

# Дисфункция эндотелия при ишемических нарушениях мозгового кровообращения

З.А. Суслина, М.М. Танащян, М.А. Домашенко, В.Г. Ионова, А.О. Чечёткин

Научный центр неврологии РАМН, Москва

*В основе полиморфизма ишемических нарушений мозгового кровообращения лежат разнообразные патогенетические механизмы (атеротромбоз, кардиоцеребральная эмболия, патология мелких внутримозговых сосудов при артериальной гипертензии), среди которых одно из ключевых мест занимают нарушения функции эндотелия и системы гемостаза. На сегодняшний день эндотелиальная дисфункция считается принципиально важным звеном патогенеза артериальной гипертензии и атеросклероза, а также их осложнений, среди которых одно из первых мест занимает ишемический инсульт. Целью исследования явилась оценка функции эндотелия у пациентов с острым ишемическим инсультом с помощью биохимических (исследование уровня антитромбина III, фактора фон Виллебранда) и ультразвуковых (проба на эндотелий-зависимую вазодилатацию плечевой артерии) методов. Показано, что ишемические нарушения мозгового кровообращения развиваются в условиях дисбаланса выработки эндотелием веществ с прокоагулянтной (повышение содержания фактора фон Виллебранда) и антикоагулянтной активностью (уменьшение выработки антитромбина III), то есть протекают на фоне эндотелиальной дисфункции. Продемонстрированы ультразвуковые признаки дисфункции эндотелия у пациентов с ишемическими нарушениями мозгового кровообращения. Эндотелиальная дисфункция максимальна у пациентов в остром периоде ишемического инсульта, ее выраженность не зависит от патогенетического подтипа инсульта. У пациентов с острым ишемическим инсультом обнаруживается относительная сопряженность выраженности неврологического дефицита и степени эндотелиальной дисфункции.*

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, дисфункция эндотелия, гемостаз, манжеточная проба, антитромбин III, фактор фон Виллебранда.

Важной вехой в ангионеврологии стала разработка концепции дисрегуляции системы гемостаза как универсального патогенетического фактора развития ишемических нарушений мозгового кровообращения (НМК) [8]. Одним из основных звеньев гемостатической активации, сопровождающей течение острого НМК, является уменьшение атромбогенных свойств эндотелия сосудистой стенки [9]. Иначе говоря, важное значение в развитии сосудистых заболеваний головного мозга имеют не только структурные изменения церебрального сосудистого русла, но и нарушения функциональных свойств сосудистой стенки.

В настоящее время основным объектом внимания исследователей стал эндотелий сосудов, который считается как органом-мишенью для артериальной гипертензии и атеросклероза, так и эффектором в патогенезе их осложнений [2, 7, 30, 31].

Вырабатывая различные биологически активные вещества, эндотелий принимает непосредственное участие в поддержании сосудистого тонуса, атромбогенности сосудистой стенки, регуляции адгезии и агрегации тромбоцитов, проявляет про- и антикоагулянтную, фибринолитическую активность, участвует в процессах воспаления и ангиогенеза [5, 18, 29]. Находясь в постоянном непосредственном контакте с кровью, эндотелий получает сигналы как гуморальным путем (под воздействием циркулирующих в крови веществ, рецепторы к которым находятся на луминальной поверхности эндотелия), так и при непосредственном взаимодействии клеток крови с чувствительными структурами эндотелиоцитов и при изменении напряжения сдвига (при изменении линейной скорости кровотока).

Понятие эндотелиальной дисфункции (ЭД) включает в себя структурные и функциональные изменения эндотелия и выражается в неадекватной реакции и/или образовании в эндотелии различных биологически активных веществ [2, 5, 13]. В связи с этим для оценки функции эндотелия исследуют содержание продуцируемых эндотелием веществ, а также проводят различные провокационные пробы, в частности, манжеточную пробу (МП) с кратковременной ишемией тканей плеча. К наиболее селективным маркерам ЭД относят: фактор фон Виллебранда, антитромбин III, простациклин, тканевый активатор плазминогена t-PA, десквамированные эндотелиальные клетки, клеточные и сосудистые молекулы адгезии (P- и E-селектины, ICAM-1, VCAM-1), ингибитор тканевого фактора (TFPI), NO и другие [5, 31]. Функциональное состояние эндотелия определяется также и при ультразвуковой МП на эндотелий-зависимую вазодилатацию плечевой артерии, основанной на феномене реактивной гиперемии плечевой артерии после ее компрессии манжетой сфигмоманометра [12, 15].

ЭД признается одним из универсальных механизмов развития тромбоза, неоангиогенеза, ремоделирования сосудов, внутрисосудистой активации тромбоцитов и лейкоцитов и т. д. [2, 5, 18, 29], играющих важную роль в возникновении и прогрессировании цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ).

Однако функция эндотелия и его взаимодействие с системой гемостаза при ишемических НМК изучены недостаточно, что и определило цель нашего исследования.

## Характеристика больных и методов исследования

Проведено обследование 133 пациентов с ишемическими НМК. Основную группу составили 65 пациентов с первичным полушарным ишемическим инсультом (ИИ) в возрасте от 33 до 86 лет (средний возраст 65 [57, 74] лет), из них 34 мужчины и 31 женщина, поступивших в Научный центр неврологии РАМН в первые 48 часов после развития очаговой неврологической симптоматики. Группу сравнения, сопоставимую по возрасту и полу, составили 68 пациентов (36 мужчин, 32 женщины, средний возраст 60 [55, 67] лет) с хроническими НМК (дисциркуляторная энцефалопатия, остаточные явления перенесенных ишемических НМК полушарной локализации).

Верификация диагноза и установление патогенетического подтипа ИИ проводились при помощи: магнитно-резонансной томографии головного мозга в стандартных режимах (T1, T2, T2d-f) и режиме диффузионно-взвешенных изображений; ультразвукового дуплексного сканирования интра- и экстракраниальных артерий; исследования сердечной деятельности (ЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ, ЭхоКГ).

Для объективизации степени выраженности имеющихся клинических симптомов у пациентов основной группы были использованы: шкала инсульта Национального института здоровья (National Institute of Health Stroke Scale – NIHSS), Европейская шкала инсульта (European Stroke Scale – ESS), Скандинавская шкала. Оценка неврологического дефицита у больных с острыми НМК проводилась при поступлении (в первые 48 часов развития неврологической симптоматики), на 5–7-е и 21-е сутки заболевания.

Исходя из цели работы, всем больным было проведено детальное исследование крови (общий анализ, уровень глюкозы, липидный профиль, электролиты плазмы крови) с акцентом на определении основных гемореологических и гемостатических показателей: вязкости крови (ВК), агрегации тромбоцитов (АТ), гематокрита (Ht), фибриногена (Фг), международного нормализованного отношения (МНО), протромбинового индекса (ПТИ), активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), ретракции кровяного сгустка (РКС), фибринолитической активности плазмы крови (ФАП), индекса фибринолиза (ИФ), в том числе маркеров ЭД – антитромбина III (АТ III), фактора фон Виллебранда (фФВ), тканевого активатора плазминогена (t-РА).

Определение ВК проводилось на ротационном вискозиметре АКР-2 (Россия) при различных скоростях сдвига (210, 200, 100, 20 и 10 с<sup>-1</sup>). АТ определялась по методу G. Vorn (1962), усовершенствованном J. O'Brien (1964), при воздействии АДФ в конечной концентрации  $1,2 \cdot 10^{-6}$  мМ (АДФ-АТ) и адреналина в концентрации  $6,2 \cdot 10^{-6}$  мМ (Адр-АТ) на агрегометре Алат 2 (Biola Ltd., Россия). Основные гемостатические показатели исследовались с помощью автоматического коагулометра ACL 9000 (Instrumentation Laboratory, США). Определение концентрации t-РА проводилось иммуноферментным методом (ELISA) с использованием реактивов Bender Medsystems (Австрия) на цифровом иммуноферментном анализаторе VICTOR2 (Perkin Elmer, США).

Исследование описанных выше показателей крови у пациентов с ИИ проводилось в первые 48 часов, на 5–7-е и 21-е

сутки развития симптоматики. У пациентов группы сравнения данные показатели оценивались однократно.

С целью изучения атромбогенного потенциала сосудистой стенки у всех пациентов с ишемическими НМК параметры гемостаза, а также биохимические маркеры ЭД исследовались до и после проведения функциональной МП, основанной на создании кратковременной (3–5 минут) локальной ишемии сосудов плеча манжетой сфигмоманометра. При проведении этой пробы происходит активация атромбогенной активности сосудистой стенки вследствие дополнительного образования и высвобождения из нее простациклина, t-РА, АТ III, а также ряда других веществ, что приводит у здоровых людей к снижению АТ, увеличению в крови уровня АТ III и повышению ФАП [13]. С помощью МП у всех больных оценивалась антиагрегационная (АА), антикоагулянтная (АК) и фибринолитическая активность (ФА) сосудистой стенки, которые определялись как отношение изменения показателей гемостаза до и после МП к исходным.

Сосудодвигательная функция эндотелия сосудов оценивалась с помощью ультразвуковой МП с исследованием эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии. Измерялись диаметр и максимальная скорость кровотока в плечевой артерии до и после ее транзиторной окклюзии путем компрессии плеча манжетой сфигмоманометра выше места локации сосуда. В норме восстановление кровотока по плечевой артерии после ее окклюзии приводит к временному увеличению напряжения сдвига, что, в свою очередь, сопровождается высвобождением из эндотелия ряда веществ, обладающих вазодилататорной активностью, прежде всего оксида азота (NO), это и обуславливает увеличение диаметра плечевой артерии. Прирост диаметра плечевой артерии у здоровых лиц составляет не менее 10% [15].

Статистическая обработка результатов проводилась с применением программ Microsoft Excel и пакета компьютерных прикладных программ Statistica, версия 6.0 (StatSoft, 2003), при этом применялись непараметрические методы анализа. Данные представлены в виде медианы, 25% и 75% квартилей: Me [25%, 75%]. Статистическая значимость принималась при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Основным сосудистым заболеванием у обследованных больных в подавляющем большинстве случаев было сочетание атеросклероза с артериальной гипертензией.

В соответствии с классификацией и методическими рекомендациями, разработанными в Научном центре неврологии РАМН (2002, 2005), кардиоэмболический подтип ИИ диагностирован у 24 пациентов, атеротромботический – у 21, лакунарный – у 20.

Определение базисных значений маркеров ЭД у больных с острыми НМК выявило более низкие показатели активности АТ III (109%) [97,8; 119] по сравнению с аналогичными показателями пациентов с хроническими НМК (рис. 1), у которых они составили 115% [107,5; 126] ( $p=0,03$ ), что свидетельствует о снижении антикоагулянтной активности сосудистой стенки у пациентов в острейшем периоде ИИ. Наряду с этим у них отмечено повышение прокоагулянтной активности эндотелия. У пациентов с ИИ продемон-

стрированы более высокие показатели активности фФВ плазмы крови (158%) [130; 181] по сравнению с пациентами группы сравнения – 117% [85,4; 154] (p=0,0002). Концентрация t-PA у пациентов с ИИ составила 146,5 пг/мл [110; 210] и была несколько меньшей, чем у пациентов с хроническими НМК – 169 пг/мл [124; 195] (p=0,44), при этом уровень t-PA в обеих группах превышал его нормальное значение, составляющее 90 пг/мл [20; 160].

При анализе изменений биохимических маркеров ЭД у пациентов с различными подтипами ИИ (табл. 1) их общая направленность соответствовала данным, полученным в среднем по группе. У пациентов с лакунарным ИИ отмечалась тенденция к более низкой активности АТ III, чем при кардиоэмболическом и атеротромботическом подтипах ИИ, не достигшая уровня статистической достоверности. Уровень фФВ у пациентов с лакунарным ИИ был ниже этого маркера у пациентов с атеротромботическим (p=0,035) и кардиоэмболическим (p=0,026) подтипами ИИ, тем не менее уровень фФВ у пациентов с лакунарным ИИ превышал значения этого показателя у группы сравнения.

При исследовании динамики изменения маркеров ЭД в течение острого периода ИИ выявлена грубая диссоциация между секрецией про- и антикоагулянтных веществ эндотелием на протяжении 21 суток ИИ при всех подтипах ИИ (табл. 2, 3).

Так, в целом по группе уровень АТ III в течение острого периода ИИ оставался пониженным, составив в первые 48 часов развития симптоматики 109% [97,8; 119], а к 21-м суткам заболевания – 111% [102; 119] (табл. 2). Данная динамика может характеризовать как процесс стойкого потребления АТ III в течение всего острого периода, так и истощение антикоагулянтной активности эндотелия к исходу острейшего периода ИИ. Среди всех подтипов ИИ максимальные значения АТ III отмечались у пациентов с атеротромботическим инсультом, самый низкий уровень – у пациентов с лакунарным инсультом (табл. 2).

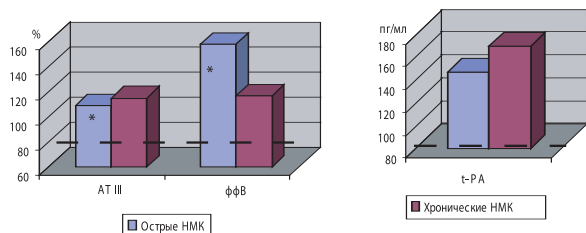


рис. 1: Маркеры дисфункции эндотелия (АТ III, фФВ, t-PA) у пациентов с острыми и хроническими НМК

\*p<0,05, пунктиром выделены нормальные значения показателей.

таблица 1: Основные биохимические маркеры дисфункции эндотелия у пациентов с различными подтипами ишемического инсульта

\*p<0,05 при сравнении АТИ и ЛИ; # p<0,05 при сравнении КЭИ и ЛИ.

Показатель	Подгруппы гетерогенных ИИ			Норма
	АТИ, n=24	КЭИ, n=21	ЛИ, n=20	
АТ III, %	112 [98,4; 119]	109,5 [94,9; 115,5]	105 [100; 128]	93 [71; 115]
фФВ, %	156 [129; 192]*	159 [153; 196]#	140 [110; 172]	89 [61; 117]

Условные сокращения здесь и в табл. 2, 3 и 4, на рис. 2 и 3 означают: АТИ – атеротромботический инсульт; КЭИ – кардиоэмболический инсульт; ЛИ – лакунарный инсульт.

У пациентов с ИИ уровень фФВ в первые 48 часов развития симптоматики составил 158% [130; 181]. Несмотря на некоторое уменьшение его значений на 5–7-е сутки (146%) [115; 186], к концу острого периода ИИ отмечалось повышение содержания данного белка до 170% [147; 200]. Уменьшение концентрации фФВ на 5–7-е сутки может быть связано как с гемодилюцией и активным терапевтическим воздействием, так и с относительным дефицитом данного маркера по сравнению с его массивным выбросом в первые сутки. Стойкое и постепенное повышение фФВ к концу острого ИИ может свидетельствовать о прогрессирующем характере ЭД у пациентов с ИИ. У больных с атеротромботическим ИИ динамика изменения уровня фФВ была сходной со средней по группе. У пациентов с кардиоэмболическим ИИ отмечалось постепенное нарастание концентрации фФВ, что может свидетельствовать о стойком процессе прокоагулянтной активации эндотелия у пациентов данной группы. Пациенты с лакунарным ИИ имели самый низкий уровень фФВ по сравнению с пациентами двух других групп (табл. 3).

При изучении разности показателей гемореологии и гемостаза в результате проведения МП (рис. 2) у больных с атеротромботическим инсультом отмечалась ослабленная антиагрегантная реакция, которая к 7-м суткам сменялась парадоксальным повышением АТ, и только к концу острого периода вновь появлялась очень незначительная антиагрегационная активность. Практически отсутствующий в 1-е сутки заболевания антикоагулянтный эффект сменялся в последующие дни наблюдения резким истощением и снижением уровня АТ III, отражающего состояние этого звена после проведения МП. Разность в показателях фибринолитической активности в результате проведения функциональной пробы была положительной во все сроки наблюдения, при этом в 1-е и 21-е сутки приращения были значимыми. Однако увеличение уровня t-PA в 1-е сутки было незначительным и, кроме того, в последующие дни происходило его снижение, что также может свидетельствовать об истощении резервов сосудистой стенки.

таблица 2: Динамика уровня АТ III в остром периоде ишемического инсульта

Уровень АТ III, %	Первые 48 часов	5–7-е сутки	21-е сутки
АТИ	112 [98,4; 119]	107 [98,8; 125,5]	113,5 [109; 119]
КЭИ	109,5 [98,5; 115,5]	105,5 [87,3; 115,5]	106,5 [99,3; 118]
ЛИ	105 [100; 128]	115 [107; 119]	106,5 [97,9; 125]
Все пациенты	109 [97,8; 119]	111 [95,5; 119]	111 [102; 119]

таблица 3: Динамика уровня фФВ в остром периоде ишемического инсульта

Уровень фФВ, %	Первые 48 часов	5–7-е сутки	21-е сутки
АТИ	156 [129; 192]	135 [108; 186]	175 [150; 217]
КЭИ	159 [153; 196]	162 [129; 197]	185 [154; 200]
ЛИ	140 [110; 172]	131 [94; 147]	147 [108; 189]
Все пациенты	158 [130; 181]	146 [115; 186]	170 [147; 200]

У больных с кардиоэмболическими инсультами при проведении МП было отмечено парадоксальное повышение АТ на протяжении всего острого периода, что свидетельствует о резком нарушении антиагрегационной активности сосудистой стенки у этих больных. Концентрация АТ III в ответ на функциональную пробу в 1-е сутки практически не изменялась, т. е. антикоагулянтная реакция отсутствовала, затем наступало значимое снижение этой активности (7-е сутки) и лишь к концу острого периода наблюдалась слабая тенденция к нормализации антикоагулянтного ответа сосудистой стенки. При рассмотрении фибринолитической активности сосудистой стенки выявлялась адекватная реакция в 1-е и 7-е сутки заболевания, сменявшаяся впоследствии ее резким истощением. Отмеченная в 1-е сутки заболевания наибольшая выраженность этого звена атромбогенности ( $p < 0,05$ ) объясняется и значимым нарастанием уровня t-PA у больных с исходно низкими его значениями. В последующие дни наблюдения происходило истощение метаболических резервов сосудистой стенки, проявлявшееся в отсутствии или недостаточном синтезировании ею t-PA.

В подгруппе больных с лакунарными инсультами в результате проведения МП в 1-е сутки заболевания отмечалась незначительная защитная антиагрегационная реакция, которая в последующем сменялась парадоксальным про-

агрегантным ответом тромбоцитов (7-е сутки), а к концу острого периода – отсутствием изменений их функциональной активности. Однако необходимо отметить, что Адр-АТ после теста венозной окклюзии в 1-е сутки заболевания снижалась более существенно, что может, вероятно, быть следствием быстрой истощаемости катехоламинового пула у больных с артериальной гипертонией, а не выражением истинной антиагрегационной активности сосудистой стенки. При выходе из пика биохимических сдвигов, которыми богат 1-й день инсульта, в последующем имело место резкое снижение и отсутствие антиагрегационного ответа со стороны сосудистого эндотелия. У больных этой подгруппы в остром периоде заболевания отмечалась достаточная антикоагулянтная реакция, причем происходило ее нарастание в период с 1-го по 7-й день инсульта, что может свидетельствовать о достаточной сохранности и включении этого звена атромбогенности при выходе из острейшей фазы. На всем протяжении развития лакунарного инсульта выявлялась очень хорошая фибринолитическая реакция в ответ на проведение функциональной пробы, причем наибольшей своей выраженности она достигала при выходе из острого периода. Изменения в уровне t-PA при проведении МП были умеренно выраженными, однако к концу острого периода наблюдалось падение синтезирующей способности эндотелия.

Важным отражением ЭД является дисбаланс показателей ффВ. У пациентов с ишемическими НМК отмечалось патологическое увеличение уровня ффВ после МП (рис. 3) – у больных с хроническими НМК в среднем на 22%, у больных с острыми НМК в среднем на 11,4% (особенно выражено оно было у пациентов с кардиоэмболическим ИИ).

Определенную информацию об интимных механизмах регуляции гематовазальных взаимодействий может дать проведение корреляционного анализа между основными параметрами изучаемых систем. В группе пациентов с острым ИИ выявлены прямая корреляционная связь уровня АТ III и ПТИ ( $R=0,55$ ;  $p=0,0003$ ) и обратная – с МНО ( $R=-0,5$ ;  $p=0,001$ ). По-видимому, эти соотношения отражают адаптивный ответ антикоагулянтного звена гемостаза на гемостатическую активацию у пациентов с острым ИИ.

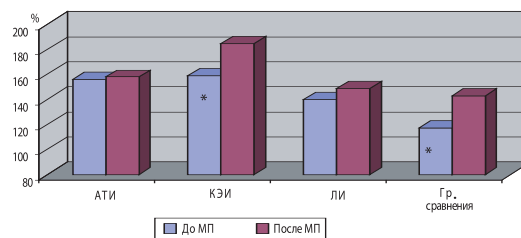


рис. 3: Изменения уровня ффВ до и после МП у пациентов с острыми и хроническими НМК

\* $p < 0,05$ .

таблица 4: Оценка тяжести неврологической симптоматики по унифицированному шкалам у пациентов с различными подтипами ишемического инсульта

Шкала, баллы	Подгруппы гетерогенных ИИ		
	АТИ, n=24	КЭИ, n=21	ЛИ, n=20
NIHSS	8 [6; 12]	4 [2; 10,5]	2,5 [2; 4]
ESS	59,5 [52; 68]	82 [59; 91]	87 [78; 94]
Скандинавская шкала	31,5 [26; 44]	46,5 [33; 54,5]	53,5 [52; 58]

Условные сокращения как в табл. 1.

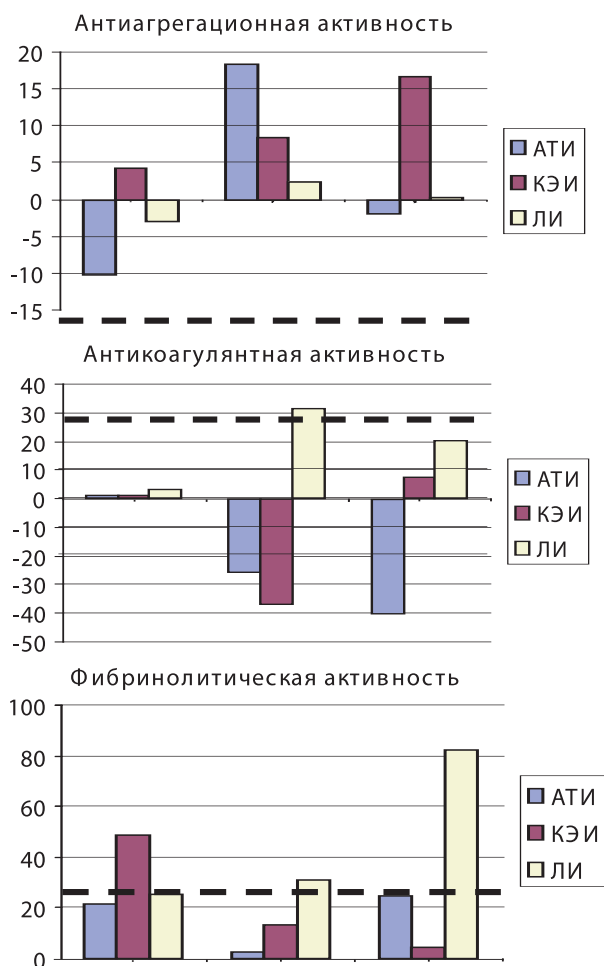


рис. 2: Влияние МП на атромбогенную активность сосудистой стенки у пациентов в динамике ИИ (в первые 48 часов, на 7-е и 21-е сутки заболевания)

Данные указаны в приращениях показателей (разность значения после МП и до МП). Пунктиром обозначены нормальные значения.

Условные сокращения как в табл. 1.

Выявлена прямая корреляционная связь ффВ и ВК при различных скоростях сдвига ( $R=0,42$ ;  $p=0,04$  для ВК  $210 \text{ с}^{-1}$ ;  $R=0,45$ ;  $p=0,03$  для ВК  $10 \text{ с}^{-1}$ ), причем у пациентов группы сравнения подобной корреляционной связи обнаружено не было. Эти наблюдения могут свидетельствовать об однонаправленности процессов ЭД и ухудшения реологических свойств крови у пациентов с острым ИИ.

Уровень t-РА находился в прямой корреляционной связи с АТ-АДФ ( $R=0,57$ ;  $p=0,03$ ), Фг ( $R=0,58$ ;  $p=0,02$ ) и ПТИ ( $R=0,64$ ;  $p=0,01$ ). Выявленные наблюдения могут подтверждать высказанное ранее предположение о компенсаторном повышении уровня t-РА в ответ на гемостатическую активацию, характерную для острейшего периода ИИ.

Ультразвуковая МП, проведенная пациентам обеих групп, выявила признаки нарушения сосудодвигательной функции эндотелия. Степень максимального расширения плечевой артерии после МП у пациентов с ИИ составила 5,5% [4,3; 9; 5] и была ниже, чем в группе пациентов с хроническими НМК, где дилатация плечевой артерии составила 8,5% [6,8; 11,5],  $p=0,035$ . Прирост диаметра плечевой артерии был максимальным у пациентов с лакунарным ИИ, при этом данный показатель приближался к аналогичному показателю у пациентов группы сравнения. В

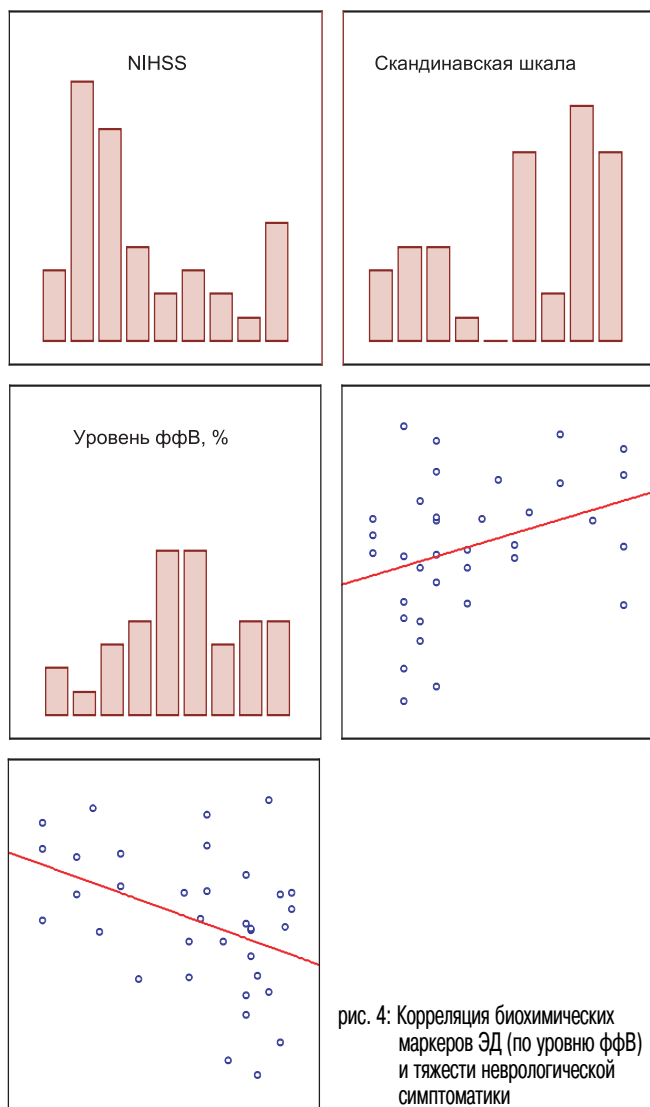


рис. 4: Корреляция биохимических маркеров ЭД (по уровню ффВ) и тяжести неврологической симптоматики

группах с атеротромботическим и кардиоэмболическим ИИ прирост диаметра плечевой артерии был ниже, чем в группе с лакунарным ИИ ( $p=0,045$  и  $p=0,038$  соответственно), что свидетельствует о большей выраженности ЭД у пациентов двух первых групп. Тем не менее, прирост диаметра плечевой артерии у пациентов с лакунарным ИИ не достигал нормальных показателей, что также свидетельствует о недостаточности функциональных резервов сосудистой стенки у этих пациентов.

Таким образом, ультразвуковая МП на эндотелий-зависимую вазодилатацию плечевой артерии показала, что у пациентов в остром периоде ИИ степень расширения плечевой артерии была ниже, чем у пациентов с хроническими формами НМК. Выраженность ЭД, определяемой ультразвуковой пробой на эндотелий-зависимую вазодилатацию плечевой артерии, была максимальной у пациентов с атеротромботическим и кардиоэмболическим подтипами ИИ.

Определение степени тяжести пациентов с ИИ, проведенное с помощью унифицированных шкал оценки неврологического статуса, показало, что при поступлении тяжесть неврологической симптоматики в среднем по группе составила 4 балла [2,5; 9,0] по NIHSS, 79 баллов [58,5; 90,0] по ESS, 46,5 балла [30,0; 53,5] по Скандинавской шкале. Оценка тяжести неврологической симптоматики пациентов с различными патогенетическими подтипами ИИ представлена в табл. 4.

При проведении корреляционного анализа в группе пациентов с острым ИИ выявлены прямая корреляционная связь уровня ффВ и тяжести неврологической симптоматики, оцененной по шкале NIHSS ( $R=0,33$ ;  $p=0,049$ ), и обратная корреляционная связь уровня ффВ и тяжести ИИ, оцененной по Скандинавской шкале ( $R=-0,36$ ;  $p=0,03$ ) (рис. 4).

При проведении корреляционного анализа в группе пациентов с острым ИИ выявлены прямая корреляционная связь прироста диаметра плечевой артерии и тяжести неврологической симптоматики, оцененной по шкале ESS ( $R=-0,35$ ;  $p=0,047$ ), и обратная корреляционная связь нарастания диаметра ПА и тяжести ИИ, оцененной по NIHSS ( $R=-0,33$ ;  $p=0,049$ ) (рис. 5). Таким образом, продемонстрирована сопряженность выраженности ЭД с тяжестью неврологической симптоматики.

Статистически достоверных корреляционных связей данных ультразвуковой МП с биохимическими маркерами ЭД, а также атерогенной активностью сосудистой стенки при ИИ выявлено не было, что может свидетельствовать о патогенетически различных механизмах ЭД, обнаруживаемых ультразвуковыми и биохимическими методами.

## Обсуждение

Острый период ИИ характеризуется снижением концентрации естественных антикоагулянтов крови (в основном АТ III) не только по сравнению с нормальными показателями, но и с группой хронических НМК, что согласуется с результатами других исследователей [9, 16, 19]. При этом подобное уменьшение уровня антикоагулянтов в остром периоде ИИ может быть как результатом их потребления [20], так и самостоятельным фактором, отражающим гемостатическую активацию в острейшей фазе НМК [10].

В работе В. Voneu et al. (1975) впервые уровень ффВ плазмы крови был использован в качестве маркера ЭД [14]. В дальнейшем связь повышения ффВ со степенью повреждения эндотелия была доказана экспериментальными работами на моделях с механическим повреждением эндотелия; была установлена связь между повышенным уровнем ффВ и клиническими проявлениями ИБС [6] (в том числе инфарктом миокарда), а также с худшим прогнозом течения нестабильной стенокардии [4, 23]. Таким образом, данные литературы убедительно свидетельствуют о том, что уровень ффВ является патофизиологически, клинически и экспериментально верифицированным маркером ЭД, позволяющим оценивать наличие и степень выраженности нарушения функционального состояния эндотелия [16].

Нами отмечено повышение уровня ффВ в остром периоде ИИ, что созвучно мнению других авторов [21, 22]. Так, в работе V. Roldan et al. (2005) исследователями показана корреляция между уровнем ффВ и риском инсульта у пациентов с хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями и мерцательной аритмией [27]. В обзоре U. Vischer (2006) постулируется роль повышения концентрации ффВ как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе и инсульта [28].

Наличие повышенных значений t-PA у больных с ИИ по сравнению со здоровыми лицами может быть, по-видимому, результатом компенсаторного повышения выработки эндотелием t-PA и его быстрого поступления в кровоток в ответ на активацию гемостаза при появлении внутрисосудистых отложений фибрина или повышении концентрации тромбина. При этом отмечается сниженная функциональная активность t-PA, которая выражается в уменьшении ФАП и ИФ. Данное предположение находит отражение в ряде работ отечественных и зарубежных авторов [10, 17].

Полученные данные об особенностях изменения маркеров дисфункции эндотелия при различных подтипах ИИ соответствуют результатам G. Lip et al. (2002), согласно которым повышение ффВ отмечалось в остром периоде всех подтипов ИИ, включая и лакунарный инсульт [22]. Однако в работе K. Kozuka et al. (2002) увеличение уровня ффВ было показано лишь для атеротромботического подтипа ИИ [22].

Таким образом, в острейшем периоде ИИ вне зависимости от его патогенетического подтипа имеет место ЭД, выражающаяся в дисбалансе веществ с прокоагулянтными (ффВ) и антикоагулянтными (АТ III) свойствами.

Полученные данные об изменении антиагрегационной, антикоагулянтной и фибринолитической активности сосудистой стенки у пациентов с ИИ согласуются с данными об ухудшении атерогенного потенциала сосудистой стенки, подробно освещенными ранее на страницах нашего журнала [11].

Парадоксальное повышение уровня ффВ в ответ на проведение МП у пациентов с НМК свидетельствует об ЭД, поскольку у лиц с сохраненной функцией эндотелия отмечается снижение концентрации ффВ после МП в среднем на 29% [6]. Существуют лишь единичные работы, в которых проводилась оценка уровня ффВ до и после МП. Так, И.В. Воскобой и соавт. (2002) продемонстрировали повышение содержания ффВ после МП у пациентов с ИБС [4].

Полученные нами результаты исследования динамики АТ III в остром периоде ИИ соответствуют данным литературы. V. Hossman et al. (1983) к концу острого периода ИИ отмечают постепенное увеличение изначально уменьшенной активности АТ III, однако наши данные свидетельствуют о стойком снижении уровня АТ III в течение всего острого периода (21 суток) ИИ [20].

В работе K. Kozuka et al. (2002) концентрация ффВ оставалась достоверно повышенной у пациентов с атеротромботическим ИИ к концу острого периода заболевания [21]. G. Lip et al. (2002) подчеркивают устойчивое повышение уровня ффВ у пациентов с ИИ в течение всего острого периода ИИ, сопровождаемое изменениями гемореологических и гемостатических характеристик [22].

Можно заключить, что исследование биохимических маркеров ЭД в течение острого периода ИИ выявила грубую диссоциацию между секрецией про- и антикоагулянтных веществ эндотелием на протяжении 21 суток заболевания при всех его патогенетических подтипах, что свидетельствует о стойком характере ЭД при ИИ. Максимальная выраженность нарушений антикоагулянтной функции эндотелия отмечалась у пациентов с атеротромботическим

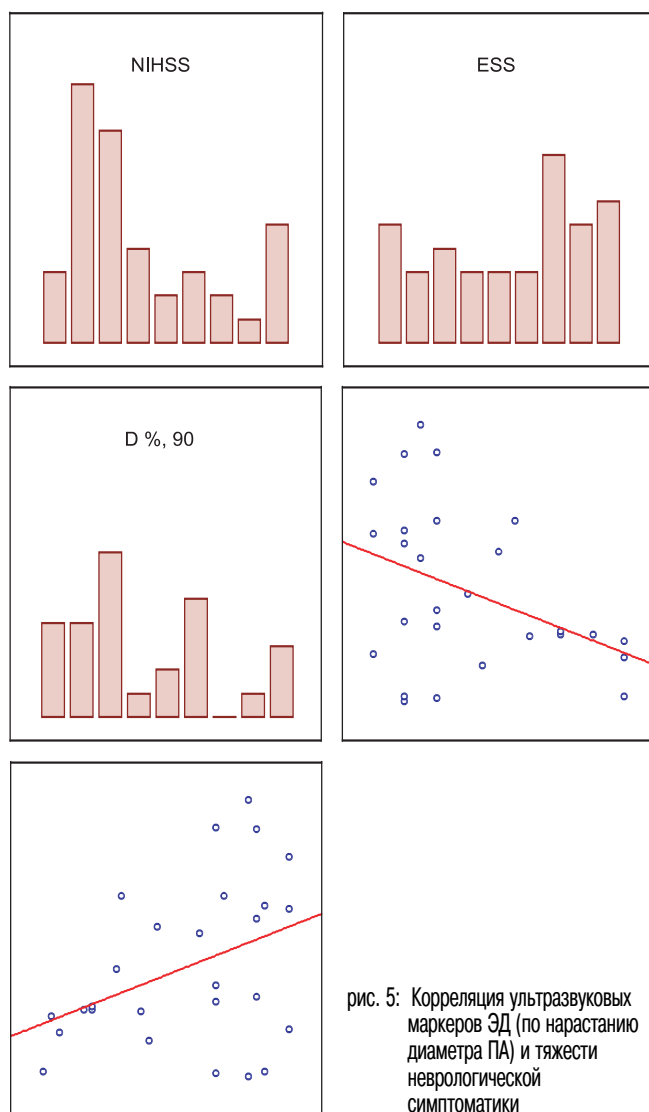


рис. 5: Корреляция ультразвуковых маркеров ЭД (по нарастанию диаметра ПА) и тяжести неврологической симптоматики

и кардиоэмболическим подтипами ИИ, несколько меньшая – при лакунарном инсульте.

В ряде работ по ультразвуковой оценке ЭД у пациентов с ЦВЗ показано, что ее ультразвуковые признаки обнаруживаются уже на начальных стадиях сосудистой патологии мозга и их выраженность нарастает по мере прогрессирования «ишемической болезни мозга» [3]. Коронарная ЭД ассоциирована с повышенным риском ЦВЗ [24]. У пациентов с перенесенным ИИ ультразвуковые признаки ЭД коррелируют с атеросклеротическим поражением брахиоцефальных сосудов, а также тяжестью ишемического повреждения мозга, и чаще наблюдаются при атеротромботическом ИИ, чем при лакунарном [12].

Ультразвуковая МП на эндотелий-зависимую вазодилатацию плечевой артерии показала, что у пациентов в остром периоде ИИ степень расширения плечевой артерии была ниже, чем у пациентов с хроническими формами НМК. Выраженность ЭД, определяемой ультразвуковой пробой на эндотелий-зависимую вазодилатацию плечевой артерии, была максимальна у пациентов с атеротромботическим и кардиоэмболическим подтипами ИИ.

Нами показана корреляция уровня ффВ и тяжести неврологической симптоматики, что также соответствует мнению ряда исследователей, считающих, что степень эндотелиальной дисфункции коррелирует с величиной неврологического дефицита [26]. Тяжесть клинического течения ИИ связана прежде всего с размером и локализацией инфаркта мозга, а также с размерами поражения сосуда, кровоснабжающего зону инфаркта, и состоянием коллатерального кровообращения. В исследовании А.Т. Noto et al. (2006) продемонстрирована связь повышенного уровня ффВ как маркера дисфункции эндотелия с атеросклерозом магистральных артерий головы [25]. Более того, пациенты с эконегативными (по данным дуплексного сканирования) атеросклеротическими бляшками (то есть с атеросклеротическими бляшками, при которых имеется повышенный риск развития острой сосудистой катастрофы в кровоснабжаемом сосудом области независимо от степени стеноза) имели более высокий уровень данного маркера в плазме крови [25]. Тем не менее требуются дополнительные исследования, в том числе с использованием транскраниального дуплексного сканирования (для оценки регионарного и коллатерального кровотока), а также магнитно-резонансной томографии в режимах диффузионно-взвешенных

изображений и МР-перфузии (для оценки структурно-перфузионных нарушений и объемов ишемического поражения вещества мозга) в сопоставлении с динамикой изменения ффВ, для более четкого понимания причин сопряженности изменений данного маркера дисфункции эндотелия и тяжести неврологической симптоматики.

Таким образом, нами продемонстрирована относительная сопряженность выраженности неврологического дефицита и степени эндотелиальной дисфункции.

## Выводы

Ишемические нарушения мозгового кровообращения развиваются в условиях дисбаланса выработки эндотелием веществ с прокоагулянтной (повышение содержания ффВ) и антикоагулянтной активностью (уменьшение выработки антитромбина III), то есть протекают на фоне ЭД. Выраженность изменений биохимических маркеров дисфункции эндотелия максимальна у пациентов в остром периоде ишемического инсульта. В острейшем его периоде нарушение антикоагулянтной функции эндотелия не зависит от патогенетического подтипа ИИ, то есть носит универсальный характер. У пациентов с ишемическими НМК имеет место нарушение атромогенного потенциала сосудистой стенки в виде снижения ее антиагрегационной, антикоагулянтной и фибринолитической активности, максимально выраженные в острейшем периоде ИИ. В течение острого периода ИИ (в первые 48 часов, на 5–7-е и 21-е сутки развития заболевания) сохраняется грубая диссоциация между секрецией эндотелием про- и антикоагулянтных веществ при всех патогенетических подтипах ИИ, что свидетельствует о стойком характере ЭД. Ультразвуковые признаки дисфункции эндотелия при ишемических ЦВЗ представлены недостаточным расширением плечевой артерии в пробе на ее эндотелий-зависимую вазодилатацию. Степень нарушения сосудодвигательной функции эндотелия максимальна у пациентов с атеротромботическим и кардиоэмболическим подтипами инсульта. У пациентов с лакунарными инсультами показатели ультразвуковой пробы на эндотелий-зависимую вазодилатацию плечевой артерии совпадают с таковыми при хронических НМК.

У пациентов с острым ИИ обнаруживается относительная сопряженность выраженности неврологического дефицита и степени эндотелиальной дисфункции.

## Список литературы

1. Балуда В.П., Соколов Е.И., Балуда М.В. и др. Манжеточная проба в диагностике функционального состояния сосудистого звена системы гемостаза. Гематология и трансфузиология 1987; 9: 51–53.
2. Бувалицев В.И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Междунар. мед. журн. 2001; 3: 202–208.
3. Власова И.В., Ваизова О.Е., Федосова Н.Н. и др. Состояние эндотелий зависимой вазодилатации у больных цереброваскулярной болезнью. Клин. мед. 2000; 78: 26–29.

4. Воскобой И.В., Семенов А.В., Мазуров А.В. и др. Активность тромбоцитов и функциональное состояние эндотелия у больных с нестабильной стенокардией с благоприятным и неблагоприятным исходом (проспективное исследование). Кардиология 2002; 42: 4–11.
5. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция. / Под ред. Н.Н. Петрищева. СПб.: Изд-во СПбГМУ, 2003.
6. Лутай М.И., Голикова И.П., Деяк С.И. и др. Взаимосвязь фактора Виллебранда с сосудодвигательной функцией эндотелия у больных с разной степенью выраженности атеросклероза венечных артерий. Украинский кардиологический журнал 2003; 6: 1–6.

7. Сидоренко Б.А., Затеищиков Д.А. Дисфункция эндотелия в патогенезе атеросклероза и его осложнений. *Кремлевская медицина* 1999; 2: 51–54.
8. Суслина З.А., Танашиян М.М., Ионова В.Г. Концепция дисрегуляции гемостаза как универсального фактора патогенеза ишемического инсульта. *Материалы IX всероссийского съезда неврологов* 2006: 489.
9. Суслина З.А., Танашиян М.М., Ионова В.Г. Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка, антитромботическая терапия. М.: Медицинская книга, 2005.
10. Танашиян М.М. Ишемические инсульты и основные характеристики гемореологии, гемостаза и фибринолиза. Дис. ... докт. мед. наук. М., 1997.
11. Танашиян М.М. Гемостаз, гемореология и атромбогенная активность сосудистой стенки в ангионеврологии. *Анн. клин. и эксперим. неврол.* 2007; 2: 29–33.
12. Шутов А.А., Байдина Т.В., Агафонов А.В. и др. Дисфункция эндотелия у больных с ишемическим инсультом. *Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2005; 14: 42–45.
13. Bonetti P.O., Lerman L.O., Lerman A. et al. Endothelial dysfunction. A marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2003; 23: 168–175.
14. Boneu V., Abbal M., Plante J. et al. Factor VIII complex and endothelial damage. *Lancet* 1975; 30: 325–333.
15. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Georgakopoulos D. et al. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation* 1993; 88: 2149–2155.
16. Cherian P., Hankey G.J., Eikelboom J.W. et al. Endothelial and platelet activation in acute ischemic stroke and its etiological subtypes. *Stroke* 2003; 34: 2132–2137.
17. Cushman M., Lemaitre R.N., Kuller L.H. et al. Fibrinolytic activation markers predict myocardial infarction in the elderly: the Cardiovascular Health study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1999; 19: 493–498.
18. Esper R.J., Nordaby R.A., Vilarino J.O. et al. Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal. *Cardiovascular Diabetology* 2006; 5: 4.
19. Giroud M., Dutrillaux F., Lemesle M. Coagulation abnormalities in lacunar and cortical ischemic stroke are quite different. *Neurol. Res.* 1998; 20: 15–18.
20. Hossman V., Heiss W.D., Bewermeyer H. Antithrombin deficiency in ischemic stroke. *Klin. Wochenschr.* 1983; 61: 617–620.
21. Kozuka K., Kohriyama T., Nomura E. et al. Endothelial markers and adhesion molecules in acute ischemic stroke—sequential change and differences in stroke subtype. *Atherosclerosis* 2002; 161: 161–168.
22. Lip G.Y., Blann A.D., Farooqi I.S. et al. Sequential alterations in haemorrhage, endothelial dysfunction, platelet activation and thrombogenesis in relation to prognosis following acute stroke: The West Birmingham Stroke Project. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 2002; 13: 339–347.
23. Montalescot G., Philippe F., Vicaud E. and the French Investigators of the ESSENCE Trial. Early increase of von Willebrand factor predicts adverse outcome in unstable coronary artery disease. *Circulation* 1998; 98: 294–299.
24. Neunteufl T., Heher S., Katzenschlager R. et al. Late prognostic value of flow-mediated dilation in the brachial artery of patients with chest pain. *Am. J. Cardiol.* 2000; 86: 207–210.
25. Noto A.T., Mathiesen B.E., Amiral J. et al. Endothelial dysfunction and systemic inflammation in persons with echolucent carotid plaques. *Thrombosis and Haemostasis* 2006; 96: 53–59.
26. Pankiewicz J., Iskra T., Slowik A. et al. Markers of endothelial damage are different in stroke due to large and small vessel disease. *Cerebrovasc. Dis.* 2002; 13 (suppl. 3): 39.
27. Roldan V., Marin F., Garcia-Herola A., Lip G.Y. Correlation of plasma von Willebrand factor levels, an index of endothelial damage/dysfunction, with two point-based stroke risk stratification scores in atrial fibrillation. *Thrombosis Research* 2005; 116: 321–325.
28. Vischer U.M. Von Willebrand factor, endothelial dysfunction, and cardiovascular disease. *J. of Thrombosis and Haemostasis* 2006; 4: 1186–1193.
29. Verma S., Anderson T. J. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. *Circulation* 2002; 105: 546–549.
30. Widlansky M.E., Gokce N., Keaney J.F., Vita J.A. The clinical implications of endothelial dysfunction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 42: 1149–1160.
31. Yang Z., Ming X.F. Recent advances in understanding endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Clin. Med. Res.* 2006; 1: 53–65.

## Endothelial dysfunction in patients with ischemic stroke

Z.A. Suslina, M.M. Tanashyan, M.A. Domashenko, V.G. Ionova, A.O. Chechetkin

*Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow*

**Key words:** ischemic stroke, endothelial dysfunction, haemostasis, cuff test, antithrombin III, von Willebrand factor.

There are different pathogenetic mechanisms underlying the polymorphism of the ischemic stroke (atherothrombosis, cardio-cerebral emboly, small vessels changes in arterial hypertension). Among these mechanisms one of the key places belongs to the disturbances of the endothelial function and haemostatic system. Today, endothelial dysfunction is believed to be a crucial step in the pathogenesis of arterial hypertension and atherosclerosis, as well as of their complications, such as ischemic stroke. The aim of this study was to evaluate the endothelial function in patients with acute ischemic stroke using biochemical (level of antithrombin III, von Willebrand factor) and ultrasound (test on

endothelial derived vasodilatation of the brachial artery) methods. It was shown that ischemic stroke occurs in the case of dysbalance of endothelial production of substances with procoagulant activity (increase in level of the von Willebrand factor) and anticoagulant activity (decrease in the antithrombin III level), i.e. they occur in the situation of endothelial dysfunction. The ultrasound markers of endothelial dysfunction were also demonstrated in patients with ischemic stroke. The endothelial dysfunction is maximal in acute phase of ischemic stroke, it takes place in all stroke subtypes and is correlated with the degree of neurological deficit.