

# Оценка функции сосудистого эндотелия у пациентов с начальными клиническими проявлениями цереброваскулярной патологии при артериальной гипертензии

Ю.Я. Варакин, В.Г. Ионова, Г.В. Горностаева, М.А. Кравченко,  
Е.В. Гнедовская, Е.В. Ощепкова<sup>1</sup>, А.Г. Аминтаева, М.В. Костырева

Федеральное Государственное бюджетное учреждение  
Научный центр неврологии РАМН  
<sup>1</sup>ФГБУ «Российский кардиологический  
научно-производственный комплекс» Минздрава РФ

**Резюме.** В статье представлены результаты обзорного исследования, посвященного оценке функции сосудистого эндотелия у пациентов с начальными клиническими проявлениями цереброваскулярной патологии при артериальной гипертензии. Показано, что исследование функции эндотелия у пациентов с начальными клиническими проявлениями цереброваскулярной патологии должно включать как функциональные пробы, так и биохимические «маркеры», а при оценке результатов необходимо рассматривать как первичные нарушения функции эндотелия, так и вторичные – компенсаторно-приспособительные его реакции. Важным является анализ прогностического значения различных форм нарушения функции эндотелия в отношении риска развития острой и хронической кардио- и цереброваскулярной патологии, возможность его модификации при использовании различных лекарственных средств, влияющих на состояние и функцию эндотелия.

**Ключевые слова:** сосудистый эндотелий, цереброваскулярная патология, артериальная гипертензия, прогностическое значение, лекарственные средства.

Хроническая цереброваскулярная патология (ХЦВП) является одной из наиболее распространенных форм сердечно-сосудистых заболеваний, развивающихся вследствие артериальной гипертензии (АГ) и атеросклероза (АС). Это относится не только к лицам пожилого и старческого возраста, но и к трудоспособному населению. В структуре ХЦВП основное место занимают начальные клинические проявления данной патологии: а) синдром начальных проявлений недостаточности кровоснабжения мозга (НПНКМ) и б) дисциркуляторная энцефалопатия первой стадии (ДЭП-I), которые практически не различаются по своим клиническим признакам. Однако в отличие от ДЭП-I, синдром НПНКМ имеет четкие унифицированные критерии диагностики, позволяющие врачу выявлять пациентов с

указанной патологией, а также известно его неблагоприятное прогностическое значение в отношении развития острых сердечно-сосудистых осложнений. Критерии диагностики синдрома НПНКМ, предложенные НЦН РАМН, включают:

1. Наличие комплекса жалоб, хотя и не являющихся специфическими для сосудистой патологии мозга, но значительно чаще предъявляемых лицами с цереброваскулярными заболеваниями (ЦВЗ) по сравнению с представленностью этих жалоб в населении (головная боль, головокружение, шум в голове, снижение памяти и умственной работоспособности). Кроме того, учитывается количество (две и более) и частота жалоб (не реже одного раза в неделю), а также давность появления и длительность указанных «субъектив-

ных» проявлений (не менее 3-х месяцев).

2. Выявление общего сосудистого заболевания (артериальная гипертония, атеросклероз), и связанные с ними клинические состояния (ИБС, синдром перемежающейся хромоты, сахарный диабет), а также атерогенные ДЛП, УЗИ признаки поражения магистральных артерий головы (МАГ) и др.
3. Отсутствие конкурентных заболеваний и/или состояний, приводящих к появлению сходных жалоб (последствия черепно-мозговой травмы, выраженные астено-невротические и/или депрессивные нарушения, тяжелая соматическая патология, алкогольная интоксикация и др.).

В отличие от НПНКМ и ДЭП II-III стадии, дисциркуляторная энцефалопатия первой стадии не имеет четких клинических критериев диагностики. Рекомендации ограничиваются общими замечаниями о выявлении наряду с различными жалобами «неврологической микросимптоматики», свидетельствующей о «диффузном поражении головного мозга». Большинство таких пациентов, несмотря на имеющиеся жалобы и снижение качества жизни, за медицинской помощью в ЛПУ не обращаются. Необходимы активные мероприятия по их выявлению с целью профилактики прогрессирования церебрального сосудистого процесса [3].

Указанные критерии НПНКМ используются НИИ неврологии АМН СССР при проведении эпидемиологических исследований ЦВЗ с 1965 г [26]. Они включены в Национальную классификацию сосудистых поражений мозга [25]. При скрининге открытой популяции мужчин и женщин 35-64 лет, проведенном НЦН РАМН совместно с ГНИЦ ПМ Минздрава РФ в одном из районов Москвы (2001-2002 гг.), синдром НПНКМ выявлен у 27% лиц случайной репрезентативной выборки населения. ДЭП встречалась значительно реже и диагностирована у 5% обследованных, при этом, в большинстве случаев (72%) ДЭП развивалась или прогрессировала после перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) (гипертонические кризы, инсульт, ТИА). Преобладала ДЭП II стадии и основным ее клиническим проявлением были вестибуломожжечковые нарушения [2].

Причиной первичной ХЦВП (развивающейся без предшествующих ОНМК) становится постепенное ухудшение кровоснабжения, а следовательно метаболизма и функции мозга, что определяется рядом факторов, важнейшими из которых являются:

- показатели системного артериального давления (АД), зависящие от наличия АГ и состояния сердечной деятельности (ИБС, сердечная недостаточность, нарушения ритма и проводимости);
- затруднения проходимости магистральных артерий головы (МАГ) и внутримозговых артерий (ВМА) из-за атеросклеротических бляшек, аномалий и деформации сосудов;
- изменение регуляции и ауторегуляции мозго-

вого кровотока;

- ухудшение текучести крови (повышение агрегации тромбоцитов и реологии эритроцитов, гидродинамическое сопротивление крови, характеристика ее потока – ламинарность, турбулентность);

- состояния системы гемостаза и фибринолиза.

Показано, что в развитии ЦВЗ важное место занимают не только структурные изменения церебрального сосудистого русла и сердца, но и нарушения нормального функционирования сосудистой стенки, которое реализуется на самых различных уровнях – от регуляции системного АД и текучести крови до состояния атромбогенного потенциала сосудистой стенки локальных артерий. Ответственным за указанные процессы является сосудистый эндотелий, представляющий собой сложно организованный эндокринный орган, синтезирующий и избирательно экстрагирующий из потока крови многочисленные биологически активные субстанции. Доказано, что функция эндотелия страдает при артериальной гипертонии и атеросклерозе. С другой стороны, дисфункция эндотелия, по видимому, является важнейшим звеном развития этих заболеваний и имеет существенное значение в формировании и прогрессировании ЦВП. В тоже время, у пациентов с начальными проявлениями (тем более, начальными стадиями) ХЦВП функциональное состояние эндотелия изучается редко и фрагментарно. Отсутствуют полноценные проспективные исследования, позволяющие анализировать прогностическую значимость уровня отдельных эндотелиальных регуляторных факторов, а также давать комплексную оценку функции эндотелия. Этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Оценка функции эндотелия по многим причинам является сложной вследствие:

- а) разнообразия и разноплановости его функций (вазоактивная, атромботическая, про- и противовоспалительная, иммунокорректирующая, а также регуляция пролиферации и неоваскулогенеза);

- б) большого количества биологически активных субстанций, синтезируемых эндотелием, а также гладкомышечными клетками стенки артерий, содержащихся кроме того в форменных элементах и плазме крови и принимающих активное участие в гомеостатических реакциях, осуществляемых эндотелием;

- в) поливалентности действия биологически активных субстанций (одновременное участие в нескольких эндотелиальных функциях), а также возможности достижения противоположного эффекта при взаимодействии одного и того же фактора с различными подтипами рецепторов;

- г) включения в любую реакцию эндотелия как агонистов, так и антагонистов регулируемой функции, что может приводить к дисбалансу их взаимодействия и, соответственно, к неадекватности местного и/или системного ответа.

Можно назвать около двух десятков веществ,

синтезируемых и высвобождаемых эндотелием. Функция эндотелия поддерживается с помощью баланса регуляторных субстанций, обеспечивающих циркуляторный гомеостаз, адекватный кровотока и метаболизм органов и тканей организма. В настоящее время показано, что эндотелий контролирует сокращение и расслабление мышц сосудистой стенки (сосудистый тонус, во многом определяющий уровень системного АД и региональный кровоток), регулирует состояние гемостаза, фибринолиза, в частности, атромбогенный потенциал сосудистой стенки, а также гемореологические характеристики крови. Эндотелий определяет развитие и выраженность процесса воспаления, иммунологические реакции. Наконец, с эндотелием связан неоваскулогенез, процессы пролиферации и ремоделирования в сосудистой системе и, в частности, гипертрофия миокарда левого желудочка сердца [1, 10].

Эндотелий активно реагирует на два вида воздействий, вызывающих секреторную реакцию эндотелиоцитов – биохимическую и механическую. Находясь в постоянном непосредственном контакте с кровью, эндотелий получает сигналы как гуморальным путем: под воздействием циркулирующих в крови веществ (катехоламины, вазопрессин, ацетилхолин, ангиотензин, брадикинин, гистамин и др.), рецепторы к которым находятся на его поверхности, так и при непосредственном взаимодействии с клетками крови (тромбоциты, лейкоциты, эритроциты). Другим фактором, оказывающим существенное влияние на функцию эндотелия, является изменение напряжения сдвига (линейной скорости кровотока и его характеристик – ламинарность или турбулентность потока крови).

Эндотелий различных органов и тканей неоднороден по своей внутренней микроструктуре. Несмотря на внешнюю анатомическую схожесть, эндотелий существенно различается в отношении генной и биохимической специфичности, типов рецепторов, ферментов и трансмиттеров [8, 9]. В частности, эндотелий сосудов мозга является существенной составляющей гемато-энцефалического барьера, образуя вместе с астроцитами, нейротер-

миналями и микрососудами так называемые функциональные «нейроваскулярные единицы» [33].

Возможно несколько способов тестирования функций эндотелия: биохимическим путем определения уровня в плазме отдельных биологически активных субстанций и методом функциональных проб с оценкой ответной реакции на конкретное тестирующее воздействие. Наиболее часто оценивается вазоактивная и атромбогенная функции эндотелия, преимущественно у больных с инсультом (в остром и резидуальном периоде), а также у пациентов с выраженными формами ДЭП – 2-й и 3-й стадий [7, 12, 23]. У пациентов с начальными проявлениями ХЦВП таких исследований существенно меньше [13, 18, 19].

Хорошо разработана и нашла широкое применение функциональная манжеточная ишемическая проба (МП), заключающаяся в создании кратковременной (3-5 минут) локальной ишемии плеча путем компрессии его сосудов раздуваемой манжеткой сфигмоманометра. В зависимости от цели исследования выделяется два варианта МП:

а) с анализом состояния атромбогенного потенциала сосудистой стенки;

б) с тестированием вазоактивной функции эндотелия.

Для изучения атромбогенного потенциала эндотелия дважды (до наложения и сразу после снятия манжетки) проводится оценка в крови основных показателей гемостаза, системы фибринолиза и гемореологии. Во время окклюзии сосудов происходит генерация тромбина и, как следствие, каскад изменений, направленных на восстановление гемостатического гомеостаза. При проведении пробы у больных атеросклерозом, ИБС, ишемическим инсультом регистрируется снижение антиагрегационных свойств сосудистой стенки, связанное со снижением в ней простаглицина и антитромбина III, что свидетельствует о снижении антикоагулянтной функции стенки сосудов [18, 20].

Показано [12, 23], что острые ишемические нарушения мозгового кровообращения происходят на фоне эндотелиальной дисфункции в виде сни-

**Таблица 1** Основные биологически активные субстанции, регулирующие функцию эндотелия

Функция эндотелия		NO	PGI2	(ET)-1	A II	TxA2
Вазоактивная	Вазоконстрикция			+	+	+
	Вазодилатация	+	+			
Атромботическая	Протромбогенная			+	+	+
	Атромбогенная	+	+			
Инициация воспаления Иммунные реакции	Провоспалительная реакция				+	+
	Противовоспалительная реакция	+				
Процессы пролиферации, неоваскулогенез Факторы роста	Пролиферация ГМК. Рост коллатералей				+	
	Уменьшение гипертрофии ГМК	+				

Условные обозначения: 1. NO – оксид азота; 2. PGI2 – простаглицин; 3. (ET)-1 – эндотелин; 4. A II – ангиотензин II; 5. TxA2 – тромбоксан; 6. ГМК – гладкомышечные клетки

ження атрофического потенциала сосудистой стенки. «Сосудорасширяющая» функция эндотелия при ишемическом инсульте снижается в большей степени, чем у пациентов с ХЦВП. Указанные нарушения были значительно более выражены в острой стадии заболевания.

У больных с ХЦВП подобных исследований значительно меньше. В лучшем случае, эти пациенты включаются в группы сравнения с лицами, находящимися в острой стадии ишемии мозга в качестве субъектов с компенсированным состоянием системы гемостаза. Что может дать использование МП у лиц с НПНКМ и ДЭП-I? Манжеточная проба позволяет оценить степень уже существующих нарушений, компенсаторные возможности сосудистой системы, а также прогностическое значение выявленной патологии.

В лаборатории эпидемиологии и профилактики заболеваний нервной системы НЦН РАМН проведено комплексное обследование 80 пациентов (59 мужчин и 21 женщина) 60-74 лет (средний возраст 67,56±4,57 года) с «неосложненной» АГ 1-2-ой степени (не переносивших острые нарушения мозгового кровообращения). Пациенты были отобраны в ходе профилактических осмотров лиц данного возраста и большинство из них самостоятельно в ЛПУ не обращались. У 48 человек диагностирован клинический синдром НПНКМ и у 32 – ДЭП I стадии. Исследование гемореологии и системы гемостаза выявили повышение АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов (АДФ-АТ) у 65%, повышение вязкости крови у 56% пациентов и снижение фибринолитической активности (ФА) у 61%. Степень повышения АДФ-АТ и вязкости крови была умеренной. Для оценки атрофического потенциала сосудистой стенки (степени компенсации состояния гемостаза и фибринолиза) проведен функциональный окклюзионный тест «манжеточная проба». Изменения агрегации тромбоцитов в 31% случаев было парадоксальным в виде повышения АДФ-АТ. В 69% случаев отмечалось снижение АДФ-АТ, которое однако было неадекватным – незначительным по амплитуде и не достигало нормальных параметров. Анализ ФА показал, что адекватная реакция в виде повышения значений фибринолитической активности отмечена лишь у 36% пациентов. У остальных реакция отсутствовала (19%) или наблюдалось парадоксальное снижение уровня ФА (44%) [14].

Таким образом, функциональная гемореологическая проба позволила не только оценить выраженность изменений, но и выявила существенное снижение компенсаторных возможностей системы гемостаза и фибринолиза в виде протромботической ее направленности у 2/3 пациентов пожилого возраста с «неосложненной» АГ. Это соответствует разрабатываемой концепции дисрегуляции системы гемостаза как универсального патогенетического фактора развития ишемических нарушений

мозгового кровообращения – НМК (как острых, так и хронических). Одним из основных звеньев процессов гемостатической активации, сопровождающей развитие и течение НМК является уменьшение атрофических свойств эндотелия сосудистой стенки [21].

При изучении вазоактивной функции эндотелия до и после раздувания манжетки методом дуплексного сканирования определяется диаметр и максимальная скорость кровотока в плечевой артерии. Ультразвуковая манжеточная проба является наиболее детально разработанным и стандартизованным методом оценки вазоактивной функции эндотелия. Предложена D.C. Celermajer с коллегами в 1992 г. [29]. Исследуется «эндотелий-зависимая» дилатация плечевой артерии (ПА) до и после ее транзиторной окклюзии с помощью раздуваемой манжетки («реактивная гиперемия»). О результатах пробы судят по изменению диаметра ПА после снятия манжетки. Нормальной реакцией на пробу является увеличение диаметра ПА не менее, чем на 10%. Возможно не только снижение ответа на пробу, но и парадоксальная реакция в виде уменьшения диаметра ПА. Показатель «потокозависимой дилатации» ПА является лабильным и результаты исследования зависят от жесткости стенки артерии и особенно от уровня АД обследуемого. Ошибка измерения диаметра ПА до и после функциональной пробы колеблется у квалифицированных исследователей от 1% до 3%. Подчеркивается необходимость прохождения дополнительной подготовки специалистами по УЗИ для получения адекватных и воспроизводимых результатов манжеточной УЗИ пробы (МП). Рекомендуется совместно с проведением МП выполнять исследование реакции ПА на экзогенные нитраты (нитроглицерин). После МП диаметр ПА восстанавливается через 15 минут. После чего пациенту дается 0,25 мг нитроглицерина под язык. Диаметр ПА повторно измеряется через две минуты. Ожидается увеличение диаметра ПА также более, чем на 10%.

Хотя эндотелий «управляет» как процессами вазоконстрикции, так и вазодилатации, функциональная проба направлена на анализ вазодилатационных его возможностей. Это объясняется тем, что в «нормальном» сосуде баланс между вазоконстрикторными и вазодилататорными влияниями смещен в сторону вазодилатации и регуляторные механизмы находятся в готовности противостоять усилению сосудистого тонуса. При этом эффект модификации тонуса сосудов достигается двойным действием – разнонаправленным изменением активности прессорных и депрессорных влияний. В этих реакциях участвуют многие биохимические субстанции, изолированная оценка уровня которых не позволяет оценить этот процесс в целом. Функциональные пробы делают возможным тестирование результирующего эффекта такого взаимо-

действия без детализации и измерения активности отдельных его компонентов [10, 32].

Выполнение в лаборатории эпидемиологии НЦН РАМН ультразвуковой МП 109 пациентам с легкой или умеренной АГ и клиническими проявлениями, характерными для НПНКМ или ДЭП-I, показало значительное различие результатов проб у мужчин и женщин. Так, результаты МП были нормальными у 26% мужчин и у 48% женщин. Еще более существенные различия получены при проведении пробы с нитроглицерином. Нормальные результаты были у 68% женщин и только у 20% мужчин. Мы не получили ассоциации результатов выполнения МП с наличием дислиппротеинемии, агрегацией тромбоцитов, вязкостью крови, уровнем АД, индексом массы тела и показателями коагулограммы.

Ультразвуковая МП в сочетании с пробой с нитроглицерином (расчет степени изменения диаметра плечевой артерии) может применяться не только для определения выраженности дисфункции эндотелия, но и для оценки эффективности лекарственных препаратов, влияющих на эндотелиальные функции [14].

Другим методом оценки вазоактивной функции эндотелия является исследование сосудистой реактивности, тестируемой в средней мозговой артерии при проведении ультразвукового исследования, выполненного до и после приема 0,25 мг нитроглицерина. Нитроглицерин, как и другие органические нитраты является пролекарством и подвергается биотрансформации, превращаясь в экзогенный оксид азота (NO) и включается в процесс NO-индуцированной вазодилатации. Необходимо учитывать развитие толерантности к органическим нитратам, которая возникает чаще при систематическом их применении, чем при проведении единичной функциональной пробы. Истинная толерантность имеет место при снижении процессов биотрансформации нитратов, а также при повышенном катаболизме NO [31].

В лаборатории эпидемиологии и профилактики заболеваний нервной системы НЦН РАМН прошли комплексное обследование 84 мужчины в возрасте от 47 до 65 лет, в том числе 59 больных неосложненной АГ 1-3 степени и 25 лиц с нормальными показателями АД. Получены данные о том, что у больных с «неосложненной» АГ выявляется комплекс структурных и гемодинамических изменений сосудистой системы головного мозга в виде деформаций и атеросклеротических поражений МАГ, снижения линейной скорости кровотока по внутренним сонным, средним мозговым артериям и базальным венам. Отмечалось повышение индексов периферического сопротивления. Для определения цереброваскулярной реактивности (ЦВР) проводилась функциональная проба с нитроглицерином, оцениваемая по данным, полученным при проведении транскраниального дуплексного сканирования

средней мозговой артерии. До и после приема нитроглицерина определяли пиковую систолическую скорость кровотока по сосудам и усредненную по времени максимальную скорость, с расчетом индекса реактивности. В контрольной группе значенные скорости кровотока по СМА снижались не менее, чем на 14% (физиологический ответ на пробу). Изменение ЦВР выявлено у 1/3 больных с АГ. Она ассоциировалась с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) и поражением МАГ [24].

Функциональные пробы должны отражать наличие и тяжесть основного сосудистого заболевания и, в идеале, иметь прогностическое значение в отношении развития острых или хронических сердечно-сосудистых осложнений. Лабораторией эпидемиологии и профилактики РЦР РАМН проведено 10-летнее проспективное наблюдение за 11 мужчинами 45-55 лет с «неосложненной» АГ. Проводилось комплексное обследование, включавшее оценку ЦВР с нитроглицериновой пробой. За время проспективного наблюдения анализировались новые случаи ОНМК. Межквартильный анализ показал, что количество случаев ОНМК существенно возрастает при индексе реактивности более 0,93, т.е. при снижении скорости кровотока по СМА во время проведения пробы менее, чем на 7% (нормой считается снижение скорости на 15% и более). ОНМК развились у 44% больных АГ с индексом реактивности более 0,93 и у 18% при индексе реактивности менее 0,93 ( $p=0,05$ ) [17].

Предложены и более сложные комплексные методы оценки функции эндотелия, например, включающие ультразвуковое и биохимическое тестирование – с определением до и после локальной ишемии плеча диаметра плечевой артерии, а также содержание нитратов, крови, эндотелина и концентрацию фактора фон Виллебранда [15].

Анализ содержания отдельных биологически-активных субстанций, участвующих в регулировании функции эндотелия (маркеры) позволяет дать качественную оценку (хотя и опосредованную) его состояния – «спокойное», «активированное» или «дисфункция» [27, 28]. Активированное состояние является в большинстве случаев адекватной реакцией на внешние и внутренние стимулы, тогда как «дисфункция» предполагает дисбаланс биологически-активных эндотелиальных субстанций. При этом, уровень отдельного «маркера» может быть как результатом нарушения функции эндотелия, так и оказаться компенсаторной реакцией. Чаще анализируются субстанции, имеющие преимущественное отношение к системе гемостаза и фибринолиза – фактор фон Виллебранда (ФВ), тканевой активатор плазминогена (ТАП), антитромбин III. Выполнены ряд проспективных наблюдений, показавших прогностическое значение указанных факторов в отношении развития инфаркта миокарда, ишемического инсульта, атеросклероза перифери-

ческих сосудов [28]. Особенно много исследований выполнено с ФВ. Это объясняется тем, что ФВ синтезируется только эндотелиальными клетками и мегакариацитами, тогда как другие факторы, например молекулы адгезии (ICAM)-1 и (VCAM)-1 наряду с эндотелием могут продуцироваться активированными лейкоцитами, адипоцитами, тромбоцитами, гладкомышечными клетками и др. Многие исследователи считают, что ФВ – один из наиболее важных маркеров, отражающих нарушение функции эндотелия, а его повышение в плазме имеет существенное значение в прогнозе развития первичного и повторного ишемического инсульта [30]. Повышенный уровень ФВ выявлялся преимущественно у пациентов с выраженными формами заболеваний системы кровообращения. Исследований у пациентов с неосложненной АГ – немного. Так, Резяповой Н.Х. [18, 19] проведено комплексное обследование 108 больных АГ, включавшее СМАД, исследование липидов, дуплексное сканирование МАГ. Установлена корреляционная связь уровня ФВ с возрастом больных, степенью АГ, величиной суточного индекса, вариабельностью АД, состоянием МАГ. Получена корреляция высоких уровней ФВ с возрастом обследуемых, с такими характеристиками АГ, как недостаточное снижение АД в ночное время и вариабельность АД, а также утолщение комплекса интима-медиа. Следует отметить, что указанные расстройства имели тесную связь с уровнем АД и достигали статистической значимости преимущественно у больных с АГ 3-ей степени.

Малахов М.А., Ескин А.Р. [13] провели сопоставительный анализ уровней эндотелина-1, нитрита и фактора некроза опухоли-альфа у 45 больных атеросклерозом и АГ с НПНКМ (20 человек) и ДЭП I стадии (25 человек). Группа контроля включала 10 человек – не указано, были эти лица нормотониками или же страдали АГ, как и степень АГ у лиц с НПНКМИ и ДЭП-I. У пациентов с НПНКМ по сравнению со здоровыми испытуемыми установлено снижение концентрации нитрита в плазме крови и повышение содержания эндотелина-1, что авторами расценено как изменение баланса вазоактивных субстанций в сторону преобладания вазоконстрикторных стимулов. В группе пациентов с более выраженной ЦВП (ДЭП I) обнаружены достоверно более высокие показатели концентрации эндотелина-1. В тоже время, уровень нитрита в плазме крови оказался более высоким, чем у пациентов с НПНКМ и сходным с таковым в контрольной группе.

В лаборатории эпидемиологии и профилактики НЦН РАМН проведено комплексное обследование (УЗИ, МРТ, СМАД, Эхо-КГ, гемореология, система гемостаза и фибринолиза) 109 человек с «неосложненной» АГ I и 2-ой степени (мужчины и женщины 50-65 лет, средний возраст 57,4±5,8 лет). Клинически у них диагностированы НПНКМ (77 человек) и ДЭП I (32 человек). Исключались пациенты, пере-

несшие ОНМК, с ДЭП II и III ст., а также с гемодинамически значимыми стенозами МАГ, фибрилляцией предсердий, выраженной соматической патологией [4]. Проведено сопоставление такого хорошо изученного маркера дисфункции эндотелия, как фактор ФВ с основными клиническими и инструментальными характеристиками «неосложненной» АГ и клинико-инструментальными проявлениями атеросклероза. ФВ определялся методом латексной иммунотурбодиметрии на автоматическом коагулометре ASL 9000 (уровень антигена к ФВ, границы нормы от 61,3% до 117,5%).

Анализировались такие факторы и показатели, как возраст и давность выявления, степень АГ, лабильность или стабильность ее течения, наличие гипертонических церебральных кризов. Оценивались основные общепринятые показатели СМАД, такие как степень ночного снижения, вариабельность, степень и скорость утреннего подъема АД. Определялось состояние МАГ (утолщение комплекса интима-медиа, наличие атеросклеротических бляшек), изменения вещества и ликворной системы мозга по данным МРТ, а также ГЛЖ по данным Эхо-КГ.

Возраст выявления АГ составил в среднем 46,7±10,6 лет, давность выявления – 10,4±8,9 лет. У 34 (31,2%) пациентов выявлялась АГ с лабильным течением (периодами спонтанной нормализации уровня АД). Утолщение комплекса интима-медиа отмечалось у 25 чел. (23,2%) и атеросклеротические бляшки МАГ (до 30%) – у 35 (32,4%) обследованных. ГЛЖ оценивалась по данным Эхо-КГ – ИММЛЖ по формуле R.Devegoix (Пенн-куб).

Для анализа компьютерной базы данных применялся пакет программ Statistica 8.0 с определением средних показателей, среднего квадратичного отклонения (S), «Fisher exact P», Mann-Whitney U-test, а также вычисление коэффициента корреляции (r) и его достоверности.

При определении ассоциации уровня ФВ с указанными выше клинико-инструментальными характеристиками АГ и атеросклероза получены следующие результаты. Средний уровень ФВ был повышен и составил 131,2±36,8%. Уровень фактора ФВ ассоциировался с клинико-инструментальными проявлениями атеросклероза. Так, повышенный уровень отмечался у 26,2% обследованных с ИБС и у 9,7% лиц без данной патологии (p=0,04). Синдром перемежающейся хромоты (СПХ) определялся только у пациентов с повышенным уровнем фактора. Выявлена обратная корреляция уровня ФВ с показателями ЛПВП (r=0,21 p=0,03). При анализе суммарного количества пациентов с ИБС, СПХ и сахарным диабетом оказалось, что эти заболевания достоверно чаще выявляются у лиц с повышенным уровнем фактора (более 117%), чем у пациентов с нормальными показателями (соответственно у 27,7% и 9,8% p=0,03).

Анализ корреляции уровня ФВ с основными характеристиками АГ показал ассоциацию повышения параметров ФВ со спонтанными колебаниями АД (более 20 мм рт. ст.)  $r=0,0001$ . Выявлена тенденция к корреляции уровня фактора с вариабельностью ДАД в ночное время ( $r=0,2$   $p=0,1$ ), а также с гипертоническим индексом времени САД и ДАД в ночные часы ( $r=0,2$   $p=0,1$ ). Установлена прямая корреляция уровня ФВ с ГЛЖ (индекс массы миокарда левого желудочка по данным Эхо-КГ) –  $r=0,3$  и  $p=0,04$ , а также с выраженностью ГЛЖ ( $r=0,23$   $p=0,02$ ).

При обсуждении полученных данных следует иметь в виду, что для исследования специально отобраны пациенты без выраженной сердечно-сосудистой (церебральной и кардиальной), а также соматической патологии. Исключались больные с высокой АГ, перенесшие ОНМК, инфаркт миокарда, а также имевшие нарушения проводимости и ритма сердца, гемодинамически значимой патологией магистральных артерий головы. Выявлена ассоциация уровня ФВ преимущественно с различными клинико-инструментальными проявлениями атеросклероза (снижение уровня ЛПВП, увеличение частоты клинических проявлений ИБС, СПХ, сахарного диабета). Установлена тенденция связи уровня ФВ с некоторыми характеристиками АГ, характеризующими неустойчивость уровня АД (спонтанные колебания и вариабельность АД). Особое значение имеет четкая корреляция уровня фактора с гипертрофией левого желудочка, рассчитанной по уровню индекса массы миокарда левого желудочка (Эхо-КГ). При этом, уровень ФВ ассоциируется не только с наличием, но и с выраженностью данной патологии. Известно, что ГЛЖ является независимым и существенным фактором риска развития ОНМК. В известной степени он определяется не только уровнем АД, но связан с активностью ренин-ангиотензиновой системы и уровнем факторов роста, зависящих от функции эндотелия. Это делает ФВ важным маркером возможных осложнений не только, связанных с атеросклеротическим процессом и системой гемостаза, но и с определенными нарушениями, характеризующими особенности АГ. Всем пациентам в течение 9 месяцев проводилась контролируемая антигипертензивная терапия. За ними установлено проспективное наблюдение. Анализ этих данных позволит уточнить значимость фактора фон Виллебранда в прогнозе развития и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии у пациентов с неосложненной умеренной АГ.

### Обсуждение результатов и заключение

Эндотелий сосудов представлен во всех органах и тканях организма и его роль в обеспечении гомеостаза является ключевой. Структура и функция эндотелия отличаются в отдельных органах и адап-

тирована к их потребностям. В настоящее время разработаны различные методы (биохимические, ультразвуковые и др.) для оценки состояния эндотелия, которые можно объединить в две основные группы – маркеры и функциональные пробы. Экспериментальное и клиническое изучение эндотелия имело решающее значение для разработки новых подходов к анализу патогенеза АГ и атеросклероза, соответственно кардио- и цереброваскулярных заболеваний в целом, что привело к появлению новых методов медикаментозной антигипертензивной и гиполипидемической терапии [10]. Так, нитратсодержащие препараты у больных ИБС компенсируют дефицит эндогенного NO, антигипертензивные препараты (АГП): антагонисты Са снижают активность ангиотензина II и эндотелина в гладких мышцах артерий, тем самым облегчая вазодилататорный эффект NO, ингибиторы АПФ не только снижают образование АП, но и препятствуют разрушению кининов. Разрабатываются новые АГП, такие как антагонисты рецепторов эндотелина-1. Работы по изучению роли эндотелия в развитии асептического воспаления и значении последнего в инициации атеросклеротического процесса привели к разработке и широкому использованию статиновых препаратов как современных и высокоэффективных гиполипидемических средств.

Наш опыт показывает, что исследование функции эндотелия у пациентов с начальными клиническими проявлениями ЦВП должно включать как функциональные пробы так и биохимические «маркеры». При оценке результатов необходимо рассматривать как первичные нарушения функции эндотелия, так и вторичные – компенсаторно-приспособительные его реакции. Важным является анализ прогностического значения различных форм нарушения функции эндотелия в отношении риска развития острой и хронической кардио- и цереброваскулярной патологии, возможность его модификации при использовании различных лекарственных средств, влияющих на состояние и функцию эндотелия.

### Литература

1. Бувальцев В.И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний // Междунар. мед. журн. - 2001. - №3. - С. 202-208.
2. Варакин Ю.Я., Горностаева Г.В., Манвелов Л.С. и соавт. Клинико-эпидемиологическое исследование патологии нервной системы по данным скрининга открытой популяции Анналы клинической и экспериментальной неврологии. - 2012. - № 1. - С. 6-13.
3. Варакин Ю.Я., Горностаева Г.В., Кравченко М.А., Манвелов Л.С. Особенности выявления пациентов с начальными проявлениями хронической цереброваскулярной патологии при обследовании населения. В Кн.: Возрастные аспекты неврологии /Под редакцией С.М. Кузнецовой. Киев. - 2012. - С. 2-5.
4. Варакин Ю.Я., Ощепкова Е.В., Горностаева Г.В. и соавт. Влияние антигипертензивной терапии на клиническое состояние и качество жизни больных с начальными проявлениями гиперто-

- нической энцефалопатии // Тер. архив. - 2010. - № 12. - С. 10-15.
5. Верещагин Н.В., Гулевская Т.С., Моргунов В.А. Системный подход как основа методологии изучения сосудистых заболеваний головного мозга. В Кн.: Очерки ангионеврологии / Под редакцией З.А. Суслиной. - М., 2005. - С. 11-16.
  6. Верещагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии М., Медицина 1997.- 288 с.
  7. Визир В.А., Волошина И.Н., Абрамов А.В. Изменение гомеостаза вазоактивных пептидов и сосудистой реактивности у больных с цереброваскулярной патологией на фоне артериальной гипертензии. В Кн.: Возрастные аспекты неврологии (Под ред. С.М. Кузнецова). Киев. - 2012. - С. 14-18.
  8. Головченко М.А., Трещинская М.А. Патогенетические особенности локальной регуляции мозгового кровообращения при эндотелиальной дисфункции. В Кн.: Актуальные направления в неврологии (Материалы XIII Международной конференции 27-29 апреля 2011. Судак / Под редакцией Н.Н. Яхно, С.М. Кузнецова. Киев. - 2011. - С. 38-43.
  9. Головченко Ю.И., Трещинская М.А. Особенности физиологии и патологии эндотелия сосудов головного мозга. Обзор современных представлений об эндотелиальной дисфункции // Consilium Medicus. - 2008. - № 11.
  10. Гомазков О.А. Эндотелий – эндокринное дерево. - Природа. - 2000. - № 5.
  11. Гулевская Т.С. Морфологические основы дисциркуляторной энцефалопатии при артериальной гипертензии. В Кн.: II Национальный конгресс Кардионеврология /Под редакцией З.А. Суслиной, М.А. Пирадова, А.В. Фоякина. - М., 2012. - С. 23-29.
  12. Домашенко М.А. Дисфункция эндотелия в остром периоде ишемического инсульта. Автореф. дисс. канд. мед. наук. - М., 2006.
  13. Малахов В.А., Ескин А.Р. Роль эндотелиальной дисфункции в формировании и прогрессировании начальных форм сосудистых заболеваний головного мозга. В Кн.: Актуальные направления в неврологии. Материалы XIII Международной конференции 27-29 апреля 2011, Судак / Под редакцией Н.Н. Яхно, С.М. Кузнецова. - Киев. - 2011. - С. 43-45.
  14. Михин В.П., Дюмина Н.В., Колтунова Т.Ю. и соавт. Дисфункция сосудистого эндотелия и методы ее коррекции цитопротекторами // Поликлиника. - 2008. - №5. - С. 52-55.
  15. Пивоваров Ю.И., Корякина Л.Б., Андреева Е.О. и соавт. Способ оценки адаптивных свойств сосудистой стенки к функциональной нагрузке. Патент на изобретение №2393477 от 27.06.2010.
  16. Поворинская Т.Э. Факторы риска инсульта и цереброваскулярной патологии при изолированной систоло-диастолической гипертензии у лиц пожилого возраста. Автореф. дисс. канд. мед. наук. - М., 2002.
  17. Прокопович М.Е. Прогностическая значимость факторов риска развития острых нарушений мозгового кровообращения у больных с эссенциальной артериальной гипертензией (по данным 10-летнего проспективного исследования) Автореф. дисс. канд. мед. наук. - М., 2006.
  18. Резяпова Н.Х. Клиническое значение фактора Виллебранда у больных артериальной гипертензией. Автореф. дисс. канд. мед. наук. - Самара, 2011.
  19. Резяпова Н.Х., Крюков Н.Н., Киселева Г.И. Фактор фон Виллебранда и толщина комплекса интима-медиа сонных артерий у больных артериальной гипертензией // Казанский мед. журнал. - 2010. - №4. - С. 442-444.
  20. Смертина Е.Г., Прокопенко С.В., Ионова В.Г. и соавт. Состояние системы гемостаза и функции эндотелия при различных подтипах ишемического инсульта в остром и восстановительном периодах // Бюллетень сибирской медицины. - 2009. - № 1. - С. 72-76.
  21. Суслина З.А., Танащян М.М., Ионова В.Г. Кровь, сосудистая стенка, антитромботическая терапия. М., Медицинское издание. - 2005. - 248 с.
  22. Суслина З.А., Танащян М.М., Ионова В.Г. Гемостаз, гемореология и атерогенная активность сосудистой стенки при ишемических нарушениях мозгового кровообращения. В кн.: Очерки ангионеврологии / Под редакцией З.А. Суслиной. - М., 2005. - С. 130-141.
  23. Танащян М.М. Ишемические инсульты и основные характеристики гемореологии, гемостаза и фибринолиза. Автореф. дисс. докт. мед. наук. - М., 1997.
  24. Четчин А.О. Комплексная оценка особенностей кровоснабжения мозга у больных артериальной гипертензией (клинико-ультразвуковое и КТ-исследование) Автореф. дисс. канд. мед. наук. - М., 2001.
  25. Шмидт Е.В. Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга // Журн. невропатол. и психиатр. - 1985. - № 9. - С. 1281-1288.
  26. Шмидт Е.В., Смирнов В.Е., Прохорова Э.С. и соавт. Опыт изучения эпидемиологии цереброваскулярных и кардиоваскулярных заболеваний у мужчин старшего возраста. В Кн.: Вопросы эпидемиологии сосудистых заболеваний головного мозга /Под ред. Е.В. Шмидта. - М., 1972. - С. 7-26.
  27. Aird W.C. The endothelium in health and disease. In Endothelial Biomedicine (Edited by W.C. Aird). - P. 111-113.
  28. Blann A., Foster W., Lip G. Circulating markers of endothelial function In Endothelial Biomedicine (Edited by W.C. Aird). - P. 1602-1609.
  29. Cerelmajer M.C., Sorensen K.E., Goch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // Lancet/ 1992. - V.340. - P. 111-115.
  30. Konig I.R., Ziegler A., Bluhmki E. et al. Predicting long-term outcome after acute ischemic stroke //Stroke. 2008. - V.39. - P. 1821-1826.
  31. Parker J., Gori T. Organic Nitrates. Exogenous nitric oxide administration and its influence on the vascular endothelium. In Endothelial Biomedicine (Edited by W.C. Aird) 2007. - P. 1682-1688.
  32. Veves A., Freeman R. Diagnosing endothelial cell dysfunction. In Endothelial Biomedicine (Edited by W.C. Aird) 2007. - P. 1659-1667.
  33. Weidenfeller C., Shusta T.V. Blood-brain barrier. In Endothelial Biomedicine (Edited by W.C. Aird) . - P. 1124-1134.

#### EVALUATION OF VASCULAR ENDOTHELIAL FUNCTION IN PATIENTS WITH INITIAL CLINICAL MANIFESTATIONS OF CEREBROVASCULAR PATHOLOGY IN ARTERIAL HYPERTENSION

Yu. Ya. Varakin, V.G. Ionova, G.V. Gornostaeva, M.A. Kravchenko, Ye. V. Gnedovskaya, Ye. V. Oschepkova, A.G. Amintaeva, M.V. Kostyeva

##### Summary

The article presents the results of the scoping study on the assessment of vascular endothelial function in patients with initial clinical manifestations of cerebrovascular pathology in arterial hypertension. It is shown that the study of endothelial function in patients with initial clinical manifestations of cerebrovascular pathology should include both functional tests and biochemical markers, and in evaluating the results both primary and secondary (the compensatory-adaptive reaction) endothelial dysfunctions should be considered. It is important to analyze the prognostic value of various forms of endothelial dysfunction on the risk of acute and chronic cardiovascular and cerebrovascular pathology, the possibility of its modification when using various drugs affecting the condition and function of the endothelium.

**Keywords:** vascular endothelium, cerebrovascular pathology, arterial hypertension, prognostic value, medicines.