensive encephalopathy detected by MRI // No To Shinkei. – 2003. – Vol. 55(1). – P. 78–79.
18. Paglieri C., Rabbia F., Bergui M. et al. Silent cerebrovascular damage and its early correlates in essential hypertensive patients // Clin. Exp. Hypertens. – 2012. – Vol. 34(7). – P. 510–516.
19. Prasad N., Gulati S., Gupta R.K. et al. Spectrum of radiological changes in hypertensive children with reversible posterior leukoencephalopathy // Br. J. Radiol. – 2007. – Vol. 80(954). – P. 422–429.
20. Sharma M., Kupferman J.C., Brosgol Y. et al. The effects of hypertension on the paediatric brain: a justifiable concern // Lancet Neurol. – 2010. – Vol. 9. – P. 933–940.
21. Singhi P., Subramanian C., Jain V. et al. Reversible brain lesions in childhood hypertension // Acta Paediatr. – 2002. – Vol. 91(9). – P. 1005–1007.
22. Van Boxtel M.P., Henskens L.H., Kroon A.A. et al. Ambulatory blood pressure, asymptomatic cerebrovascular damage and cognitive function in essential hypertension // J. Hum. Hypertens. – 2006. – Vol. 20(1). – P. 5–13.
23. Van der Kolka A.G., Hendriksea J., Zwanenburga J.G.M. et al. Clinical applications of 7 T MRI in the brain // Eur. J. Radiology. – 2013. – Vol. 82. – P. 708–718.
24. Veglio F., Paglieri C., Rabbia F. et al. Hypertension and cerebrovascular damage // Atherosclerosis. – 2009. – Vol. 205(2). – P. 331–341.

Поступила 14.04.2015

Сведения об авторах

Плотникова Ирина Владимировна, докт. мед. наук, старший научный сотрудник отделения детской кардиологии НИИ кардиологии.
Адрес: 634 012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.
E-mail: ivp@cardio-tomsk.ru

Усов Владимир Юрьевич, докт. мед. наук, руководитель отделения рентгеновских и томографических методов диагностики НИИ кардиологии.

Адрес: 634 012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

Плотников Михаил Павлович, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения сердечно-сосудистой хирургии НИИ кардиологии.

Адрес: 634 012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

Свинцова Лилия Ивановна, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения детской кардиологии НИИ кар-

диологии.

Адрес: 634 012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

Джаффарова Ольга Юрьевна, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения детской кардиологии НИИ кардиологии.

Адрес: 634 012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

УДК 616.12-008.318.1

АМИОДАРОН-АССОЦИИРОВАННЫЕ ТИРЕОПАТИИ У ДЕТЕЙ С АРИТМИЯМИ

Л.И. Свинцова, О.Ю. Джаффарова, И.В. Плотникова, И.А. Ковалев, Т.Е. Суслова

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт кардиологии", Томск
E-mail: lis@cardio-tomsk.ru

AMIODARONE-ASSOCIATED THYREOPATHY IN CHILDREN WITH ARRHYTHMIAS

L.I. Svintsova, O.Yu. Dzhaffarova, I.V. Plotnikova, I.A. Kovalev, T.E. Suslova

Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute for Cardiology", Tomsk

Цель: оценить показатели гормонального тиреоидного статуса в процессе пролонгированной терапии амиодароном у детей с аритмиями в возрасте от 0 до 7 лет. Терапия амиодароном проведена 42 пациентам с синдромом WPW (n=19), предсердными тахикардиями (n=16), желудочковыми тахикардиями (n=7). Длительность приема амиодарона колебалась от 0,7 до 24 мес. (Me 6,00; IQR 1,83–9,00). Динамика тиреоидного статуса оценивалась в следующей последовательности: исходно, во время пролонгированного лечения амиодароном, но не ранее чем через 1 мес. после начала терапии, и через 6 мес. после отмены амиодарона. На фоне терапии амиодароном отмечалось увеличение тиреотропного гормона (ТТГ), тироксина общего (Т₄) и свободного, тиреоглобулина (ТГ), умеренное снижение трийодтиронина (Т₃). Статистически значимым было увеличение тироксина общего и свободного (p=0,043 и p=0,037 соответственно). Увеличение ТТГ и ТГ во время терапии амиодароном было статистически незначимым, однако снижение данных показателей через 6 мес. после отмены препарата оказалось достоверным (p=0,006 и p=0,036 соответственно). При сравнении исходных показателей с результатами их анализа через 6 мес. после отмены амиодарона статистически значимых различий не обнаружено. Следует отметить, что клинических симптомов, сопровождающих гипертироксинемию во время терапии амиодароном, у наших пациентов не отмечалось. Наиболее значимые изменения тиреоидного статуса отмечались у пациентов в возрасте до 1 года. Следует отметить, что на всех этапах лечения амиодароном медианные показатели тиреоидного статуса не выходили за пределы референсных значений, включая и статистически значимые их изменения на пике терапии. Можно констатировать, что амиодарон-индуцированные изменения тиреоидного статуса носят обратимый характер и нормализуются через 6 мес. после отмены терапии.

Ключевые слова: тахикардии, дети, амиодарон, тиреопатии.

Aim: To assess the indices of hormonal thyroid state during prolonged amiodarone therapy in children with arrhythmias at the ages from 0 to 7 years. 42 patients with WPW syndrome (n=19), atrial tachycardias (n=16), and ventricular tachycardias (n=7) received amiodarone therapy. The duration of amiodarone intake varied from 0.7 to 24 months (Me 6.00; IQR 1.83–9.00). The course of thyroid state was assessed in the following sequence: initially, during the prolonged treatment by amiodarone, but not earlier than in a month after the therapy started, and in 6 months after amiodarone withdrawal. Increases in thyroid stimulating hormone (TSH), thyroxine (total and free), and thyroglobulin as well as moderate decrease in triiodothyronine were demonstrated in the presence of amiodarone. The increases in total and free thyroxine (p=0.043 and p=0.037 correspondingly) were statistically significant. Statistically insignificant was the increase of TSH and thyroglobulin on amiodarone therapy. However, the decreases in the given indices were significant (p=0.006 and p=0.036 correspondingly) 6 months after amiodarone withdrawal. The comparison of initial indices with the results of their analysis 6 months after amiodarone withdrawal did not show any statistically significant differences. It should be noted that the clinical signs accompanying hypertyrosinemia during amiodarone therapy were not observed in our patients. The most significant changes of the thyroid state were discovered in infants. It should be noted that, the median indices did not go beyond reference range at all stages of amiodarone treatment including also their statistically significant changes at the peak of the therapy. Amiodarone-induced changes of thyroid state were of reversible nature and normalized 6 months after the therapy withdrawal.

Key words: tachyarrhythmias, children, amiodarone, thyreopathy.