

УДК 616.831-005

DOI: 10.22141/2224-0713.4.98.2018.139426

Алыпova Е.Е.<sup>1</sup>, Васильева-Линецкая Л.Я.<sup>2</sup><sup>1</sup>Запорожская медицинская академия последипломного образования, г. Запорожье, Украина<sup>2</sup>Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков, Украина

## Состояние эндотелиальной функции у больных пожилого возраста с дисциркуляторной энцефалопатией и изолированной систолической и систоло-диастолической артериальной гипертензией

**Резюме. Актуальность.** Исследования функции эндотелия у пожилых больных с дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ) и артериальной гипертензией (АГ) немногочисленны и свидетельствуют о ее нарушениях. Отсутствие однозначных данных об эндотелиальной дисфункции (ЭД) у пожилых больных ДЭ с изолированной систолической артериальной гипертензией (ИСАГ) и систоло-диастолической артериальной гипертензией (СДАГ) определило характер исследований. **Цель** — изучить ЭД у больных пожилого возраста с ДЭ 2-й стадии с АГ 2-й стадии (ИСАГ или СДАГ). **Материалы и методы.** Исследованы 104 больных (45 мужчин и 59 женщин; средний возраст  $67,3 \pm 4,4$  года) с ДЭ, из которых у 32 пациентов не было повышенного артериального давления (1-я группа), у 35 имела место СДАГ (2-я группа), у 31 — ИСАГ (3-я группа). Группы формировались рандомизированно, были однородными по возрасту, полу и давности заболевания ( $p > 0,05$ ). 86,7 % больных на фоне медикаментозной терапии имели стабильную умеренную АГ. По уровню систолического артериального давления больные 2-й и 3-й группы не отличались ( $p > 0,05$ ). Пульсовое артериальное давление в 3-й группе было достоверно выше, чем во 2-й (на 17 %;  $p < 0,05$ ), у пациентов 3-й группы чаще наблюдался кризовый характер течения АГ (на 14 %;  $p < 0,05$ ). Только 16 (15,4 %) больных регулярно принимали статины и имели нормальные показатели липидограммы, у всех остальных индекс атерогенности был существенно повышен ( $p < 0,05$ ), не различаясь у разных групп пациентов ( $p > 0,05$ ). Сосудодвигательную функцию эндотелия определяли на плечевой артерии ультразвуковым методом по D. Celermajer, оценивали эндотелийзависимую (ЭЗВД) и эндотелийнезависимую вазодилатацию (ЭНВД). Содержание эндотелина-1 (ЭТ-1) исследовали методом иммуноферментного анализа. Уровень оксида азота оценивали спектрофотометрическим методом по суммарной концентрации стабильных метаболитов ( $NO_x$ ), нитритов ( $NO_2$ ) и нитратов ( $NO_3$ ). **Результаты.** Во всех группах больных ЭЗВД и ЭНВД были ниже нормы, величина обоих показателей у больных 2-й группы была достоверно ниже, чем в 1-й ( $p < 0,05$ ), в 3-й — ниже, чем во 2-й ( $p < 0,05$ ). Концентрация ЭТ-1 в 1-й группе составляла  $0,92 \pm 0,04$  фмоль/мл и находилась на верхних границах допустимого уровня, тогда как у пациентов 2-й и 3-й группы имело место существенное повышение ЭТ-1 выше показателя 1-й группы на 14,3 % ( $p < 0,05$ ) и 39,8 % ( $p < 0,001$ ) соответственно, при этом концентрация ЭТ-1 у больных 3-й группы была достоверно выше, чем во 2-й ( $p < 0,05$ ). Уровень стабильных конечных метаболитов оксида азота во всех группах больных был ниже нормы, причем все показатели ( $NO_2$ ,  $NO_3$ ,  $NO_x$ ) у пациентов 2-й группы были достоверно

ниже, чем в 1-й ( $p < 0,05$ ), и достоверно выше, чем в 3-й ( $p < 0,05$ ). Корреляционный анализ выявил тесную обратную связь между концентрацией ЭТ-1 и  $NO_2$ ,  $NO_3$ ,  $NO_x$  как у больных ИСАГ, так и СДАГ, тогда как у нормотензивных пациентов отмечена корреляционная зависимость слабой силы. **Выводы.** У пациентов пожилого возраста с ДЭ и АГ имеет место более напряженное функционирование вазодилатирующей системы по сравнению с нормотензивными больными, которое связано с нарушением эндотелиальной функции. ЭД у больных с ДЭ и ИСАГ более значительна, чем у пациентов с ДЭ и СДАГ, что следует учитывать при разработке стратегии лечения.

**Ключевые слова:** функция эндотелия; эндотелиальная дисфункция; дисциркуляторная энцефалопатия; изолированная систолическая артериальная гипертензия; систоло-диастолическая артериальная гипертензия

## Введение

Дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ) является самым частым среди всех цереброваскулярных заболеваний у пожилых больных с артериальной гипертензией (АГ) и относится к числу общепризнанных факторов риска развития острого инсульта или постепенного прогрессирования неврологических и психических расстройств, социальной дезадаптации и инвалидизации человека [1, 2]. В многоцентровых проспективных исследованиях обоснована гетерогенность клинико-патогенетических вариантов АГ у пожилых больных и отмечена несомненная превалирующая роль изолированной систолической АГ (ИСАГ) по сравнению с систоло-диастолической АГ (СДАГ) в развитии патологического гипертонического и инволютивного ремоделирования сердечно-сосудистой и цереброваскулярной системы [3–6]. Установлено также, что у больных пожилого возраста ИСАГ в большей степени, чем СДАГ, играет роль прогностического фактора цереброваскулярного риска. Наиболее значимыми с медицинской и социально-экономической позиции вариантами реализации этого риска являются острый инсульт и хроническая ишемия головного мозга [7, 8].

В начале XXI века сформулирована концепция, рассматривающая эндотелиальную дисфункцию (ЭД) в качестве ключевого звена в развитии атеросклероза и АГ как в общей популяции, так и особенно у пожилых больных [9–12]. Сегодня ЭД трактуется как патологическое состояние дисбаланса между двумя типами веществ, синтезируемых эндотелиальными клетками. Одни из них обладают сосудорасширяющими, антимитогенными и антитромботическими свойствами, другие, наоборот, оказывают сосудосуживающее, протромботическое и пролиферативное влияние [13, 14]. Это означает, что от состояния функции эндотелия зависит тонус сосудов (общее сосудистое сопротивление, артериальное давление), атромбогенность сосудистой стенки, активность тромбоцитов и свертывающей системы крови, интенсивность маркеров и медиаторов воспаления, баланс оксидантов и антиоксидантов, а также структурная сохранность слоев сосудистой стенки и атерогенез в целом [15–18].

Определяющая роль сосудистого эндотелия в патофизиологических механизмах формирования и прогрессирования гетерогенных вариантов АГ у больных пожилого возраста установлена L. Lind [19] в проспективном исследовании PIVUS. Его результаты свиде-

тельствуют о существенных нарушениях эндотелий-зависимых реакций в виде значительного снижения вазодилатирующего ответа у больных СДАГ на уровне резистивных сосудов, к которым относятся концевые артерии, артериолы, капилляры и венулы, у пациентов с ИСАГ — на уровне крупных артериальных сосудов.

Исследования функции эндотелия у больных с хронической ишемией мозга, обусловленной как атеросклерозом, так и ГБ, немногочисленны и свидетельствуют о ее разноплановых нарушениях, способствующих развитию ЭД, что необходимо учитывать при выработке стратегии лечения [20, 21]. Отсутствие однозначных данных о состоянии функции эндотелия у пожилых больных ДЭ с разными патогенетическими вариантами АГ определило характер наших исследований.

**Цель** — изучить состояние эндотелиальной функции у больных пожилого возраста с ДЭ в зависимости от клинико-патогенетического варианта АГ.

## Материалы и методы

В проспективное исследование были включены 104 больных (45 мужчин и 59 женщин) в возрасте от 60 до 73 лет (средний возраст  $67,3 \pm 4,4$  года) с ДЭ, из которых у 32 пациентов не было повышенного артериального давления (1-я группа), у 35 имела место СДАГ (2-я группа), у 31 — ИСАГ (3-я группа).

Критерии включения в исследование: ДЭ 2-й степени (по общепринятым критериям с РКТ- или МРТ-подтверждением [22]); верифицированный диагноз первичной эссенциальной АГ (гипертоническая болезнь II стадии, 1-й и 2-й степени повышения АД), пожилой возраст пациентов (60–75 лет по критериям ВОЗ, 2012); добровольное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: острые нарушения мозгового кровообращения и инфаркт миокарда в анамнезе; ишемическая болезнь сердца; сахарный диабет; тяжелая соматическая патология.

Группы формировались рандомизированно и были однородными по возрасту, полу и давности заболевания. Так, возраст больных 1-й группы составлял  $68,2 \pm 5,5$  года, 2-й —  $67,6 \pm 5,7$  года, 3-й —  $66,67 \pm 5,9$  года ( $p > 0,05$ ). Число женщин во всех группах было несколько больше, чем мужчин, и колебалось от 55 % в 3-й до 57 % в 1-й группе. Средняя продолжительность ДЭ насчитывала от 5 до 8 лет и составляла в 1-й группе

6,5 ± 1,1 года, во 2-й — 6,2 ± 0,8 года, в 3-й — 7,1 ± 0,7 года ( $p > 0,05$ ). Средняя длительность АГ насчитывала во 2-й группе 8,5 ± 1,8 года, в 3-й — 6,2 ± 0,9 года ( $p > 0,05$ ).

Подавляющее большинство больных — 84 (81,7 %) — на фоне стандартной медикаментозной терапии имели стабильную умеренную АГ. По уровню систолического артериального давления группы больных ДЭ с СДАГ и ИСАГ существенно не различались. В то же время величина пульсового артериального давления больных ИСАГ была достоверно выше, чем в группе СДАГ (на 17 %;  $p < 0,05$ ), так же как существенно чаще у пациентов с ИСАГ наблюдался кризовый характер течения АГ (на 14 %;  $p < 0,05$ ).

Следует отметить высокую частоту коморбидной патологии у пациентов даже после исключения приведенных выше заболеваний. Так, индекс массы тела (ИМТ) соответствовал уровню нормы лишь у 21 (20,2 %) пациента, у 55 (52,9 %) находился в интервале от 25 до 29, у 28 (26,9 %) составлял 30–34, при этом распределение больных по ИМТ во всех группах было практически одинаковым. Остеоартроз был самым частым заболеванием суставов и наблюдался у 25 (78,1 %) пациентов 1-й группы и несколько чаще у больных 2-й и 3-й группы — у 32 (91,4 %) и 26 (83,9 %) соответственно. В то же время варикозное расширение вен нижних конечностей несколько чаще диагностировано у больных 1-й группы, чем 2-й и 3-й — 7 (21,9 %), 3 (8,6 %) и 5 (16,1 %) соответственно.

Только 16 (15,4 %) больных регулярно принимали статины и имели нормальные показатели липидограммы, среди них было 5 пациентов 1-й группы, 7 — 2-й и 4 — 3-й. У всех остальных имели место существенные нарушения липидного профиля, при исследовании которого мы оценивали уровень общего холестерина, триглицеридов, липидов высокой, низкой и очень низкой плотности. В результате индекс атерогенности был существенно повышен относительно репрезентативных показателей ( $p < 0,05$ ) во всех группах больных и составлял в 1-й группе 4,72 ± 0,81, во 2-й — 4,96 ± 0,85, в 3-й — 5,11 ± 0,96, не различаясь существенно у разных групп пациентов ( $p > 0,05$ ).

Изучение функции эндотелия проводили с использованием комплекса рекомендуемых сегодня информативных методов для оценки вазомоторных и метаболических показателей ЭД [23]. Сосудодвигательную функцию эндотелия определяли на плечевой артерии ультразвуковым методом D. Celermajer et al. [24]. В условиях реактивной гиперемии плечевой артерии оценивали эндотелийзависимую вазодилатацию (ЭЗВД), которая в норме превышает 10 % диаметра сосуда, и эндотелийнезависимую вазодилатацию (ЭНВД) при сублингвальном приеме нитроглицерина, величина которой в норме больше 17 % [25].

В качестве метаболических маркеров ЭД изучали содержание эндотелина-1 (ЭТ-1), для оценки уровня оксида азота определяли концентрацию его стабильных метаболитов. Количество эндотелина-1 исследовали методом иммуноферментного анализа (ана-

лизатор «Tecan Sunrise», Австрия) с помощью набора «Biomedica» «Endotelin (1-21)» (Австрия). При анализе результатов учитывали, что в норме концентрация ЭТ-1 не превышает 1,0 фмоль/мл. Уровень оксида азота оценивали по суммарному содержанию стабильных метаболитов ( $\text{NO}_x$ ), нитритов ( $\text{NO}_2$ ) и нитратов ( $\text{NO}_3$ ) методом, основанным на восстановлении нитратов до нитритов с определением последних по реакции с реактивом Грисса (спектрофотометр СФ-46). При анализе ориентировались на данные И.А. Комаревцевой и соавт. [26], согласно которым содержание нитритов в плазме крови в норме составляет 14,19 ± 1,80 ммоль/л, нитратов — 24,06 ± 2,46 ммоль/л.

Статистический анализ результатов исследования проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica® 6.0 for Windows (StatSoft Inc., США). Количественные значения показателей нормального распределения представляли в виде ( $M \pm m$ ), где  $M$  — средняя величина,  $m$  — среднеарифметическая ошибка средней. Сравнение групп по количественным признакам в случае параметрического распределения данных проводили с помощью  $t$ -критерия Стьюдента. При непараметрическом распределении показателей использовали непараметрический критерий Манна — Уитни. Степень взаимосвязи между признаками определяли по коэффициенту корреляции Пирсона ( $r$ ). Различия считали статистически достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты

При изучении вазомоторной функции эндотелия с использованием неинвазивного метода ультразвукового исследования плечевой артерии установлено, что во всех исследуемых группах больных ЭЗВД и ЭНВД были ниже нормы, при этом во 2-й группе величина ЭЗВД была ниже, чем в 1-й, на 8,6 % ( $p < 0,05$ ), в 3-й — на 18,9 % ( $p < 0,05$ ). Одновременно показатель ЭЗВД 3-й группы был на 11,3 % ниже аналогичного показателя 2-й группы ( $p < 0,05$ ). В свою очередь, величина ЭНВД была еще ниже нормального уровня во всех трех группах; во 2-й группе была ниже, чем в 1-й, на 13,3 % ( $p < 0,05$ ), в 3-й — на 29,7 % ( $p < 0,05$ ). Различие ЭНВД между 2-й и 3-й группами составляло 17,8 %.

Анализ абсолютных величин ЭЗВД и ЭНВД продемонстрировал, что показатели ЭЗВД у больных 2-й группы были достоверно ниже, чем в 1-й ( $p < 0,05$ ), в 3-й — ниже, чем во 2-й ( $p < 0,05$ ). Показатели ЭНВД также были ниже нормы во всех трех группах и достоверно ( $p < 0,05$ ) различались между собой у нормо- и гипертензивных больных. При этом уровень ЭНВД у больных 3-й группы был существенно ниже по сравнению со 2-й ( $p < 0,05$ ) (табл. 1).

Анализ биохимических маркеров эндотелиальной функции показал, что у больных 1-й группы концентрация ЭТ-1 составляла 0,92 ± 0,04 фмоль/мл и находилась на верхних границах допустимого уровня, тогда как у пациентов 2-й и 3-й группы имело место существенное повышение ЭТ-1 выше показателя 1-й группы — на 14,3 % ( $p < 0,05$ ) и 39,8 % ( $p < 0,001$ ) соответственно, при

этом концентрация ЭТ-1 у больных 3-й группы была достоверно выше, чем во 2-й ( $p < 0,05$ ).

Уровень стабильных конечных метаболитов оксида азота во всех группах больных был ниже нормы, причем все показатели ( $\text{NO}_2$ ,  $\text{NO}_3$ ,  $\text{NO}_x$ ) у пациентов 2-й группы были достоверно ниже, чем в 1-й ( $p < 0,05$ ), и достоверно выше, чем 3-й ( $p < 0,05$ ) (табл. 2). При этом содержание вазорелаксирующих субстанций эндотелия  $\text{NO}_2$ ,  $\text{NO}_3$ ,  $\text{NO}_x$  в 3-й группе было существенно ниже аналогичных показателей 1-й и 2-й групп: соответственно на 55,2 ( $p < 0,001$ ) и 34,3 % ( $p < 0,01$ ); 89,4 ( $p < 0,001$ ) и 73,2 % ( $p < 0,001$ ); 91,9 ( $p < 0,001$ ) и 56,9 % ( $p < 0,01$ ).

Проведенный корреляционный анализ позволил установить тесную обратную связь между метаболическими сосудосуживающими и вазодилатирующими составляющими эндотелиальной функции, а именно между концентрацией ЭТ-1 и  $\text{NO}_2$ ,  $\text{NO}_3$ ,  $\text{NO}_x$  у больных 2-й и 3-й группы. Так, корреляционная зависимость между изучаемыми показателями у больных 2-й группы составила:  $r = -0,46$  ( $p < 0,01$ ),  $r = -0,52$  ( $p < 0,01$ ),  $r = -0,36$  ( $p < 0,03$ ) соответственно, у пациентов 3-й группы:  $r = -0,34$  ( $p < 0,02$ ),  $r = -0,51$  ( $p < 0,01$ ),  $r = -0,36$  ( $p < 0,03$ ) соответственно. В то же время у нормотензивных больных между показателями концентрации ЭТ-1 и  $\text{NO}_2$ ,  $\text{NO}_3$ ,  $\text{NO}_x$  имела место корреляционная зависимость слабой силы:  $r = -0,22$  ( $p < 0,07$ ),  $r = -0,21$  ( $p < 0,07$ ) и  $r = -0,19$  ( $p < 0,08$ ) соответственно.

## Обсуждение

К настоящему времени получены убедительные доказательства положения о том, что ЭД является фундаментальным фактором риска формирования и прогрессирования атеросклероза и АГ и одновременно триггерным и интегральным механизмом реализации их микро- и макрососудистых осложнений [27, 28]. Существенную роль в изменениях сосудодвигательной функции эндотелия играет гемодинамический фактор.

Он проявляется в повреждающем локальном воздействии потока крови на стенку сосуда, и прежде всего его внутренней эндотелиальной выстилки, в местах физиологических либо патологических изгибов сосудов и деления их на ветви. Особенно существенно влияние гемодинамического фактора выражено при повышенном артериальном давлении [29, 30].

Стратификация суммарного риска сердечно-сосудистых осложнений по современным оценочным шкалам (Фремингемская, PROCAM, SCORE) продемонстрировала преобладание у пожилых больных ИСАГ очень высокого (62,0 % случаев), а у пациентов с СДАГ — высокого (56,0 % случаев) кардиоваскулярного риска. Последний связан с негативным влиянием возрастного фактора и повышенного артериального давления, что убедительно аргументировано в доказательных многоцентровых исследованиях [31–33]. Столь же весомые аргументы имеются в пользу превалирующей роли ИСАГ по сравнению с СДАГ в развитии цереброваскулярных заболеваний у пожилых больных, наиболее частым из которых является хроническая ишемия головного мозга [7, 8, 34].

В качестве одних из самых важных регуляторов, обеспечивающих нормальное функционирование цереброваскулярной системы и в то же время непосредственно влияющих на развитие и прогрессирование многих ее тяжелых заболеваний и их осложнений, в последние годы рассматриваются эндотелины, синтезируемые клетками эндотелия. Установлено, что ЭТ-1 является самой распространенной из трех известных сегодня изоформ эндотелинов и обладает чрезвычайно выраженным вазоконстрикторным влиянием, которое в 10 раз превышает эффект ангиотензина II и в 100 раз — норадреналина. В норме ЭТ-1 либо не определяется в плазме крови человека, либо его концентрация не превышает 0,1–1 фмоль/мл. Именно уровень ЭТ-1 определяет, какой его эффект — расслабление или сужение сосуда — будет реализован. При невысоких концентрациях ЭТ-1 аутокринно-паракринным спосо-

**Таблица 1. Показатели вазомоторной эндотелиальной функции плечевой артерии у больных ( $M \pm m$ )**

Показатель	1-я группа n = 20	2-я группа n = 20	3-я группа n = 20
ЭЗВД, %	9,21 ± 0,23	8,32 ± 0,31*	7,39 ± 0,28**
ЭНВД, %	15,95 ± 0,82	13,13 ± 1,04*	10,08 ± 0,91**

Примечания: \* —  $p < 0,05$  в сравнении с 1-й группой; \*\* —  $p < 0,05$  в сравнении со 2-й группой.

**Таблица 2. Биохимические показатели эндотелиальной функции у больных ( $M \pm m$ )**

Показатель	1-я группа n = 15	2-я группа n = 15	3-я группа n = 15
Эндотелин-1, фмоль/мл	0,92 ± 0,04	1,12 ± 0,05*	1,34 ± 0,06**
$\text{NO}_2$ , ммоль/л	11,50 ± 0,76	7,85 ± 0,72*	5,15 ± 0,73**
$\text{NO}_3$ , ммоль/л	14,70 ± 1,25	7,80 ± 0,32*	4,10 ± 0,52**
$\text{NO}_x$ , ммоль/л	25,91 ± 1,07	16,63 ± 1,08*	9,85 ± 1,05**

Примечания: \* —  $p < 0,05$  в сравнении с 1-й группой; \*\* —  $p < 0,05$  в сравнении со 2-й группой.

бом действует на эндотелиальные клетки, высвобождая факторы релаксации, тогда как повышение содержания ЭТ-1 паракринным способом активирует рецепторы на гладкомышечных клетках сосудов, что вызывает их спазм [35, 36].

При анализе концентрации ЭТ-1 у больных ДЭ нами установлено, что у нормотензивных пациентов она достигала верхних границ нормы, тогда как у больных с АГ имело место существенное повышение уровня этого сверхмощного вазоконстрикторного пептида. Следует отметить, что у больных ДЭ с ИСАГ концентрация ЭТ-1 была достоверно выше ( $p < 0,05$ ), чем у пациентов с СДАГ, что может расцениваться как свидетельство более выраженной ЭД у данной категории наблюдаемых. Результаты исследований Ю.Я. Кузнецовой [37], А.И. Федина и соавт. [38] также свидетельствуют об ассоциации роста содержания ЭТ-1 с возрастом и уровнем артериального давления, что определяет, по мнению авторов, необходимость коррекции ЭД у больных хронической ишемией мозга.

Анализ результатов исследований вазомоторной функции эндотелия, проведенный у пожилых больных с ДЭ методом эхолокации плечевой артерии, показал, что величина показателей как ЭЗВД, так и ЭНВД у больных всех трех групп была ниже нормы. В то же время у обследованных больных обеих групп с ДЭ и АГ имело место достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение параметров ЭЗВД и ЭНВД по сравнению с показателями нормотензивных пациентов. Степень их уменьшения была выше у пациентов с ИСАГ по сравнению с группой обследованных с СДАГ ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует о более существенных нарушениях вазомоторной функции эндотелия при более высоком уровне пульсового давления.

Исследования функции эндотелия у больных с начальными клиническими проявлениями хронической цереброваскулярной патологии при артериальной гипертензии, проведенные Ю.Я. Варакиным и соавт. [39], позволили установить наличие ЭД в виде снижения вазомоторной реактивности эндотелия у 61,4 % обследованных. Полученные данные коррелируют с результатами изучения вазомоторной функции эндотелия у больных ДЭ, представленными С.М. Кузнецовой и соавт. [40], и свидетельствуют о необходимости учета нарушений эндотелиальной функции в процессе лечения.

С конца прошлого века самым известным метаболическим маркером ЭД считается оксид азота (NO). Этим термином обозначается восстановленная форма монооксида азота с периодом полураспада от 2 до 30 с. Оксид азота присутствует в эндотелиальных клетках всех сосудов независимо от их размера и функции. NO является локальным тканевым гормоном, поддерживающим активную вазодилатацию, и одним из основных факторов, регулирующих кровоток, артериальное давление и агрегацию тромбоцитов, а также выполняет роль универсального нейротрансмиттера в развитии различных патологических состояний [41, 42].

Стабильными конечными метаболитами NO, обладающими сосудорасширяющим эффектом, являются

нитриты ( $\text{NO}_2$ ) и нитраты ( $\text{NO}_3$ ), а также их суммарный показатель, обозначаемый как  $\text{NO}_x$ . Наши исследования показали, что содержание стабильных конечных метаболитов оксида азота во всех группах больных было ниже нормы, при этом все показатели ( $\text{NO}_2$ ,  $\text{NO}_3$ ,  $\text{NO}_x$ ) у пожилых пациентов с ДЭ и СДАГ были достоверно ниже, чем в группе нормотензивных больных ( $p < 0,05$ ), и достоверно выше, чем у пациентов с ИСАГ ( $p < 0,05$ ). Полученные данные можно рассматривать не только как инволютивное истощение стресс-лимитирующей и адаптационной функции оксида азота у больных пожилого возраста, но и как наличие взаимосвязи между АГ и NO-образующей функцией сосудистого эндотелия [43, 44]. При изучении роли комплекса основных проатерогенных и атеропротективных факторов, участвующих в формировании атеросклеротической бляшки у пожилых больных с асимптомной доклинической стадией атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий и АГ, установлено, что NO относится к числу важнейших атеропротективных биомаркеров у данной категории пациентов. Значительное снижение NO, происходящее одновременно с повышением проатерогенных биомаркеров, с большой долей вероятности позволяет прогнозировать прогрессирование атеросклеротического процесса с возможной его реализацией в виде острых сосудисто-мозговых катастроф [45].

Результаты корреляционного анализа свидетельствуют о тесной обратной связи между концентрацией ЭТ-1 и содержанием метаболитов оксида азота ( $\text{NO}_2$ ,  $\text{NO}_3$ ,  $\text{NO}_x$ ) как у больных с ДЭ и ИСАГ, так и с ДЭ и СДАГ, тогда как у нормотензивных пациентов отмечена корреляционная зависимость слабой силы. Полученные данные дают основание полагать, что у пациентов пожилого возраста с ДЭ и АГ имеет место более напряженное функционирование эндогенной вазодилатирующей системы по сравнению с нормотензивными больными, напрямую связанное с нарушением эндотелиальной функции. Кроме того, результаты исследований свидетельствуют о более выраженных нарушениях ЭД у больных с хронической ишемией мозга с ИСАГ по сравнению с пациентами с СДАГ. Эти данные подтверждают современные представления о необходимости коррекции ЭД, персонализированное и дифференцированное назначение которой определяет ее важную роль в создании стратегии лечения и реабилитации больных пожилого возраста с ДЭ и АГ.

Считаем необходимым отметить некоторые ограничения настоящей работы, которые обусловлены прежде всего возрастом больных и связанной с ним значительной коморбидной патологией, неоднородной в изучаемых группах. Кроме того, небольшой объем выборки исследуемых также мог сказаться на результатах статистической обработки данных. Тем не менее мы полагаем, что дальнейшее изучение эндотелиальной функции у пожилых больных с ДЭ при различных вариантах и стадиях АГ, так же как проведение валидации в более значительных группах пациентов, вполне обоснованно и целесообразно.

## Выводы

1. У больных пожилого возраста с ДЭ и АГ имеют место значительно более выраженные, чем у нормотензивных больных, вазомоторные и метаболические нарушения эндотелиальной функции. При этом уровень ЭД у больных ДЭ с ИСАГ значительно выше, чем у пациентов с ДЭ и СДАГ.

2. Дальнейшее изучение особенностей эндотелиальной функции при разных стадиях ДЭ и ее различных клинико-патогенетических вариантах позволит совершенствовать и индивидуализировать профилактику и стратегию лечения больных с хронической ишемией мозга.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов при подготовке данной статьи.

**Вклад авторов в подготовку статьи:** Альпова Е.Е. — концепция исследования, сбор и обработка материала; Васильева-Линецкая Л.Я. — обзор литературы, анализ результатов исследования, написание текста.

## Список литературы

1. Воскресенская О.Н., Захарова Н.Б., Иванов М.В. Механизмы формирования хронической ишемии головного мозга при артериальной гипертензии // *Лечение нервных и психических заболеваний*. — 2017. — № 2. — С. 68-71. doi: 10.17116/jevno20171172168-71

2. Кадыков А.С., Манвелов Л.С., Шахпаронова Н.В. Хронические сосудистые заболевания головного мозга (дисциркуляторная энцефалопатия). — 4-е издание, переработанное и дополненное. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. — 288 с.

3. Ена Л.М. Артериальная гипертензия в старости // Л.М. Ена, Н.Г. Ахаладзе // *Артериальная гипертензия*. — 2013. — Т. 29, № 3. — С. 24-28.

4. Hypertension in the elderly // N. Lionakis, D. Mendrinou, E. Sanidas [et al.] // *World J. Cardiol.* — 2012. — Vol. 4, № 5. — P. 135-147.

5. Клинико-функциональные особенности больных изолированной систолической артериальной гипертензией // Е.С. Мазур, В.В. Мазур, Д.Ю. Платонов, Д.В. Килейников, Т.Ю. Тимешова // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. — 2012. — Т. 8, № 1. — С. 51-56.

6. Is Isolated Systolic Hypertension Worse than Combined Systolic/Diastolic Hypertension? // M. Yonggang, A. Yabluchanskiy, A. Lindsey, R. Chilton // *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. — 2012. — Vol. 14, № 1. — P. 808-809. doi: 10.1111/jch.12011

7. Cardiovascular care for older adults: hypertension and stroke in the older adult // A. Miller, M. Navar, G.S.S. Roubin Oparil // *J. Geriatr. Cardiol.* — 2016. — Vol. 1, № 11. — P. 373-379.

8. Mancía G. Short- and long-term blood pressure variability: present and future // G. Mancía // *Hypertension*. — 2012. — Vol. 60. — P. 512-517.

9. Busse R. Vascular endothelium and blood flow // R. Busse, I. Fleming // *Handb. Exp. Pharmacol.* — 2006. — Vol. 176, № 2. — P. 43-48.

10. Власова С.П., Ильченко М.Ю., Казакова Е.Б. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия // Под ред. П.А. Лебедева. — Самара: Офорт, 2010. — 192 с.

11. Endothelial dysfunction and the risk of hypertension: the multi-ethnic study of atherosclerosis // Shimbo D., Muntner P., Mann D., Viera A.J., Homma S., Polak J.F., Barr R.G., Herrington D., Shea S. // *Hypertension*. — 2010. — Vol. 55, № 5. — P. 1210-1216.

12. Соболева Г.Н. Дисфункция артериального эндотелия и ее значение для оценки прогноза у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями // Г.Н. Соболева, В.К. Федулов, Ю.А. Карпов // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. — 2010. — Т. 9, № 2. — С. 69-73.

13. Flammer A.J., Lüscher T.F. Human endothelial dysfunction: EDRFs // *Pflugers Arch.* — 2010. — Vol. 459, № 6. — P. 1005-13.

14. Virdis A., Ghiadoni L., Taddei S. Human endothelial dysfunction: EDCFs // *Pflugers Arch.* — 2010. — Vol. 459. — P. 1015-23.

15. Артериальная жесткость и сосудистое старение // Л.Н. Ена, В.О. Артеменко, П.П. Чаяло, В.Н. Грушовская // *Практична ангіологія*. — 2010. — № 2. — С. 50-58.

16. Головченко Ю.И., Трещинская М.А. Обзор современных представлений об эндотелиальной дисфункции // *Consil. Med. Ukraina*. — 2008. — № 11. — С. 38-40.

17. Duprez D.A. Arterial stiffness and endothelial function: key players in vascular health // D.A. Duprez // *Hypertension*. — 2010. — Vol. 55, № 3. — P. 612-613.

18. Thorin E. Vascular endothelial ageing, heartbeat after heartbeat // E. Thorin, N. Thorin-Trescases // *Cardiovasc. Res.* — 2009. — Vol. 84. — P. 24-32.

19. Lind L. Systolic and diastolic hypertension impair endothelial vasodilatory function in different types of vessels in the elderly: the Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors (PIVUS) study // *J. Hypertens.* — 2006. — Vol. 24, № 7. — P. 1319-1327.

20. Мищенко Т.С., Здесенко И.В., Мищенко В.Н. Новые возможности в лечении больных с дисциркуляторной энцефалопатией // *Международный неврологический журнал*. — 2015. — Т. 75, № 5. — С. 55-64.

21. Глушова Т. Влияние на эндотелиальную дисфункцию — новая стратегия превентивной кардионеврологии // *Артериальная гипертензия*. — 2016. — 4 (48). — С. 37-43.

22. Одинак М.М. Хроническая ишемия мозга: критерии постановки диагноза // *Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. Прил. Инсульт // Мат-лы II Российского между. конгресса «Цереброваскулярная патология и инсульт»*. — 2007. — С. 69-71.

23. Современные методы оценки эндотелиальной дисфункции и возможности их применения в практической медицине // Шабров А.В., Апресян А.Г., Добкес А.Л., Ермолов С.Ю., Ермолова Т.В., Манасян С.Г., Сердюков С.В. // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. — 2016. — Т. 12, № 6. — С. 733-742.

24. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // D.S. Celermajer, K.E. Sorensen, V.M. Cooh // *Lancet*. — 1992. — Vol. 340. — P. 1111-1115.

25. Джурич Д. Применение тестов реактивности плечевой артерии при оценке дисфункции эндотелия в процессе старения // Д. Джурич, Е. Стефанович, Н. Тасич // *Кардиология*. — 2000. — № 11. — С. 24-27.

26. Уровень оксида азота в тканях, сыворотке крови, мононуклеарных и мезенхимальных стволовых клетках // И.А. Комаревцева, Е.А. Орлова, М.В. Тарасова и др. // *Український журнал клінічної та лабораторної медицини*. — 2009. — Т. 4, № 4. — С. 133-137.

27. Endothelial dysfunction and the risk of hypertension: the multi-ethnic study of atherosclerosis // D. Shimbo, P. Muntner, D. Mann // *Hypertension*. — 2010. — Vol. 55, № 5. — P. 1210-1216.

28. Endothelial dysfunction: the early predictor of atherosclerosis / M. Mudau, A. Genis, A. Lochner, H. Strijdom // *Cardiovasc. J. Afr.* — 2012. — Vol. 23, № 4. — P. 222-231.
29. Pathogenesis of essential hypertension: historical paradigms and modern insights / R.J. Johnson, D.I. Feig, T. Nakagawa // *J. Hypertens.* — 2008. — Vol. 26, № 3. — P. 381-391.
30. Renna N.F. Pathophysiology of vascular remodeling in hypertension [Electronic resource] / N.F. Renna, N. Heras, R.M. Miatello // *Int. J. Hypertension.* — 2013. — 808353. doi: 10.1155/2013/808353.
31. ACCF/AHA 2011 Expert Consensus Document on Hypertension in the Elderly: A Report Consensus Documents of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents / W.S. Aronow, J.L. Fleg, C.J. Pepine [et al.] // *Circulation.* — 2011. — Vol. 123. — P. 2434-2506.
32. Recommendations for the treatment of hypertension in the elderly and very elderly — a scotoma within international guidelines [Electronic resource] / H.H. Schäfer, J.D. de Villiers, I. Sudano // *The European Journal of Medical Sciences.* — 2012. — Mode of access: <http://dx.doi.org/10.5167/uzh-63960>.
33. Target blood pressure for treatment of isolated systolic hypertension in the elderly: Valsartan in Elderly Isolated Systolic Hypertension Study / T. Ogihara, T. Saruta, H. Rakugi // *Hypertension.* — 2010. — Vol. 56. — P. 96-202.
34. Staessen J.A., Thijs L., Richart T. Placebo-controlled trials of blood pressure-lowering therapies for primary prevention of dementia // *Hypertension.* — 2011. — Vol. 57, № 1. — P. 6-7.
35. Дремина Н.Н., Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А. Эндотелины в норме и патологии // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* — 2016. — № 10 (часть 2). — С. 210-214.
36. Мельникова Ю.С., Макарова Т.П. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней // *Казанский медицинский журнал.* — 2015. — Т. 96, № 4. — С. 659-665.
37. Кузнецова С.М. Стратегия коррекции эндотелиальной дисфункции у больных дисциркуляторной энцефалопатией // *Журнал неврологии им. Б.М. Маньковского.* — 2016. — Т. 4, № 1. — С. 33-41.
38. Эндотелиальная дисфункция у больных хронической ишемией мозга и возможности ее фармакологической коррекции / А.И. Федин, Е.П. Старых, М.В. Путилина, Е.В. Старых, О.П. Миронова, К.Р. Бадалян // *Лечащий врач.* — 2015. — № 5. — С. 45-52.
39. 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. Сулина // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* — 2013. — Т. 7, № 4. — С. 10-14.
40. Кузнецова С.М. Эндотелиальная дисфункция — фармакологическая мишень дисциркуляторной энцефалопатии / С.М. Кузнецова, В.В. Кузнецов, Д.В. Шульженко, В.П. Чиждова, М.С. Егорова, А.Г. Скрипченко // *Журнал неврологии им. Н.Б. Маньковского.* — 2015. — Т. 3, № 4. — С. 66-76.
41. Circulating blood endothelial nitric oxide synthase contributes to the regulation of systemic blood pressure and nitrite homeostasis / K.C. Wood, M.M. Cortese-Krott, J.C. Kovacic // *Arteriosclerosis, thrombosis and vascular biology.* — 2013. — Vol. 33, № 8. — P. 1861-1871.
42. Марков Х.М. Оксид азота и атеросклероз. Оксид азота, дисфункция сосудистого эндотелия и патогенез атеросклероза // *Кардиология.* — 2009. — № 11. — С. 64-74.
43. Дзизинский А.А., Протасов К.В. Пульсовое давление и поражение органов-мишеней у больных артериальной гипертензией старшего возраста // *Успехи геронтологии.* — 2008. — Т. 21, № 2. — С. 270-275.
44. Nitric Oxide Plasma Level as a Barometer of Endothelial Dysfunction in Factory Workers / M. Miyata S., A. Noda, Y. Hara Ueyama J., Kitaichi K., Kondo T., Koike Y. // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* — 2017 — Vol. 125, № 10. — P. 684-689. doi: 10.1055/s-0043-110054.
45. Биомаркеры церебрального атеросклероза: возможности ранней диагностики и прогнозирования индивидуального риска / М.М. Танащян, А.А. Раскуражев, А.А. Шабалина, О.В. Лагода, Е.В. Гнедовская // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* — 2015. — Т. 9, № 3. — С. 20-25.

Получено 10.04.2018 ■

Алипова О.Є.<sup>1</sup>, Васильева-Лінецька Л.Я.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Запорізька медична академія післядипломної освіти, м. Запоріжжя, Україна

<sup>2</sup>Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна

### Стан ендотеліальної функції у хворих похилого віку з дисциркуляторною енцефалопатією та ізольованою систолічною і систоло-діастолічною артеріальною гіпертензією

**Резюме. Актуальність.** Дослідження функції ендотелію у хворих із дисциркуляторною енцефалопатією (ДЕ) та артеріальною гіпертензією (АГ) нечисленні і свідчать про її порушення. Відсутність однозначних даних про ендотеліальну дисфункцію (ЕД) у літніх хворих з ДЕ та ізольованою систолічною артеріальною гіпертензією (ІСАГ) або систоло-діастолічною артеріальною гіпертензією (СДАГ) визначила характер дослідження. Його **мета** — вивчити ЕД у хворих похилого віку з ДЕ 2-го ступеня та АГ 2-ї стадії (ІСАГ або СДАГ). **Матеріали та методи.** Досліджено 104 хворі (45 чоловіків і 59 жінок, середній вік  $67,3 \pm 4,4$  року) з ДЕ, з яких 32 пацієнти без підвищеного артеріального тиску (1-ша група), у 35 хворих мала місце СДАГ (2-га група), у 31 — ІСАГ (3-тя група). Групи формувалися рандомізовано, були однорід-

ними за віком, статтю та давністю захворювання ( $p > 0,05$ ). 86,7 % хворих на тлі медикаментозної терапії мали стабільну помірну АГ. За рівнем систолічного артеріального тиску хворі 2-ї і 3-ї групи не розрізнялися ( $p > 0,05$ ). Пульсовий артеріальний тиск у хворих 3-ї групи був достовірно вище, ніж у 2-ї (на 17 %;  $p < 0,05$ ), частіше у пацієнтів 3-ї групи спостерігався кризовий характер перебігу АГ (на 14 %;  $p < 0,05$ ). Тільки 16 (15,4 %) хворих регулярно приймали статини і мали нормальні показники ліпідограми, у всіх інших індекс атерогенності був істотно підвищений ( $p < 0,05$ ), не розрізняючись між різними групами ( $p > 0,05$ ). Судиннорушійну функцію ендотелію визначали на плечовій артерії ультразвуковим методом D. Selertajec, оцінювали ендотеліальну (ЕЗВД) і ендотеліальну вазодилатацію (ЕНВД). Зміст

ендотеліну-1 (ET-1) досліджували методом імуноферментного аналізу. Рівень оксиду азоту оцінювали спектрофотометричним методом за сумарною концентрацією стабільних метаболітів ( $\text{NO}_x$ ), нітритів ( $\text{NO}_2$ ) і нітратів ( $\text{NO}_3$ ). **Результати.** У всіх групах ЕЗВД і ЕНВД були нижче норми, величина обох показників у хворих 2-ї групи була вірогідно нижче, ніж в 1-й ( $p < 0,05$ ), в 3-й — нижче, ніж у 2-й ( $p < 0,05$ ). Концентрація ET-1 в 1-й групі становила  $0,92 \pm 0,04$  фмоль/мл і знаходилась на верхніх межах допустимого рівня, тоді як у пацієнтів 2-ї і 3-ї групи мало місце істотне підвищення ET-1 вище показника 1-ї групи — на 14,3 % ( $p < 0,05$ ) і 39,8 % ( $p < 0,001$ ) відповідно, при цьому концентрація ET-1 у хворих 3-ї групи була вірогідно вище, ніж у 2-й ( $p < 0,05$ ). Рівень стабільних кінцевих метаболітів оксиду азоту у хворих всіх груп був нижче норми, причому всі показники ( $\text{NO}_2$ ,  $\text{NO}_3$ ,

$\text{NO}_x$ ) у пацієнтів 2-ї групи були вірогідно нижчими, ніж в 1-й ( $p < 0,05$ ), і суттєво вищими, ніж в 3-й ( $p < 0,05$ ). Кореляційний аналіз виявив тісний зворотний зв'язок між концентрацією ET-1 і  $\text{NO}_2$  як у хворих ІСАГ, так і СДАГ, тоді як у нормотензивних хворих відзначена кореляційна залежність слабкої сили. **Висновки.** У пацієнтів похилого віку з ДЕ і АГ має місце більш напружене функціонування вазодилатуючої системи порівняно з нормотензивними хворими, яке пов'язане з порушенням ендотеліальної функції. ЕД у хворих з ДЕ та ІСАГ більш значна, ніж у пацієнтів з ДЕ і СДАГ, що слід урахувати при розробці стратегії лікування.

**Ключові слова:** функція ендотелію; ендотеліальна дисфункція; дисциркуляторна енцефалопатія; ізольована систолічна артеріальна гіпертензія; систоло-діастолічна артеріальна гіпертензія

О.Ye. Alypova<sup>1</sup>, L.Ya. Vasilyeva-Linetska<sup>2</sup>

<sup>1</sup>State Institution "Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine", Zaporizhzhia, Ukraine

<sup>2</sup>Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

### State of endothelial function in elderly patients with dyscirculatory encephalopathy and isolated systolic and systolic-diastolic arterial hypertension

**Abstract. Background.** There are a few studies of endothelial function in elderly patients with chronic cerebral ischemia (CCI) and hypertension, and all of them confirm endothelial disorders. The lack of clear data on endothelial dysfunction in elderly patients with CCI with isolated systolic arterial hypertension (ISAH) and systolic-diastolic arterial hypertension (SDAH) determined the nature of this research. The aim was to study endothelial dysfunction in elderly patients with CCI stage 2 and hypertension stage 2 (ISAH and SDAH). **Materials and methods.** One hundred four patients (45 males and 59 females, mean age  $67.3 \pm 4.4$  years) with CCI were examined. Thirty two of them did not have elevated arterial blood pressure (group 1), 35 patients had SDAH (group 2) and 31 — ISAH (group 3). These groups were composed randomly, they were homogeneous by age, sex and time of the disease ( $p > 0.05$ ). 86.7 % of patients had stable moderate hypertension on the background of drug therapy. Level of systolic blood pressure in groups 2 and 3 did not differ ( $p > 0.05$ ). Pulse arterial blood pressure in group 3 was significantly higher than in group 2 (by 17 %;  $p < 0.05$ ), crisis course of hypertension was more frequent in patients from group 3 (by 14 %;  $p < 0.05$ ). Only 16 (15.6 %) patients were administered statins and had normal findings of lipidogram, the rest of the patients had significantly elevated atherogenic index ( $p < 0.05$ ), which did not vary within different groups ( $p > 0.05$ ). Endothelial vasomotion was determined on brachial artery using ultrasound method by D. Celermajer, endothelium-dependent vasodilation and endothelium-independent vasodilation were evaluated. Content of endothelin 1 (ET-1) was evaluated using enzyme-linked immunosorbent assay. The level of nitrogen oxide was analyzed using spectrophotometric

method by calculating the total concentration of stable metabolites ( $\text{NO}_x$ ), nitrites ( $\text{NO}_2$ ) and nitrates ( $\text{NO}_3$ ). **Results.** In all groups, endothelium-dependent vasodilation and endothelium-independent vasodilation were below the limit, the value of both indices in patients from group 2 was significantly lower than in group 1 ( $p < 0.05$ ), and in group 3, it was significantly lower than in group 2 ( $p < 0.05$ ). ET-1 concentration in group 1 was  $0.92 \pm 0.04$  fmol/ml, it was at the upper limit of the acceptable level, while in patients from groups 2 and 3, there was a substantial ET-1 elevation from the levels of group 1 — by 14.3 % ( $p < 0.05$ ) and 39.8 % ( $p < 0.001$ ), respectively. At the same time, ET-1 concentration in group 3 was significantly higher than in group 2 ( $p < 0.05$ ). The level of stable finite metabolites of nitrogen oxide in all groups was below the limit, and all indices ( $\text{NO}_2$ ,  $\text{NO}_3$ ,  $\text{NO}_x$ ) in group 2 were substantially lower than in group 1 ( $p < 0.05$ ) and significantly higher than in group 3 ( $p < 0.05$ ). Correlation analysis revealed closed inverse relationship between the concentration of ET-1 and  $\text{NO}_2$ ,  $\text{NO}_3$ ,  $\text{NO}_x$  in patients with ISAH as well as SDAH, while in patients with normal blood pressure, a slight correlation was noted. **Conclusions.** In elderly patients with CCI and hypertension, the functioning of vasodilation system is more intense comparing to normotensive patients, which was caused by alteration of endothelial function. Endothelial dysfunction in patients with CCI and ISAH is much more significant than in patients with CCI and SDAH. These facts should be taken into account in treatment planning.

**Keywords:** endothelial function; endothelial dysfunction; dyscirculatory encephalopathy; isolated systolic arterial hypertension; systolic-diastolic arterial hypertension