

Функция эндотелия у больных с начальными клиническими проявлениями хронической цереброваскулярной патологии при артериальной гипертонии

Ю.Я. Варакин, Е.В. Гнедовская, Г.В. Горностаева, В.Г. Ионова, М.В. Костырева, М.А. Кравченко, А.А. Шабалина, З.А. Суслина

ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН (Москва)

Профилактика развития и прогрессирования хронической цереброваскулярной патологии (ХЦВП) является приоритетным направлением предупреждения цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ). При этом особое внимание уделяется начальным клиническим проявлениям данной патологии, в развитии которой особое место занимает дисфункция эндотелия. Целью исследования явился анализ особенностей состояния функции эндотелия у пациентов с начальными проявлениями ХЦВП при неосложненной артериальной гипертонии (АГ). Комплексное унифицированное обследование прошли 48 мужчин и 61 женщина (средний возраст $57,4 \pm 5,8$ лет). Исключались пациенты, перенесшие острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) или острый коронарный синдром (ОКС), черепно-мозговую травму или тяжелое соматическое заболевание, а также имеющие стеноз магистральных артерий головы (МАГ) более 30%. Обследование включало наряду с клиническим и неврологическим осмотром проведение УЗИ, Эхо-КГ, СМАД, МРТ/КТ, комплексное нейропсихологическое обследование. Функция эндотелия исследовалась с помощью функциональных проб (гемореологическая и вазоактивная манжеточная проба (МП), ЦВР с нитроглицерином). В качестве биохимических маркеров состояния функции эндотелия использовались фактор фон Виллебранда (ФВ) и гомоцистеин (ГЦ). Получены следующие данные: установлена значительная частота нарушения функции эндотелия у лиц с неосложненной АГ (64%), показана высокая частота совпадения результатов обеих МП. Выявлена зависимость результатов гемореологической МП от исходных показателей. Для оценки прогностического значения дисфункции эндотелия в отношении прогрессирования ХЦВП целесообразна организация проспективного наблюдения за когортой.

Ключевые слова: эндотелий, дисфункция, начальные проявления недостаточности кровоснабжения мозга (НПНКМ), дисциркуляторная энцефалопатия, хроническая цереброваскулярная патология.

Введение

Острые нарушения мозгового кровообращения, несмотря на безусловную медицинскую и социальную значимость, являются лишь частью патологии мозга, относящейся к ЦВЗ.

Существенное место в структуре заболеваемости ЦВЗ занимают ХЦВП, проявляющиеся нарушением когнитивных функций, ходьбы, эмоционально-волевыми расстройствами, которые обычно имеют прогрессивное течение и приводят к инвалидизации пациента. Особое значение приобретает изучение начальных клинических проявлений данной патологии, которые могут определяться как у пациентов на ранней стадии заболевания, так и у лиц с далеко зашедшим церебральным патологическим процессом, длительно протекавшим асимптомно [18].

К начальным проявлениям ХЦВП относят НПНКМ и дисциркуляторную энцефалопатию первой стадии (ДЭП-I). Оба эти состояния диагностируются на основании жалоб пациента, данных неврологического статуса, наличия у обследуемого системного сосудистого заболевания и исключения форм патологии, вызывающей сходные клинические проявления. Качество диагностики существенно повышается при проведении целенаправ-

ленного психологического тестирования (память, умственная работоспособность, пространственная ориентировка, уровень суждений). Современные высокотехнологичные диагностические методики (дуплексное сканирование МАГ, нейровизуализация и др.) дают важную для диагностики информацию у больных в стадии выраженных нарушений (ДЭП-III ст., нейродегенеративный процесс). У пациентов с начальными проявлениями ЦВП эти методы выявляют незначительные и неспецифичные изменения [3].

Определенные сложности диагностики НПНКМ и ДЭП-I возникают в связи с терминологическими особенностями. Основным критерием диагностики этих состояний является наличие комплекса «церебральных жалоб», обусловленных, как считается, функциональной недостаточностью кровоснабжения мозга, возникающей при повышенной когнитивной нагрузке или в неблагоприятных условиях. Объективизация недостаточности кровоснабжения у таких пациентов остается нерешенной задачей. Таким образом, в настоящее время этот симптомокомплекс в клинической практике чаще относят к проявлениям невротических расстройств (астено-невротический, астено-депрессивный синдромы). В то же время, патологические изменения на начальных стадиях цереброваскулярной патологии могут быть сложнее, чем это представлялось ранее.

Нарушения микроциркуляции и метаболизма мозга, характерные для АГ и атеросклероза, как системных форм патологии, с которыми может быть связано развитие НПНКМ, не обязательно являются результатом гипоперфузии мозга. Существенное влияние оказывают также изменения гемореологических характеристик крови (вязкость, деформируемость эритроцитов, гидродинамическое сопротивление и др.). Для нервной ткани особое значение имеет нарушение энергетического метаболизма вследствие повышения уровня перекисного окисления липидов, белков, нуклеотидов, приводящее к изменению адекватного функционирования клеточных мембран (нарушение функции эндотелия, проницаемости гематоэнцефалического барьера). Возможно прямое повреждение нейронов рядом метаболитов, в частности, ангиотензином II.

Под влиянием указанных факторов у пациентов с АГ, несмотря на умеренное повышение АД, отсутствие гемодинамически значимой патологии МАГ и нарушений системной гемодинамики, развивается церебрастенический синдром и появляется комплекс субъективных проявлений, условно названных «церебральными» жалобами, которые ухудшают качество жизни пациента и являются маркерами повышенного риска развития как ОНМК, так и ОКС [2].

Унифицированная диагностика НПНКМ необходима не только при проведении эпидемиологических популяционных исследований, но также при оценке эффективности различных лечебных и профилактических мероприятий у больных с ХЦВП и при формировании групп лиц с АГ, требующих первоочередных профилактических мероприятий.

В настоящее время считается общепризнанным, что ключевым независимым фактором риска развития практически всех болезней системы кровообращения (АГ, атеросклероз, ИБС, сахарный диабет) является дисфункция эндотелия. Эндотелий обеспечивает баланс регуляторных субстанций, контролирующих циркуляторный гомеостаз, адекватный кровоток, метаболизм. Эндотелий участвует в регуляции сосудистого тонуса, процессов гемостаза, воспаления, барьерно-транспортной функции сосудистой стенки, иммунного ответа организма, ремоделирования сосудов [1, 7, 19, 24]. Изучение функции эндотелия у пациентов с НПНКМ поможет уточнить роль этой важнейшей функциональной структуры сосудистой стенки в формировании как острых, так и хронических форм ЦВЗ.

Цель исследования:

Анализ особенностей состояния функции эндотелия у пациентов с начальными клиническими проявлениями цереброваскулярной патологии при неосложненной артериальной гипертензии 1-2 ст. Выявление возможных ассоциаций дисфункции эндотелия с начальными проявлениями ХЦВП и основными характеристиками артериальной гипертензии.

Объект и материалы исследования

Комплексное унифицированное обследование в клинике ФГБУ «НЦН» РАМН прошли 109 пациентов 50–69 лет (средний возраст 57,4±5,8 лет), в т.ч. 48 мужчин и 61 женщина с начальными проявлениями ХЦВП при АГ 1-2-й степени (АД 140–179/90–109 мм рт. ст.). Группу сравнения для анализа биохимических данных составили 20 здоровых доноров, сопоставимых с основной группой пациентов по возрасту и полу.

В соответствии с отечественной классификацией ЦВЗ [18], по клиническим показателям обследованные разделены на следующие группы: НПНКМ – 77/109 (70,6%) больных; ДЭП-I – 20/109 (18,3%) больных; ДЭП-II стадии – 12/109 (11,1%) больных.

Критерии исключения:

1. АГ 3-ей степени (АД 180/110 мм рт. ст. и выше).
2. ОНМК в анамнезе (инсульт, ТИА).
3. ДЭП-III стадии (выраженные нарушения двигательных и/или когнитивных функций).
4. Тяжелая ИБС (ОКС в анамнезе, сердечная недостаточность, мерцательная аритмия).
5. Сахарный диабет.
6. Тяжелая соматическая патология.
7. Черепно-мозговая травма в анамнезе.
8. Хронический алкоголизм.
9. Атеросклеротические бляшки более 30% диаметра МАГ.

Всем пациентам проводилось унифицированное общеклиническое и неврологическое, а также комплексное нейропсихологическое обследование с оценкой состояния памяти, внимания, умственной работоспособности, включавшее тесты Лурия, Мюнстерберга, Арнольда-Кольмана, таблицы Шульце, «Госпитальную шкалу тревоги и депрессии», шкалу Гамильтона, MMSE.

Состояние вещества и ликворной системы мозга оценивалось методом МРТ/КТ, проводилось Эхо-КГ исследование с расчетом индекса массы миокарда левого желудочка с учетом пола больных и разделением на умеренную и выраженную гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ). Проводилось мониторирование суточного АД (СМАД). Для выявления атеросклероза МАГ выполнялось ультразвуковое дуплексное сканирование (ДС).

Проводился анализ основных клинических и инструментальных показателей с доказанным неблагоприятным влиянием на течение АГ. Оценивалась их ассоциация с функцией эндотелия. Полученные данные представлены в табл. 1-3.

таблица 1: Представленность факторов риска болезней системы кровообращения.

Факторы риска	Представленность, %
Отягощенная по болезням системы кровообращения (БСК) наследственность	96 (109) 88,1
Недостаточная физическая активность	46 (109) 42,2
Курение	31 (109) 28,4
Индекс массы тела (Кетле) до 25 (норма) 25–29 30–34 35 и более	25 (109) 22,9 42 (109) 38,5 31 (109) 28,4 11 (109) 10,2
Сахарный диабет	6 (109) 5,5
Синдром перемежающейся хромоты	2 (109) 1,8
Ишемическая болезнь сердца	20 (109) 18,3

таблица 2: Характеристика основных параметров артериальной гипертонии

Показатель	Значение показателя
Среднее систолическое АД	149,1±13,0 мм рт. ст.
Среднее диастолическое АД	94,8±8,2 мм рт.ст.
Среднее гемодинамическое АД	112,9±9,1 мм рт. ст
Среднее пульсовое АД	54,2±9,1 мм рт. ст.
Средняя давность выявления АГ	10,4±8,9 лет
АГ с лабильным течением	34 (109) 31,2%
Обострения АГ	87 (109) 79,8%
Гипертонические кризы	65 (109) 59,6%
Гипертрофия левого желудочка	65 (109) 59,6

таблица 3: Антигипертензивная терапия (АГТ)

Проведение АГТ	Количество пациентов, %
Знали о своем заболевании (АГ)	100%
Никогда не принимали антигипертензивные препараты (АГП)	23 (109) 21,1%
Разовый прием АГП	43 (109) 39,5%
Курсовой прием АГП	19 (109) 17,4%
Проведение постоянной АГТ	24 (109) 22,0%

Исследование функции эндотелия

Для оценки функции эндотелия используются два подхода: проведение функциональных проб и исследование биохимических маркеров.

В работе применялись следующие функциональные пробы:

1. Гемореологическая манжеточная (оценка регуляции системы гемостаза, фибринолиза и атромбогенного потенциала сосудистой стенки). Кратковременная компрессия сосудов плеча в норме приводит к снижению показателя АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов (АТФ-АТ) и повышению уровня фибринолитической активности крови (ФА) [13–15].
2. Ультразвуковая манжеточная проба (МП) на потокзависимую вазодилатацию плечевой артерии (вазоактивная функция эндотелия). Исследуется «эндотелий-зависимая» дилатация плечевой артерии (ПА) в ответ на увеличение напряжения сдвига, определяемое механочувствительными рецепторами эндотелия при реактивной гиперемии после 5 мин окклюзии манжеткой. Нормальной реакцией на пробу является увеличение диаметра ПА не менее чем на 10% [26].
3. «Эндотелий-независимая» вазодилатация или проба на «цереброваскулярную реактивность» с определением изменения скорости кровотока по средней мозговой артерии после приема нитроглицерина [22, 28].

Биохимические маркеры состояния функции эндотелия – ФВ, гомоцистеин.

Статистическая обработка проводилась с помощью пакета программ Statistica 8.0 (StatSoft, США). Сравнение двух

групп по количественному признаку в зависимости от нормальности распределения проводили с помощью параметрического t-критерия Стьюдента или непараметрического критерия Манна-Уитни (Mann-Whitney U-test). Несколько независимых групп сравнивали с учетом равенства дисперсий, выявленного на основании теста Левена, с помощью параметрического метода анализа вариаций (Analysis of Variance – ANOVA) или непараметрического метода Краскелла-Уоллиса (Kruskal-Wallis ANOVA). Для выявления связи признаков использовалась ранговая корреляция по Спирмену. Сопоставление качественных показателей проводилось с помощью двустороннего критерия статистической значимости Фишера или χ^2 с поправкой Йетса в зависимости от числа обследованных.

Результаты исследования

До проведения обследования антиагрегантные препараты принимали только 12% пациентов, 22% постоянно проводили антигипертензивное лечение. Указанные группы препаратов были отменены за 2 недели до обследования.

Первичное (до манжеточной пробы) исследование показателей системы гемостаза и фибринолиза у пациентов с начальными проявлениями ХЦВП не выявило нарушения коагуляционных свойств плазмы крови. Средние показатели вязкости крови при скорости сдвига 210 сек (4,0±0,5) и 120 сек (7,0±1,6), фибриногена (4,0±3,9), гематокрита (43,3±5,5), индекса фибринолиза (0,9±0,8) не отличались от нормы. АДФ-АТ была нормальной или сниженной у 61,7% обследованных и повышена у 38,3%. Показатели ФА в 53,3% случаев были снижены, в 19,1% – повышенными и в 27,6% – нормальными. У большинства пациентов отмечалась сбалансированность показателей прокоагулянтной системы и системы фибринолиза.

При проведении МП нормальная реакция обоих показателей (АДФ-АТ и ФА) отмечалась только у 17,3% обследуемых. В 51,9% наблюдалась адекватная реакция лишь одного из показателей. «Парадоксальная» реакция обоих параметров выявлена у 30,8% пациентов. Динамика АДФ-АТ и ФА зависела от их исходных значений. Адекватное снижение АДФ-АТ отмечалось при ее исходном повышении. Менее выраженная реакция была при исходных нормальных или пониженных значениях показателя.

Группы с различной реакцией на МП не отличались по уровню АД, систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД), гемодинамическому и пульсовому АД, по полу, ИМТ, отягощенной наследственности, курению. Выявлена обратная корреляция АДФ-АТ с гипертоническим индексом времени (ДАД в дневные часы) и утренней динамикой ДАД.

Анализ (ANOVA) показал ассоциацию ряда параметров, характеризующих менее благоприятное течение АГ в основном со сниженными параметрами АДФ-АТ, при которых отмечалась большая частота и выраженность гипертонических кризов; более значительные атеросклеротические изменения магистральных артерий головы; более высокие показатели ФВ и гомоцистеина.

Ультразвуковая МП выявила нарушение в виде снижения вазомоторной реактивности у 62/101 (61,4%) обследованных. Совпадение нарушения функции эндотелия, по данным МП (гемореологической и ультразвуковой), наблюдалось в 64,3% случаев. Расхождение результатов было значи-

тельно реже (в 35,7% случаев), в т.ч. снижение реактивности только по данным ультразвуковой пробы отмечалось в 16,3% случаев и только гемореологической пробы – в 19,4%. Таким образом, установлена высокая частота совпадения результатов двух МП, позволяющих тестировать функцию эндотелия. Сохранность показателей реактивности при проведении как гемореологической, так и ультразвуковой МП выявлялась только в 18,4% случаев. Нарушения результатов одной из МП при нормальных показателях другой – в 35,7% и снижение реактивности по данным обеих проб определялось – в 45,9%.

Цереброваскулярная реактивность. Индекс реактивности (ИР) составил в среднем $14,9 \pm 7,4$ и был выше у женщин, чем у мужчин (соответственно $16,8 \pm 7,3$ и $12,5 \pm 6,8$, $p=0,003$). Индекс снижался при атеросклеротических изменениях МАГ (соответственно $12,0 \pm 5,5$ и $16,3 \pm 7,4$, $p=0,02$), а также при выраженной ГЛЖ (соответственно $15,6 \pm 6,1$ и $11,8 \pm 4,9$, $p=0,03$). Выявлена достоверная обратная корреляция ИР с вязкостью крови ($R=-0,4$, $p=0,0001$), а также величиной и скоростью утреннего подъема АД ($R=-0,2$, $p=0,03$). В целом снижение ЦВР отмечалось у 46/100 (46%) обследованных.

Биохимические маркеры состояния функции эндотелия – ФВ и гомоцистеин. Повышение уровня указанных маркеров отмечены у большинства пациентов, соответственно у 58,7% и у 69,7%. Выявлена достоверная корреляция указанных параметров между собой ($R=0,3$, $p=0,02$). Нормальные значения обоих показателей определялись только у 14,7% обследованных. Оба показателя были повышены у 43,1% больных. Повышение только одного из маркеров – у 42,2%. Чаще отмечалось повышение только ГЦ, чем одного ФВ. Не получено ассоциации параметров ФВ и ГЦ с результатами МП. Сопоставление двух полярных групп обследуемых: первая – с повышением как уровня ФВ, так и ГЦ; вторая – с нормальными значениями обоих факторов, не выявило различий по большинству параметров, характеризующих АГ (наличие факторов риска БСК, гипертонические кризы, ИБС, данных СМАД и др.). Выявлена ассоциация одновременного повышения ФВ + ГЦ с повышенной частотой колебаний АД и ГЛЖ.

Обсуждение полученных данных

Первичная и вторичная дисфункция эндотелия, по-видимому, является ключевым фактором развития нарушений метаболизма и повреждения нервной ткани при таких формах системной патологии, как АГ и атеросклероз. Анализ функции эндотелия у конкретных пациентов с АГ позволит персонализировать подходы к лечению и профилактике осложнений этих БСК. В то же время исследований, посвященных этим проблемам у пациентов с неосложненной АГ недостаточно. Во многом это связано с тем, что оценка функционального состояния эндотелия является сложной в связи с рядом его особенностей [5, 6].

Прямое определение содержания и активности ключевого фактора, определяющего функцию эндотелия (оксида азота – NO) у пациентов, недоступно из-за нестабильности и короткого времени жизни NO.

Эндотелий коронарных, легочных, церебральных сосудов, несмотря на гистологическую схожесть, существенно различается по типам экспрессируемых рецепторов, спектру синтезируемых биологически активных субстанций (цитокинов).

Синтезируемые эндотелием активные вещества являются в большинстве случаев функциональными антагонистами, поэтому нарушения могут быть следствием не только изменения концентрации отдельных цитокинов, но и их дисбаланса.

Уровень отдельного «маркера» может быть как результатом нарушения функции эндотелия, так и следствием компенсаторных реакций. При изучении функции эндотелия чаще анализируются субстанции, имеющие преимущественное отношение к системе гемостаза и фибринолиза – ФВ, тканевой активатор плазминогена, антитромбин III. Выполнено ряд проспективных наблюдений, показавших прогностическое значение указанных факторов в отношении развития инфаркта миокарда, ишемического инсульта, атеросклероза периферических сосудов. Особенно много исследований проведено с ФВ. Это объясняется тем, что данный фактор синтезируется только эндотелиальными клетками и мегакариоцитами, 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 ишемических инсультов [27]. Повышенный уровень ФВ выявлялся преимущественно у пациентов с выраженными формами заболеваний системы кровообращения [6, 11, 21]. Исследований у пациентов с неосложненной АГ немного [9, 11, 12].

Исследование показало, что базовые показатели системы гемостаза и фибринолиза, а также такой «результатирующий» показатель, как вязкость крови при различных скоростях сдвига, были у большинства обследованных в пределах нормы. В то же время анализ функциональных проб и уровня биохимических маркеров позволил установить снижение функциональных возможностей эндотелия у значительного числа пациентов – измененная реакция при проведении гемореологической МП выявлена у 66%, снижение вазомоторной реактивности – у 61,4% обследованных, повышение уровня ФВ – 58,7% и ГЦ – 69,7%. Установлена высокая частота совпадений результатов двух МП. Данные о нарушении функции эндотелия при проведении как гемореологической, так и ультразвуковых проб отмечено в 64,3% случаев.

Динамика АДФ-АТ после снятия манжетки зависела от базового уровня показателя – была выявлена более выраженная реакция при повышении исходных показателей. Реакция была снижена или отсутствовала при их исходном снижении. Низкая реактивность в этом случае может быть результатом хорошей компенсации. Однако снижение уровня АДФ-АТ может также оказаться следствием истощения медиаторных систем тромбоцитов вследствие их хронической стимуляции на фоне прокоагулянтного состояния системы гемостаза. Оценке данных помогает определение уровня маркеров функции эндотелия – ФВ и ГЦ. Низкие показатели АДФ-АТ и выявленные наряду с этим высокие значения ФВ могут указывать на неадекватность снижения АТ. Более того, снижение параметров АДФ-АТ в отличие от повышенных показателей, ассоциировалось с большей частотой гипертонических кризов, изменениями МАГ, более высокими показателями ФВ и ГЦ.

Интерпретация результатов гемореологической МП сопряжена с рядом сложностей из-за необходимости одновременной оценки двух разнонаправленных в норме показателей (АДФ-АТ и ФА), а также в связи с выявленной зависимостью реакции от исходного уровня.

Снижение ЦВР отмечено у 46% пациентов — в большей степени при атеросклерозе МАГ, ГЛЖ, обратно коррелировала с вязкостью крови и скоростью утреннего подъема АД, по данным СМАД.

Важность изучения функции эндотелия не только у пациентов с тяжелыми формами ЦВБ, но и у лиц с начальными их проявлениями не вызывает сомнений. Необходима оценка прогностической значимости изменений функции эндотелия у больных с АГ. Для этого необходимо проведе-

ние проспективных наблюдений за пациентами, прошедшими первичное обследование с комплексной оценкой различных эндотелиальных функций. Перспективным является изучение влияния антигипертензивной терапии на функциональное состояние эндотелия, оценка значимости не только повышенных, но и низких параметров АДФ-АТ для выяснения состояния системы гемостаза и проведения активной антиагрегантной терапии. Требуется совершенствование оценки такого сложного по его интерпретации исследования, как гемореологическая МП.

Указанные исследования позволят подойти к персонализированным рекомендациям по лечению АГ, повысят эффективность антигипертензивной и антиагрегантной терапии для предупреждения как острых, так и хронических нарушений мозгового кровообращения.

Список литературы

1. Бувалицев В.И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. *Международ. мед. журн.* 2001; 3: 202–208.
2. Варакин Ю.Я. Эпидемиологические аспекты профилактики острых нарушений мозгового кровообращения. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 1994.
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.* Киев, 2012: 2–5.
4. 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.* Киев, 2012: 14–18.
5. Головаченко 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.* Киев, 2011: 38–43.
6. Головаченко Ю.И., Трещинская М.А. Особенности физиологии и патологии эндотелия сосудов головного мозга. Обзор современных представлений об эндотелиальной дисфункции. *Consilium Medicus* 2008; 11.
7. Гомазков О.А. Эндотелий — эндокринное дерево. *Ж. Природа* 2000; 5.
8. Домашенко М.А. Дисфункция эндотелия в остром периоде ишемического инсульта. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2006.
9. 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.* Киев 2011: 43–45.
10. Михин В.П., Дюмина Н.В., Колтунова Т.Ю. и др. Дисфункция сосудистого эндотелия и методы ее коррекции цитопротекторами. *Поликлиника* 2008; 5: 52–55.
11. Резяпова Н.Х. Клиническое значение фактора Виллебранда у больных артериальной гипертензией. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Самара, 2011.
12. 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: 442–444.
13. Смертина Е.Г., Прокопенко С.В., Ионова В.Г. и др. Состояние системы гемостаза и функции эндотелия при различных подтипах ишемического инсульта в остром и восстановительном периодах. *Бюллетень сибирской медицины* 2009; 1: 72–76.
14. Суслина З.А., Танашия М.М., Ионова В.Г. Кровь, сосудистая стенка, антитромботическая терапия. М.: Медицинское издание, 2005.
15. Суслина З.А., Танашия М.М., Ионова В.Г. Гемостаз, гемореология и атромбогенная активность сосудистой стенки при ишемических нарушениях мозгового кровообращения. В кн.: *Очерки ангионеврологии (под редакцией З.А. Суслиной).* М., 2005: 130–141.
16. Танашия М.М. Ишемические инсульты и основные характеристики гемореологии, гемостаза и фибринолиза. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 1997.
17. Четкин А.О. Комплексная оценка особенностей кровоснабжения мозга у больных артериальной гипертензией (клинико-ультразвуковое и КТ-исследование) Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2001.
18. Шмидт Е.В. Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга. *Журн. невропатол. и психиатр.* 1985; 9: 1281–1288.
19. Aird W.C. The endothelium in health and disease. In *Endothelial Biomedicine* (Edited by W.C. Aird): 1111–1113.
20. 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; 340: 1111–1115.
21. Konig I.R., Ziegler A., Bluhmki E. et al. Predicting long-term outcome after acute ischemic stroke. *Stroke* 2008; 39: 1821–1826.
22. 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: 1682–1688.
23. Veves A., Freeman R. Diagnosing endothelial cell dysfunction. In *Endothelial Biomedicine* (Edited by W.C. Aird) 2007: 1659–1667.
24. Weidenfeller C., Shusta T.V. Blood-brain barrier. In *Endothelial Biomedicine* (Edited by W.C. Aird): 1124–1134.

Endothelial function in patients with arterial hypertension and initial clinical symptoms of chronic cerebral insufficiency

Yu.Ya. Varakin, E.V. Gnedovskaya, G.V. Gornostaeva, V.G. Ionova, M.V. Kostyreva, M.A. Kravchenko, A.A. Shabalina, Z.A. Suslina

Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences (Moscow)

Key words: endothelium, dysfunction, initial clinical symptoms of chronic cerebral insufficiency, vascular encephalopathy.

Prevention of chronic cerebral blood supply insufficiency is the leading aspect in prevention of cerebrovascular diseases. Initial stages of these changes are of special interest, with endothelial dysfunction playing the major role. The aim of the study is to assess the function of endothelium in patients with initial stages of chronic cerebral blood supply insufficiency and non-complicated hypertension. We included 48 men and 61 women (mean age 57.4 ± 5.8 years) to perform complex standardized assessment. Patients with history of stroke or acute coronary syndrome, head trauma or other severe disease, or stenosis of cervical arteries $\geq 30\%$ were excluded. We performed clinical evaluation with assessment of neurological deficit and duplex ultrasound of cervical arteries, echocardiography, 24-hour

blood pressure monitoring, brain MRI or CT and complex neuropsychological testing. Endothelial function was assessed with functional tests (hemoreological and vasoactive cuff test, test of cerebrovascular reactivity with nitroglycerine). We tested the level of Von Willebrand factor and homocystein as biomarkers of endothelial function. The rate of endothelial dysfunction in patients with non-complicated hypertension was 64%, and high agreement rate of both cuff tests was revealed. The hemoreological cuff test was difficult to perform, and its results were highly dependent on the initial values. Prospective studies are needed to estimate the prognostic value of endothelial dysfunction for the progression of the chronic cerebral blood supply insufficiency.

Контактный адрес: Варакин Юрий Яковлевич – докт. мед. наук, проф., рук. лаб. эпидемиологии и профилактики заболеваний нервной системы ФГБУ «НЦН» РАМН. 125367, Москва, Волоколамское ш., 80. Тел.: +7 (495) 490-24-21; e-mail: in-epid@yandex.ru;

Суслина З.А. – директор ФГБУ «НЦН» РАМН, рук. отд. острых нарушений мозгового кровообращения с палатами интенсивной терапии;

Гнедовская Е.В. – ученый секретарь ФГБУ «НЦН» РАМН;

Горностаева Г.В. – вед. науч. сотр. ФГБУ «НЦН» РАМН;

Ионова В.Г. – рук. лаб. ФГБУ «НЦН» РАМН;

Костырева М.В. – науч. сотр. ФГБУ «НЦН» РАМН;

Кравченко М.А. – ст. науч. сотр. ФГБУ «НЦН» РАМН;

Шабалина А.А. – науч. сотр. ФГБУ «НЦН» РАМН.