

УДК 616.12-008.331.1:616.831-073.756.8-074

## Анализ элементного статуса крови у пациентов с асимптомной артериальной гипертензией при поражении головного мозга

Найда Е. Н.<sup>1,4</sup>, Григоренко Е. А.<sup>1,2</sup>, Слобожанина Е. И.<sup>3</sup>, Митьковская Н. П.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь;

<sup>2</sup>Республиканский научно-практический центр «Кардиология», г. Минск, Республика Беларусь;

<sup>3</sup>Государственное научное учреждение «Институт биофизики и клеточной инженерии Национальной академии наук Беларуси», г. Минск, Республика Беларусь;

<sup>4</sup>Учреждение здравоохранения «5-я городская клиническая больница», г. Минск, Республика Беларусь

**Реферат.** Артериальная гипертензия (АГ) в XXI в. сохраняет лидирующее место в группе главных причин сердечно-сосудистой смертности и является одной из ведущих медико-социальных проблем во всем мире, так как в значительной мере определяет высокую смертность лиц трудоспособного возраста и инвалидность от сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний. В целом распространенность АГ в Европе находится в диапазоне 30–45 % общей популяции с резким возрастанием по мере старения. Артериальную гипертензию называют «тихий убийца». Большинство пациентов даже не подозревают о проблеме, поскольку АГ часто не подает тревожных сигналов и протекает бессимптомно. Несмотря на то что во всем мире ведется активное изучение АГ, причины эссенциальной артериальной гипертензии до сих пор не установлены и в настоящее время считается, что это заболевание многофакторное. Достаточно широкое признание получила теория патогенеза АГ, в основе которой лежат представления о генетически обусловленной патологии цитоплазматической мембраны клеток и дисфункции мембран митохондрий. Главная роль в нарушениях реологических показателей крови принадлежит в первую очередь изменению структурных и функциональных свойств наиболее многочисленной популяции клеток периферической крови — эритроцитам. Определено, что при АГ отмечается перегруженность эритроцитарной мембраны холестерином, сочетающаяся с активацией внутри и вне эритроцитов процессов перекисного окисления липидов, изменением антиоксидантной активности клеток, нарушающие их деформируемость и агрегационную активность, что тем самым изменяет реологические свойства всей крови. С другой стороны, неотъемлемой частью нейротрофической системы мозга являются макро- и микроэлементы, а также антиоксидантный статус клетки. Возможно, изменение элементного баланса может служить предвестником нарастающей неоптимальности работы центральной нервной системы и играть роль маркера нейротрофических дисфункций задолго до их клинических проявлений.

**Ключевые слова:** асимптомная гипертензия, гиперинтенсивность белого вещества, лакунарные инфаркты, макро- и микроэлементы.

**Введение.** Артериальная гипертензия является важнейшей социально-экономической и медицинской проблемой, оставаясь главным фактором риска развития сердечно-сосудистых (инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), цереброваскулярных (ишемический или геморрагический инсульт, транзиторная ишемическая атака) заболеваний, доля смертности от которых в структуре общей смертности превы-



шает 50 %. На величину общего риска развития тех или иных фатальных и нефатальных цереброваскулярных и сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ влияет не только уровень артериального давления (АД), но и ряд других факторов, к числу которых прежде всего относят бессимптомное поражение органов-мишеней (БПОМ), обусловленное АГ. Органами-мишенями называют те органы и системы органов, которые избирательно поражаются при АГ, поскольку именно на них в первую очередь и в большей степени нацелено негативное влияние повышенного АД. Такими органами-мишенями при АГ являются головной мозг (ГМ), а также сердце, почки, сосуды [1].

У пациентов среднего возраста с АГ без имеющихся сердечно-сосудистых и/или цереброваскулярных заболеваний в анамнезе поражение ГМ выявляется в 44 % случаев. Наиболее полное и точное представление о наличии и выраженности ГМ можно получить с помощью нейровизуализации — компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга. Согласно многочисленным клинико-нейровизуализационным сопоставлениям ведущее значение в развитии клинических проявлений, ассоциированных с диффузным поражением мозга, имеет гиперинтенсивность белого вещества (ГИБВ) на T2-ВИ и FLAIR режимах МРТ. ГИБВ — это диффузное двустороннее изменение белого вещества полушарий головного мозга, чаще располагающихся перивентрикулярно или субкортикально.

По заключению многолетнего многоцентрового исследования LADIS, именно нарастание ГИБВ рекомендовано использовать в качестве суррогатного маркера болезни малых сосудов (БМС, используемый термин в зарубежной литературе, в нашей стране — «дисциркуляторная энцефалопатия») в интервенционных исследованиях. Патогенез ГИБВ до сих пор не ясен и считается зависимым от многих факторов и требует дальнейшего изучения [2].

В многочисленных широкомасштабных исследованиях установлено, что АГ является важнейшим фактором риска инсульта. По данным регистра инсульта Научного центра неврологии РАМН, АГ диагностируется у 78,2 % пациентов, перенесших острые нарушения мозгового кровообращения. Одним из аспектов взаимоотношений АГ и инсульта заключается в единстве патогенетических механизмов этих заболеваний, среди которых важнейшими являются дисбаланс нейрогуморальных медиаторов, усиление процессов перекисного окисления липидов наряду с истощением антиоксидантного потенциала, нарушение реологических свойств крови, гиперкоагуляция, эндотелиальная дисфункция и др. [3]. Биохимическим маркером неврологических нарушений является эндотелиальный фактор роста сосудов, с одной стороны, а с другой — неотъемлемой частью нейротрофической системы мозга являются макро- и микроэлементы.

Уровень элементов и их соотношение зависит от степени кровоснабжения, особенностей функциональной активности, наличия патологий. Известно, что потребность в микроэлементах существенно меняется при стрессах, во время усиленного роста. При дефиците или избыточном поступлении микроэлементов может наблюдаться нарушение активности прямо или косвенно зависящих от них ферментов, что может приводить к снижению умственной и физической активности и развитию микроэлементозов [4].

В последнее время все большее внимание отводится роли дефицита или избытка ряда макро- и микроэлементов в развитии АГ, особенно на начальных этапах развития этого заболевания. Но, к сожалению, слишком мало данных, касающихся изучения элементного состава у пациентов с данной патологией. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определила ряд элементов, которые занимают значимое место в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. К ним относят магний, железо, кальций, медь, цинк, медь, калий, натрий и другие макро- и микроэлементы.

Магний — эссенциальный макроэлемент, необходимый для полноценного функционирования нервной ткани, регулятор множества физиологических функций и биохимических процессов в организме, но наиболее важной из них является обеспечение передачи и скорости прохождения нервного импульса от головного мозга к периферическим нервным окончаниям и мышцам, а также антиоксидантные свойства. Проведенные крупные рандомизированные статистические исследования подтвердили значение предшествующей инсульту гипомagneзмии. У пациентов, потребляющих магний менее 255 мг/сут, достоверно чаще диагностировали АГ, кардиоваскулярные болезни, ишемический инсульт и более высокие показатели смертности [5].

Железо является эссенциальным микроэлементом, обеспечивает синтез гемоглобина и транспорт кислорода с помощью гемоглобина эритроцитов из легких в органы и ткани, а также накопление кислорода в миоглобине. Отмечено, что железо влияет на функционирование высшей нервной дея-



тельности и эмоционально-личностной сферы человека, участвует в поддержании иммунного гомеостаза организма, свободное железо посредством каталитического действия приводит к образованию гидроксильных радикалов, вызывающих пероксидативное повреждение клеточных мембран и гибель клеток.

Медь относят к биотикам, недостаточность которых приводит к значительным нарушениям в обмене веществ. Микроэлемент участвует в окислительно-восстановительных процессах в организме благодаря своей способности менять валентность и тем самым быть донатором и акцептором электронов [6], необходим для всасывания и утилизации железа, для антиоксидантной защиты, транспорта электронов, образования меланина, метаболизма катехоламинов. Было выявлено снижение содержания микроэлемента у пациентов с тяжелой степенью артериальной гипертензии.

Важным эссенциальным микроэлементом, участвующим в большом количестве метаболических путей, является цинк, дефицит которого сопровождается развитием патологических состояний. Данный микроэлемент обладает свойствами адаптогена, антиоксиданта, нейропротектора и иммуномодулятора. Другими положительными эффектами цинка являются антистрессорное действие, способность к стабилизации гематоэнцефалического барьера и препятствие индукции апоптоза при развитии нейрональной гибели.

Известно, что макро- и микроэлементный состав крови опосредует регуляцию нейронной проводимости, сосудистого тонуса и эндотелиальной функции, системы гемостаза и кислородтранспортной функции эритроцитов, кроме того, ионы металлов оказывают дозозависимый эффект и на про- и антиоксидантные процессы, протекающие в тканях головного мозга [7].

Нами проведен сравнительный анализ содержания элементов в плазме и эритроцитах у пациентов с АГ без поражения головного мозга, с бессимптомным поражением ГМ, визуализированным при проведении МРТ.

В отличие от цельной крови эритроциты представляют собой относительно изолированную и стабильную биологическую систему, характеризующуюся постоянством элементного состава, что объясняет выбор нами эритроцитов в качестве объектов исследования.

Выявлено достоверное изменение концентраций электролитов в эритроцитах обследованных групп по сравнению с контрольными значениями (АГ без поражения головного мозга) (см. таблицу 1).

**Цель работы** — изучение элементного статуса крови пациентов с асимптомной артериальной гипертензией и поражением ГМ, по данным МРТ.

**Материалы и методы.** В исследование включено 36 пациентов с диагнозом артериальная гипертензия, впервые выявленная, асимптомная в возрасте от 30 до 59 лет. Подбор пациентов осуществляется в кардиологических отделениях УЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи», УЗ «5-я городская клиническая больница», терапевтических отделениях городских поликлиник. Основой диагноза АГ являлось обнаружение повышенного АД при нескольких измерениях с бессимптомным проявлением данного заболевания. Согласно рекомендации по ведению пациентов с АГ Европейского общества кардиологов и Европейского общества по артериальной гипертензии 2018 г., критерием АГ по данным клинического измерения АД остался уровень 140 мм рт. ст. и выше для систолического (САД) и 90 мм рт. ст. и выше для диастолического АД (ДАД). По данным суточного мониторирования АД диагностические отрезные точки составили для среднесуточного АД, соответственно, 130 и 80 мм рт. ст., дневного — 135 и 85 мм рт. ст., ночного — 120 и 70 мм рт. ст.

Использовались клинические, антропометрические, лабораторные и инструментальные методы исследования. Проводилось изучение нейровизуализационных изменений белого вещества головного мозга по данным МРТ в режимах T2-ВИ и FLAER.

Выполнялось биофизическое, биохимическое исследование крови с определением содержания элементов эритроцитах и плазме. Определение элементного статуса крови пациентов с артериальной гипертензией проводили с помощью метода атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой. Определялось содержание магния, железа, меди и цинка. Данное исследование выполнялось на базе ГНУ «Институт биофизики и клеточной инженерии Национальной академии наук Беларуси».

Группы исследования формировались на основании определения изменений головного мозга. Основную группу составили пациенты с изменениями головного мозга по данным МРТ ( $n = 21$ ). Пациенты без изменений головного мозга по данным МРТ вошли в группу сравнения ( $n = 15$ ).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакетов программ Statistica 10.0, Excel. Различия в группах считали значимыми при вероятности безошибочного прогноза 95,5 % ( $p < 0,05$ ).

**Результаты и их обсуждение.** Проведен сравнительный анализ содержания элементов в эритроцитах в группе пациентов с асимптомной АГ с поражением ГМ и группе пациентов с асимптомной АГ без поражения ГМ, визуализированным при проведении МРТ. Результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Содержание макро- и микроэлементов в обследованных эритроцитах, ммоль/л

Элемент	Пациенты с асимптомной АГ без поражения ГМ ( $n = 15$ )	Пациенты с асимптомной АГ с поражением ГМ ( $n = 21$ )
Mg	51,0 (47,8–54,2)	42,1 (39,63–44,63)*
Fe	1058,3 (1003,1–1113,5)	851,4 (816,4–886,6)*
Cu	8,4 (7,88–8,92)	7,9 (7,26–8,54)*
Zn	7,8 (7,3–8,2)	4,2 (3,75–4,65)*

\* Достоверность различий по сравнению с контролем  $p < 0,05$ .

Выявлено достоверное изменение концентраций электролитов в эритроцитах обследованных групп. Так, у пациентов с асимптомной АГ с поражением ГМ зарегистрировано снижение концентрации магния, железа, меди и цинка по сравнению с группой сравнения.

При проведении сравнительного анализа содержания элементов в плазме крови группы с пациентами с асимптомной АГ без поражения ГМ и пациентами с асимптомной АГ и поражением ГМ, визуализированным при проведении МРТ, установлено следующее:

Содержание меди в плазме крови пациентов с асимптомной АГ и поражением ГМ было ниже по сравнению с группой сравнения (рисунок 1).

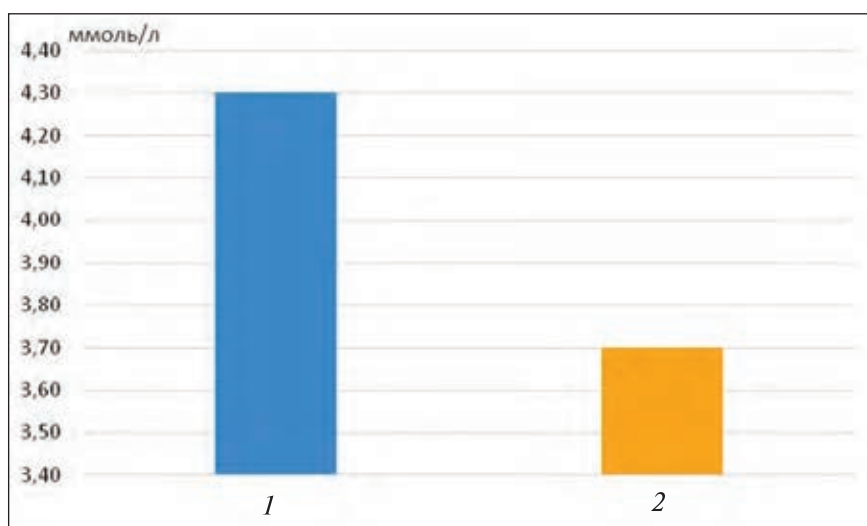
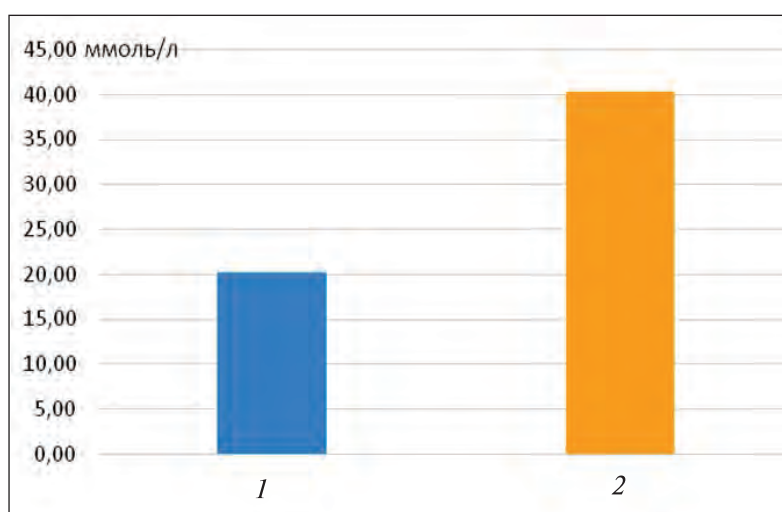


Рисунок 1 — Содержание меди в плазме крови обследованных групп:

1 — пациенты с асимптомной АГ без поражения ГМ; 2 — пациенты с асимптомной АГ и поражением ГМ (Различия по сравнению с контролем достоверны,  $p < 0,005$ .)

Повышение концентрации меди при АГ является компенсаторно-приспособительной реакцией на повышение АД, учитывая участие этого микроэлемента в активации синтеза оксида азота, одного из основных регуляторов сосудистого тонуса. При тяжелой степени АГ с длительным течением заболевания происходит истощение запасов этого микроэлемента в крови.

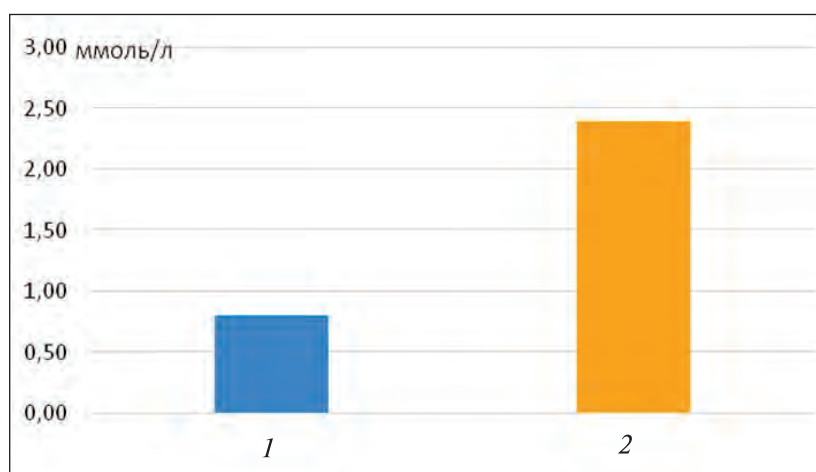
2. Содержание магния в плазме крови пациентов с асимптомной АГ и поражением ГМ было выше по сравнению с группой сравнения (рисунок 2).



**Рисунок 2 — Содержание магния в плазме крови обследованных групп:**

**1 — пациенты с асимптомной АГ без поражения ГМ; 2 — пациенты с асимптомной АГ и поражением ГМ (Различия по сравнению с контролем достоверны —  $p < 0,001$ .)**

3. Содержание железа в плазме крови пациентов с асимптомной АГ и поражением ГМ было выше по сравнению с группой сравнения (рисунок 3).



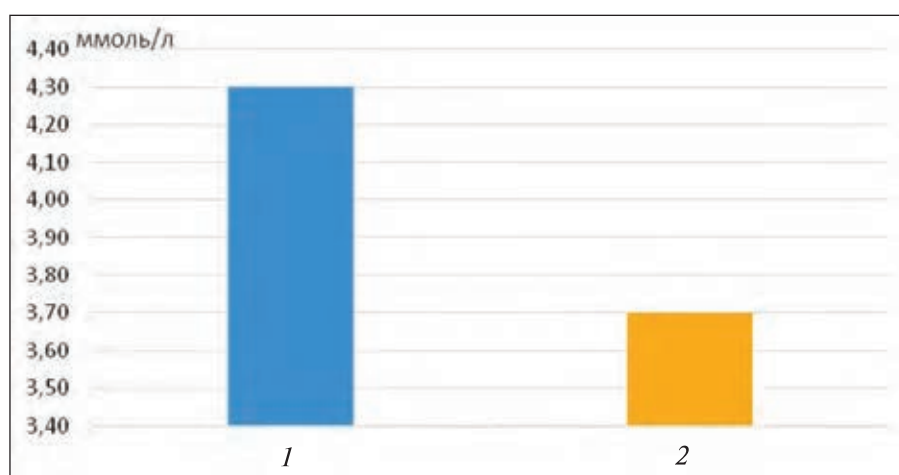
**Рисунок 3 — Содержание железа в плазме крови обследованных групп:**

**1 — пациенты с асимптомной АГ без поражения ГМ; 2 — пациенты с асимптомной АГ и поражением ГМ (Различия по сравнению с контролем достоверны —  $p < 0,01$ .)**

При АГ может наблюдаться как снижение, так и повышение концентрации железа в плазме крови. Повышение данного элемента ведет к ингибированию антиоксидантной системы. Достоверное снижение активности общей антиоксидантной активности плазмы крови указывает на нарушение оптимального баланса между антиоксидантами и прооксидантами, развитие окислительного стресса и прогрессированию гипоксии головного мозга на фоне АГ.

4. Содержание цинка в плазме крови пациентов с асимптомной АГ и поражением ГМ было ниже по сравнению с группой сравнения (рисунок 4).

Дисбаланс гомеостаза цинка ассоциирован с повышенным риском развития сердечно-сосудистых, в том числе АГ, и цереброваскулярных заболеваний. Цинк принимает участие в антиоксидантной защите и стабилизации клеточных мембран, играет важную роль в обеспечении целостности эндотелия. Ионы цинка входят в состав супероксиддисмутазы (СОД). Сниженная активность антиокислительной системы, обуславливающая развитие хронического оксидативного стресса, играет важную роль в патогенезе артериальной гипертензии.



**Рисунок 4 — Содержание цинка в плазме крови обследованных групп:**  
**1 — пациенты с асимптомной АГ без поражения ГМ; 2 — пациенты с асимптомной АГ и поражением ГМ**  
**(Различия по сравнению с контролем достоверны —  $p < 0,01$ .)**

При сопоставлении изменений головного мозга по данным МРТ и изменения элементного состава эритроцитов и плазмы крови было выявлено, что дисбаланс микроэлементов наблюдается чаще при развитии ЛИ мозга, чем при выявлении диффузных изменений головного мозга: 64,3 % ( $n = 10$ ) против 35,8 % ( $n = 5$ ) соответственно. Результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Результаты МРТ головного мозга

Показатель*	Пациенты с асимптомной АГ и поражения ГМ по данным МРТ	
	с дисбалансом микроэлементов ( $n = 14$ )	без дисбаланса микроэлементов ( $n = 7$ )
Лакунарный инфаркт, % ( $n$ )	64,3 (9)	57,1 (4)
Гиперинтенсивность белого вещества, % ( $n$ )	35,8 (5)	42,9 (3)

\* Достоверных различий не установлено.

**Заключение.** В результате проведенного исследования установлено, что в группе пациентов с асимптомной артериальной гипертензией имеет место дисбаланс микроэлементов в эритроцитах и плазме крови. Данные изменения более выражены у пациентов с изменениями головного мозга, выявленные при проведении МРТ.

На сегодняшний день остается актуальным вопрос о связи между нарастающим поражением головного мозга, оцененным по выраженности нейровизуализационных маркеров с доказанной клинической значимостью, в первую очередь ГИБВ и лакунарных инфарктов, при асимптомной артериальной гипертензии и уровнем микроэлементного состава плазмы крови и эритроцитов пациентов.

Асимптомная АГ определяется высоким риском развития церебральных осложнений и определение маркеров поражения головного мозга у пациентов с отсутствием клинических проявлений имеет «окно возможностей» для предотвращения необратимых изменений.

Понимание механизмов поражения головного мозга при АГ позволит разработать и внедрить в клиническую практику новые алгоритмы определения вероятности развития поражения головного мозга при АГ и добиться лучших результатов в профилактике церебральных осложнений.

## Литература

1. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension // European Heart J. — 2018. — Vol. 39. — P. 3021–3104.
2. Добрынина, Л. А. МРТ изменения головного мозга при впервые диагностированной артериальной гипертензии / Л. А. Добрынина, Е. В. Гнедовская, А. Н. Сергеева // Анналы неврологии. — 2016. — № 3. — С. 25–32.

3. Гераскина, Л. А. Артериальная гипертензия и инсульт: кардионеврологические аспекты вторичной профилактики / Л. А. Гераскина // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. — 2014. — № 2. — С. 56–61.
4. Радыш, И. В. Введение в медицинскую элементарологию: учеб. пособие / И. В. Радыш, А. В. Скальный. — М.: Российский ун-т дружбы народов. — 2015. — 198 с.
5. Новикова, Л. Б. Роль микроэлементов при ишемическом инсульте / Л. Б. Новикова, О. А. Громова, Д. Б. Кураמיшина // Медицинский вестник Башкортостана. — 2010. — № 4. — С. 156–160.
6. Филатов, Л. Б. Дефицит меди как гематологическая проблема / Л. Б. Филатова // Клиническая онкогематология. — 2014. — № 1. — С. 56–61.
7. Методы исследования элементного состава организма: теоретические и практические аспекты / А. В. Скальный [и др.] // Микроэлементы в медицине. — 2012. — Т. 13, № 3. — С. 14–18.

## Analysis of blood elemental status in patients with asymptomatic arterial hypertension with brain damage

*Naida E. N.<sup>1,4</sup>, Grigorenko E. A.<sup>1,2</sup>, Slobozhanina E. I.<sup>3</sup>, Mitkovskaya N. P.<sup>1,2</sup>*

*<sup>1</sup>Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus;*

*<sup>2</sup>Republican Scientific and Practical Center «Cardiology», Minsk, Republic of Belarus;*

*<sup>3</sup>State scientific Institution «Institute of Biophysics and Cell Engineering of the National Academy of Sciences of Belarus», Minsk, Republic of Belarus;*

*<sup>4</sup>Health Care Institution «5<sup>th</sup> Minsk City Hospital», Minsk, Republic of Belarus*

Arterial hypertension (AH) in the XXI century retains a leading place in the group of the main causes of cardiovascular mortality and is one of the leading medical and social problems worldwide, as it largely determines the high mortality of people of working age, and disability from cardiovascular and cerebrovascular diseases. In general, the prevalence of hypertension in Europe is in the range of 30–45 % of the general population, with a sharp increase as we age. AG is called the «silent killer». Most patients do not even know about the problem, because hypertension often does not give alarm signals and is asymptomatic. Despite the fact that there is an active study of hypertension all over the world, the causes of essential arterial hypertension have not yet been established and it is currently considered that this disease is multifactorial. The theory of the pathogenesis of hypertension, which is based on the idea of a genetically determined pathology, has received quite wide recognition

**Keywords:** asymptomatic hypertension, white matter hyperintensivity, lacunar infarcts, macro-and microelements.