

Показатели эндотелиальной дисфункции и реологические свойства крови в остром периоде ишемического инсульта

М.Н. Ажермачева, В.М. Алифирова, Д.М. Плотников, О.И. Алиев, М.А. Соловцов, К.И. Буркова, М.Б. Плотников

*Кафедра неврологии и нейрохирургии ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Томск);
Лаборатория фармакологии кровообращения ФГБУ «Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга» (Томск); Региональный сосудистый центр для лечения острых нарушений мозгового кровообращения
ОГАУЗ «ТОКБ» (Томск)*

В исследовании проведена оценка дисфункции эндотелия и реологических показателей крови в остром периоде ишемического инсульта. Гемореологические показатели (вязкость крови, вязкость плазмы, гематокрит, агрегация и деформируемость эритроцитов, концентрация фибриногена) оценивались трехкратно – в первые 12 час от возникновения симптомов, на 3–5 сут и 18–20 сут госпитализации, показатели эндотелиальной дисфункции исследовались на 15–17 сут с использованием манжеточной пробы. Выявлено, что у пациентов в острейшем периоде ишемического инсульта имелись выраженные изменения гемореологических параметров, которые можно охарактеризовать как синдром повышенной вязкости крови. Так, наблюдалось повышение агрегации эритроцитов, которая играет определяющую роль в величине вязкости крови на участках кровеносного русла с низкими скоростями сдвига, и снижение деформируемости эритроцитов в условиях высоких скоростей сдвига. После проведенного лечения у пациентов наблюдалась положительная клиническая динамика по неврологическим шкалам. Динамика гемореологических параметров была следующей: снижалась агрегация эритроцитов, выявлена тенденция к снижению вязкости крови, однако деформируемость эритроцитов имела тенденцию к дальнейшему ухудшению. Следовательно, патологические изменения эластических свойств мембран эритроцитов при инсульте не корректируются проводимой стандартной терапией. При оценке функциональной активности эндотелия обнаружено, что у пациентов с инсультом отмечается снижение реакции плечевой артерии на фоне реактивной гиперемии и тенденция к повышению реактивности на пробу с нитроглицерином. В результате исследования получено, что после проведенного лечения у пациентов с ишемическим инсультом были обнаружены изменения функциональной активности эндотелия, которые проявлялись достоверным повышением коэффициента эндотелиальной дисфункции. Сделано заключение, что подход к лечению инсульта требует комплексной фармакологической коррекции, в т.ч. средствами, обладающими доказанной гемореологической активностью.

Ключевые слова: ишемический инсульт, острый период, реологические показатели крови, дисфункция эндотелия.

Введение

Абсолютное количество инсультов во всем мире увеличивается одновременно со старением популяции [26]. Согласно данным ВОЗ, полученным при оценке заболеваемости в мире за период с 1990 по 2010 гг., смертность от cerebrovascularных заболеваний составляет 11,14% и занимает второе место по частоте после патологии сердца (13,32%) [29]. Научные ассоциации занимаются разработкой и внедрением в клиническую практику организационных мер и медикаментозных подходов лечения инсульта. Однако, несмотря на современные стратегии борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями, сосудистые заболевания головного мозга продолжают оставаться лидирующей причиной инвалидизации населения.

Инсульт – процесс многофакторный, и проблема ишемии головного мозга в настоящее время рассматривается с использованием системного подхода. В данном аспекте все более пристальное внимание уделяется изучению изменений реологических свойств крови и эндотелиальной дисфункции как универсальным патогенетическим механизмам развития ишемических нарушений кровообращения [14, 36]. Изменение напряжения сдвига на стенке сосудов многими исследователями рассматривается как пусковой

механизм, который в норме активирует выработку эндотелием различных регуляторных факторов [1]. В то же время длительное увеличение вязкости крови может приводить к нарушению данного регуляторного механизма с развитием эндотелиальной дисфункции [13, 32].

В литературе большое число публикаций посвящено изучению реологических свойств крови при ишемическом инсульте [4, 11, 22, 25, 36, 37]. Вместе с тем клинических исследований с четкими критериями включения/исключения пациентов, комплексной оценкой гемореологических параметров для анализа данных об изменении реологических свойств крови в острый период ишемического инсульта недостаточно. Данная ситуация связана с многокомпонентностью синдрома повышенной вязкости крови, его неспецифичностью (синдром может развиваться и при патологических состояниях несосудистого генеза), а также необходимостью специального оборудования для комплексной оценки гемореологического статуса. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования, направленные на определение роли реологических свойств крови в патогенезе инсультов.

Задача настоящего исследования заключалась в изучении реологических свойств крови и функциональной актив-

ности эндотелия у больных в остром периоде ишемического инсульта.

Характеристика больных и методы

В Региональном сосудистом центре для лечения острых нарушений мозгового кровообращения ОГАУЗ «Томская областная клиническая больница» были обследованы 66 человек: 36 больных с ишемическим инсультом (возраст 58 ± 10 лет) и 30 пациентов без сердечно-сосудистой патологии, не имевшие в течение 3 мес клинических и лабораторных признаков острых или хронических заболеваний (56 ± 4 года, группа контроля). Для пациентов с ишемическим инсультом критериями включения были: 1) первичный или повторный ишемический инсульт с очаговой неврологической симптоматикой; 2) госпитализация в стационар в течение первых 12 час от начала заболевания; 3) верифицированный диагноз ишемического инсульта по данным компьютерной томографии головного мозга. Критериями исключения из исследования являлись факторы: 1) наличие у пациента транзиторной ишемической атаки; 2) проведение тромболитической терапии; 3) выраженные нарушения витальных функций – оценка уровня сознания по шкале комы Глазго менее 13 баллов; 4) наличие у пациента при поступлении острого инфекционно-воспалительного заболевания; 5) наличие у пациента в анамнезе хронических заболеваний, влияющих на реологические показатели крови, не сердечно-сосудистой этиологии (бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, хронический гломерулонефрит, эритроцитемия и другие заболевания крови). Все пациенты дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

В схему обследования пациентов входили: определение общего анализа крови, биохимических показателей крови, коагулограммы, ЭКГ в 12 стандартных отведениях, дуплексное сканирование магистральных сосудов головы, трансторакальная эхокардиография, суточный мониторинг ЭКГ и артериального давления. Тяжесть неврологического дефицита оценивали по шкале NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale). Для оценки функционального состояния больного использовался индекс активности повседневной жизнедеятельности Бартел (Barthel Activities of Daily Living Index) и шкала Рэнкина.

Все пациенты с верифицированным диагнозом ишемического инсульта получали базисную терапию согласно приказу МЗ РФ № 1740н от 29.12.2012 «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при инфаркте мозга». Терапия включала в себя гипотензивные средства, антиагрегантные средства (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел), антикоагулянты (прямого и непрямого действия) и нейропротекторы (этилметилгидроксипиридина сукцинат, цитиколин, церебролизин).

Забор крови осуществлялся с помощью пунктирования локтевой вены. В качестве антикоагулянта использовали 3,8% раствор натрия лимонно-кислого в объемном соотношении с кровью 1:9. У пациентов с ишемическим инсультом первый забор крови проводили при поступлении в приемный покой (от начала развития симптомов прошло от 1 до 12 час), повторная оценка гемореологических показателей проводилась на 3–5 сут и перед выпиской из стационара на 18–20 день. У пациентов из группы контроля кровь на исследование гемореологических показателей забиралась однократно. Исходя из задач исследования, изу-

чали следующие гемореологические показатели: вязкость цельной крови, вязкость плазмы, гематокрит, агрегацию и деформируемость эритроцитов, а также уровень фибриногена в плазме. Вязкость крови и плазмы измеряли методом ротационной вискозиметрии на гемовискозиметре АКР-2 [2]. Вязкость цельной крови – в диапазоне скоростей сдвига $3–300 \text{ с}^{-1}$, вязкость плазмы – при 300 с^{-1} . Оценка гематокрита проводилась методом центрифугирования в стеклянных капиллярах, показатель рассчитывали в процентах. Спонтанную агрегацию эритроцитов в цельной крови оценивали методом силлектометрии [8], результаты описывались в секундах как полупериод агрегации эритроцитов ($T_{1/2}$). Деформируемость эритроцитов оценивали методом лазерной дифрактометрии в диапазоне скоростей сдвига $90–890 \text{ с}^{-1}$ [19], и результаты записывались в виде индекса деформируемости эритроцитов (ИДЭ). Содержание фибриногена в плазме определяли с использованием тест-системы «МультиТех-Фибриноген» производства фирмы «Технология-Стандарт» на оптическом коагулометре ACL200.

Для клинической оценки функции эндотелия использовали методику D.S. Celermajer и соавт. [20]. Исследование функции эндотелия у пациентов проводили однократно, на 15–17 сут госпитализации, т.к. с учетом особенностей данной пробы ее выполнение в острейшем периоде ишемического инсульта затруднено. Измерение диаметра плечевой артерии и толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) проводили ультразвуковым сканером «SSA-660A TOSHIBA XARIO» (Япония) с линейным датчиком с переменной частотой $7,5 \text{ МГц}$ на уровне 2–10 см выше локтевого сгиба. Функциональную активность эндотелия оценивали по изменению соотношения эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой вазодилатации. Эндотелийзависимую вазодилатацию оценивали при проведении манжеточной пробы, эндотелийнезависимую вазодилатацию – при проведении фармакологической пробы с нитроглицерином. Техника проведения исследования была следующая. В исходном состоянии измеряли диаметр плечевой артерии. Затем накладывали манжету сфигмоманометра на 5 мин и создавали давление, на 30 мм рт. ст. превышающее систолическое артериальное давление. В течение первых 15 сек после отмены окклюзии измеряли диаметр плечевой артерии, с последующим измерением на 30 и 60 секундах. Через 15 мин отдыха, после восстановления диаметра артерии пациент принимал 0,5 мг нитроглицерина сублингвально. Изображение артерии записывали в течение 5 мин, измерения проводили через каждые 30 сек. Параметры рассчитывали по следующим формулам:

$$\text{ЭЗВД} = \frac{D_{\max} - D_n}{D_n} \quad \text{ЭНВД} = \frac{D_{\max} - D_n}{D_n}$$

ЭЗВД – эндотелийзависимая вазодилатация (проба с реактивной гиперемией);

ЭНВД – эндотелийнезависимая вазодилатация (проба с нитроглицерином);

D_n – диаметр плечевой артерии в покое до проведения пробы;

D_{\max} – максимальный диаметр плечевой артерии при проведении пробы.

Коэффициент эндотелиальной дисфункции рассчитывали делением показателя эндотелийнезависимой вазодилатации на показатель эндотелийзависимой вазодилатации [9].

Результаты исследования оценивали с использованием пакета статистических программ «Statistica for Windows» (2008, версия 8.0) и «Microsoft Excel» (2010). Оценку полученных данных проводили методами статистического описания и проверки статистических гипотез. Для всех имеющихся выборок данных проверяли гипотезу нормальности распределения количественных показателей (по критерию Колмогорова–Смирнова). Для признаков, подчиняющихся закону нормального распределения, достоверность результатов исследований оценивали по t критерию Стьюдента. Данные представлены в виде $M \pm SE$, где M – выборочное среднее; SE – стандартная ошибка, n – объем выборки. Для сопоставления показателей, измеренных в разных условиях у пациентов одной клинической группы, использовался критерий Уилкоксона. Межгрупповые различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

В соответствии с критериями TOAST [17] выделены следующие подтипы инсульта: атеротромботический – 38%, кардиоэмболический – 29%, лакунарный – 24%, другие, редкие причины – 3%, криптогенный инсульт – 6%. Основным сосудистым заболеванием у 89% больных с острым ишемическим инсультом был атеросклероз в сочетании с артериальной гипертонией.

В зависимости от тяжести неврологического дефицита были выделены четыре группы: 1) отсутствие неврологического дефицита; 2) минимальный неврологический дефицит (неврологические нарушения легкой степени по NIHSS 1–4 баллов); 3) умеренный неврологический дефицит (средней степени по NIHSS 5–14 баллов); 4) грубый неврологический дефицит (тяжелой степени по NIHSS 15–24 баллов). При поступлении в региональный сосудистый центр для лечения острых нарушений мозгового кровообращения минимальные нарушения были выявлены у 22% пациентов, 67% имели умеренный неврологический дефицит, значительно выраженный неврологический дефицит наблюдался у 11%. При оценке неврологического статуса к концу острейшего периода ишемического инсульта на 3–5 день выявлено в 8,5% случаев полное отсутствие симптомов, в 30% случаев были неврологические нарушения легкой степени, в 53% случаев – умеренной степени, в 8,5% случаев – тяжелой степени. К моменту завершения острого периода инсульта (к 21 дню) обнаружена положительная динамика восстановления функций у пациентов: отсутствие неврологического дефицита – 22%, NIHSS 1–4 баллов – 36%, NIHSS 5–14 баллов – 36%, NIHSS 15–24 баллов – 6% (рис. 1).

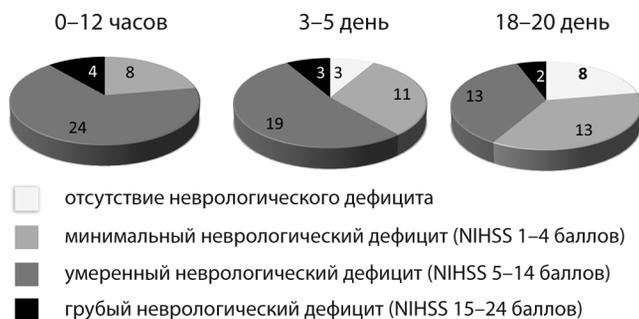


рис 1: Степень тяжести неврологического дефицита по шкале NIHSS: 0–12 час после инсульта; на 3–5 день госпитализации; на 18–20 день госпитализации.

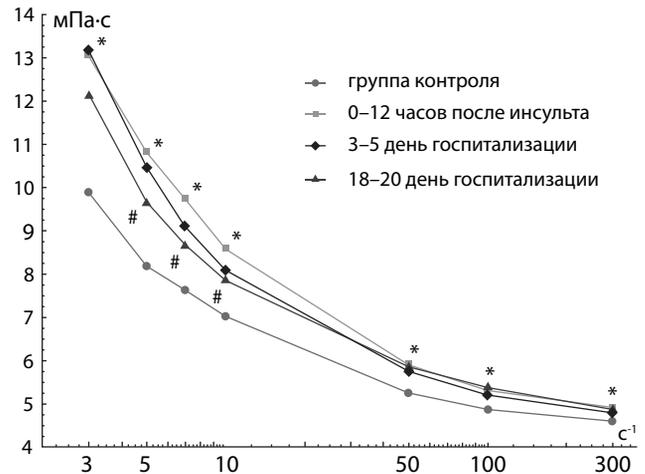


рис. 2: Динамика изменения вязкости крови в острый период ишемического инсульта: 0–12 час после инсульта; на 3–5 день госпитализации; на 18–20 день госпитализации.

Примечание: * – достоверные различия между значениями вязкости крови у пациентов с ишемическим инсультом и у контрольной группы ($p < 0,05$); # – различия между значениями вязкости крови у пациентов с ишемическим инсультом при поступлении и на 18–20 день госпитализации ($0,05 < p < 0,1$).

У пациентов с острым ишемическим инсультом на момент поступления в стационар имелись выраженные изменения гемореологических параметров, которые можно охарактеризовать как синдром повышенной вязкости крови. Вязкость крови в диапазоне скоростей сдвига 3–300 с⁻¹ была достоверно выше на 7–24% по сравнению с группой контроля (рис. 2). Более высокая вязкость крови не была связана с изменениями макрореологических показателей. В группе пациентов с ишемическим инсультом гематокрит составил $41,1 \pm 1,4\%$, что не отличается от величины гематокрита в группе контроля $39,0 \pm 1,5\%$. Вязкость плазмы у больных составила $1,65 \pm 0,02$ мПа·с, что также не отличалось от уровня показателя в контрольной группе – $1,65 \pm 0,01$ мПа·с. Повышение вязкости крови было обусловлено изменением функциональных свойств

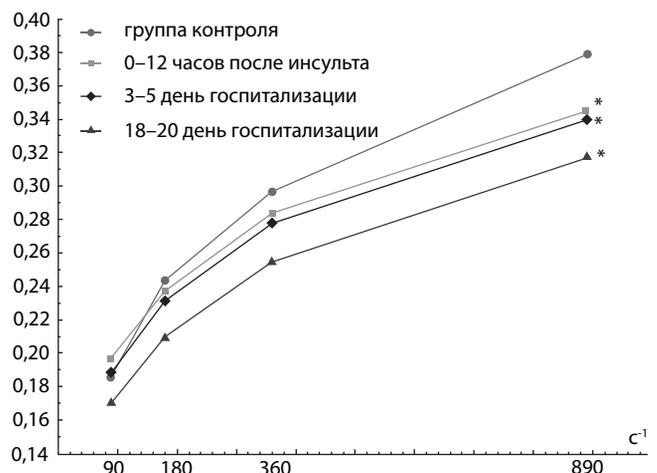


рис. 3: Динамика изменения деформируемости эритроцитов в острый период ишемического инсульта: 0–12 час после инсульта; на 3–5 день госпитализации; на 18–20 день госпитализации.

Примечание: * – достоверные различия по сравнению со значениями у контрольной группы ($p < 0,05$).

таблица 1: Показатели эндотелиальной дисфункции у пациентов с острым ишемическим инсультом на 15–17 сут госпитализации (M ± SE).

	N	ТИМ	Dп	ЭЗВД	ЭНВД	КЭД
Группа контроля	30	0,60 ±0,04	3,61 ±0,20	0,186 ±0,020	0,225 ±0,016	1,45 ±0,19
Пациенты с острым ишемическим инсультом	36	0,72 ±0,03*	3,80 ±0,13*	0,169 ±0,022	0,265 ±0,027	2,60 ±0,21*

Примечания: N – объем выборки; ТИМ – толщина комплекса интима-медиа (мм); Dп – диаметр плечевой артерии в покое до проведения пробы; ЭЗВД – эндотелийзависимая вазодилатация (проба с реактивной гиперемией); ЭНВД – эндотелийнезависимая вазодилатация (проба с нитроглицерином); КЭД – коэффициент эндотелиальной дисфункции; * – достоверные различия между значениями вязкости крови у пациентов с ишемическим инсультом и у контрольной группы ($p < 0,05$).

эритроцитов. У пациентов с ишемическим инсультом была увеличена агрегация эритроцитов, о чем свидетельствует снижение полупериода агрегации эритроцитов ($T_{1/2} = 4,0 \pm 0,4$ с) по сравнению с группой контроля ($T_{1/2} = 6,5 \pm 0,5$ с). Деформируемость эритроцитов у пациентов с нарушением мозгового кровообращения была снижена в области высоких скоростей сдвига, что выразилось в более низком индексе деформируемости эритроцитов – на 11% при 890 с^{-1} (рис. 3). Наряду с изменением функциональных свойств эритроцитов у пациентов с ишемическим инсультом наблюдалась выраженная гиперфибриногемия: уровень фибриногена по сравнению с контрольной группой был выше в 1,4 раза и составил $3,76 \pm 0,26$ г/л.

В группе пациентов с ишемическим инсультом на 3–5 сут изменений гемореологических параметров по сравнению с исходными показателями не наблюдалось. На 18–20 день выявлена тенденция ($0,05 < p < 0,1$) к снижению вязкости крови в диапазоне скоростей сдвига $5–10 \text{ с}^{-1}$ (рис. 2), что связано со снижением спонтанной агрегации эритроцитов. Так, полупериод агрегации эритроцитов при поступлении составил $T_{1/2} = 4,0 \pm 0,4$ с, при выписке – $T_{1/2} = 5,4 \pm 0,5$ с. ИДЭ у пациентов с ишемическим инсультом в течение периода госпитализации не изменялся (рис. 3).

При исследовании общего диаметра плечевой артерии и толщины комплекса интима-медиа в состоянии покоя выявлены различия между пациентами с нарушением мозгового кровообращения и группой контроля. Толщина комплекса интима-медиа в группе ишемического инсульта (табл. 1) была достоверно выше по сравнению с группой контроля. Наряду с этим средний диаметр плечевой артерии у пациентов с ишемическим инсультом также был выше, чем в группе контроля. Не выявлено статистически достоверных различий в показателях эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой вазодилатации между двумя оцениваемыми группами. В то же время коэффициент эндотелиальной дисфункции пациентов с ишемическим инсультом ($2,60 \pm 0,21$) был выше по сравнению с группой контроля ($1,45 \pm 0,19$).

Обсуждение

Кровь выполняет все свои важные для организма функции благодаря уникальному свойству – текучести. Реология крови изучает течение крови и ее компонентов (эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов), их деформируемость и взаимодействие с сосудистым эндотелием в потоке [7, 18].

При ряде заболеваний наблюдается повышение вязкости крови; этот процесс носит многосторонний характер и зависит от сочетания факторов, влияющих на реологические свойства крови. Термин «синдром повышенной вязкости крови» впервые был предложен L. Dintenfass [24] и подразумевает комплекс изменений гемореологических параметров: повышение вязкости крови и плазмы, увеличение гематокрита, снижение деформируемости и усиление агрегационной активности эритроцитов [27].

На момент поступления в Региональный сосудистый центр ОГАУЗ «ТОКБ» в реологическом профиле больных с острым ишемическим инсультом (по сравнению с группой контроля) обнаружены сдвиги как клеточных, так и плазменных факторов. Так, наблюдалось повышение агрегации эритроцитов, которая играет определяющую роль в величине вязкости крови на участках кровеносного русла с низкими скоростями сдвига, и снижение деформируемости эритроцитов в условиях высоких скоростей сдвига. И то, и другое закономерно приводило к увеличению вязкости крови во всем исследуемом диапазоне скоростей сдвига.

Проблема синдрома повышенной вязкости крови представляет особый интерес при инсультах. У больных с инсультом синдром повышенной вязкости крови является одним из существенных механизмов формирования недостаточности кровоснабжения мозга, который проявляется уже на ранних этапах развития заболевания [15, 23]. При синдроме повышенной вязкости крови возникает замедление потока крови, что приводит к расстройству микроциркуляции и уменьшению кислородтранспортной функции крови, повышению общего периферического сопротивления и артериального давления, способствует развитию тромбозов [18, 28, 35]. Несмотря на гетерогенность ишемического инсульта, изменения в системе реологии наблюдаются в той или иной степени при всех патогенетических подтипах ишемического инсульта [11, 21].

На фоне проводимой терапии к моменту выписки из стационара, при наличии положительной клинической динамики по шкале NIHSS, шкале Рэнкина и индексу Бартел, наблюдалось улучшение не всех гемореологических параметров. Так, снижалась агрегация эритроцитов, выявлена тенденция к снижению вязкости крови, но деформируемость эритроцитов имела тенденцию к дальнейшему ухудшению. Следовательно, патологические изменения эластических свойств мембран эритроцитов при инсульте не корректируются проводимой стандартной терапией. Подход к лечению инсульта требует комплексной фармакологической коррекции, в т.ч. средствами, обладающими доказанной гемореологической активностью.

Имеются данные, подтверждающие патогенетические взаимосвязи между агрегацией и деформируемостью эритроцитов, с одной стороны, и нарушением функции сосудистой стенки, с другой [13, 32]. Эндотелий сосудов выполняет барьерную, секреторную, гемостатическую, вазотоническую функции, играет важную роль в процессах воспаления и ремоделирования сосудистой стенки. В норме эндотелий в ответ на стимуляцию реагирует усилением синтеза веществ, вызывающих «расслабление» сосудистой стенки, в основном за счет выделения NO. Термин «дисфункция эндотелия» подразумевает структурные и функциональные изменения, которые ведут к нарушению образования в эндотелии биологически активных веществ. Для оценки функции эндотелия используются провокацион-

ные пробы, такие как манжеточная проба с кратковременной ишемией тканей плеча или проба с нитроглицерином [20, 33].

В группе пациентов с ишемическим инсультом выявлено утолщение комплекса «интима-медиа», которое, вероятно, обусловлено артериальной гипертензией. В ряде исследований [10, 16] показано, что при артериальной гипертензии происходит ремоделирование артериальных сосудов: утолщение средней оболочки, увеличение массы гладкомышечных клеток, повышение степени вазоконстрикции, возрастание общего периферического сопротивления. Увеличение толщины комплекса «интима-медиа» является ответом на увеличение потока и напряжения артериальной стенки при артериальной гипертензии или следствием атеросклеротического процесса.

Средний диаметр плечевой артерии у пациентов с ишемическим инсультом был выше, чем в группе контроля. Однако исследование проводилось на 15–17 сут пребывания в стационаре, и данный эффект может быть обусловлен сосудорасширяющим действием гипотензивных средств (блокаторов кальциевых каналов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента). При оценке функциональной активности эндотелия обнаружено, что у пациентов с инсультом отмечается снижение реакции плечевой арте-

рии на фоне реактивной гиперемии и тенденция к повышению реактивности на пробу с нитроглицерином. После проведенного лечения, на 15–17 сут госпитализации, у пациентов с ишемическим инсультом были обнаружены изменения функциональной активности эндотелия, которые проявлялись повышением коэффициента эндотелиальной дисфункции у пациентов с ишемическим инсультом по сравнению с группой контроля. Вместе с тем у 7 из 36 пациентов этот показатель был выше 3-х, причем у двух пациентов отсутствовала вызванная реактивной гиперемией сосудистая реакция на гипоксию, что может служить свидетельством истощения резервов выработки эндотелиальных факторов [12]. Изменения функции эндотелия оказывают значительное влияние на кровоснабжение органов и тканей с высоким уровнем потребности в доставке кислорода, к которым в первую очередь относится головной мозг [3]. Таким образом, эндотелиальная дисфункция является одной из причин нарушения кровоснабжения мозга.

Результаты исследования свидетельствуют о важной роли нарушений реологических свойств крови и эндотелиальной дисфункции в патогенезе острого ишемического инсульта и указывают на то, что существует необходимость эффективной фармакотерапии возникающих патологических сдвигов.

Список литературы

1. Головченко Ю.И., Трещинская М.А. Обзор современных представлений об эндотелиальной дисфункции. *Consilium medicum Ukraina* 2008; 2 (11): 38–40.
2. Добровольский Н.А., Лопухин Ю.М., Парфенов А.С., Пешков А.В. Анализатор вязкости крови. Реологические исследования в медицине. М., 1997: 45–51.
3. Домашенко М.А. Состояние функции эндотелия при ишемических нарушениях мозгового кровообращения. *Неврологич. журн.* 2007; 12 (6): 10–14.
4. Ионова В.Г., Суслина З.А. Реологические свойства крови при ишемических нарушениях мозгового кровообращения. *Неврологич. журн.* 2002; 3: 4–10.
5. Коноплева Л.Ф. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и методы ее коррекции. *Thegaria* 2011; 3 (56): 26–30.
6. Мельников А.А. Реологические свойства крови у спортсменов. Ярославль: Изд. ЯГПУ, 2008: 210–223.
7. Муравьев А.В., Чепоров С.В. Гемореология (экспериментальные и клинические аспекты реологии крови). Ярославль: Изд. ЯГПУ, 2009.
8. Плотников М.Б., Алиев О.И., Попель Ф.В. Модификация микроколориметра МКМФ-1 для регистрации агрегации эритроцитов. *Клинич. лабор. диагностика* 1995; 3: 57–58.
9. Покровский М.В. Пат. 2301015 Российская Федерация, МПК А61В5/02. Способ оценки эндотелиальной дисфункции. Покровский М.В. и др.: заявитель и патентообладатель КГМУ (RU). — № 2005113243/14; заявл. 04.05.2005 опублик. 20.06.2006.
10. Поливода С.Н. Ремоделирование артериальных сосудов у больных гипертонической болезнью — взгляд сквозь призму молекулярных механизмов. *Артериальная гипертензия* 2009; 4 (6).
11. Суслина З.А., Ерофеева А.В., Танащян М.М., Ионова В.Г. Гемореология и гемостаз при ишемических инсультах. *Неврологич. вестник им. В.М. Бехтерева* 2005; 37(3/4): 5–10.
12. Суслина З.А., Максимова М.Ю., Ионова В.Г., Танащян М.М. и др. Дисрегуляция гемореологии и гемостаза при артериальной гиперто-

13. Суслина З.А., Танащян М.М., Ионова В.Г. Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка, антитромботическая терапия. М.: Медицинская книга, 2005.
14. Танащян М.М., Суслина З.А., Ионова В.Г. и др. Состояние функции эндотелия у больных ишемическим инсультом при различной степени атеросклеротического поражения сонных артерий. *Неврологический вестник. Журнал им. В.М. Бехтерева* 2007; 1 (39): 12–16.
15. Танащян М.М. Гемостаз, гемореология и атромбогенная активность сосудистой стенки в ангионеврологии. *Анн. клинич. и эксперим. неврол.* 2007; 1 (2): 29–33.
16. Шляхто Е.В., Конради А.О., Моисеева О.М. Молекулярно-генетические и клеточные аспекты ремоделирования сердца и сосудов при гипертонической болезни (обзор). *Терапевт. архив* 2004; 76 (6): 51–58.
17. Adams H.P., Bendixen B.H., Kappelle L.J. et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993; 24: 35–41.
18. Baskurt O.K. Handbook of hemorheology and hemodynamics. Niderland: IOS Press, 2007: 21–114.
19. Bessis M., Mohandas N. A diffractometric method for the measurement of cellular deformability. *Blood Cells* 1975; 1: 307–313.
20. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1111–1115.
21. Cherian P., Hankey G., Eikelboom J. et al. Endothelial and platelet activation in acute ischemic stroke and its etiological subtypes. *Stroke* 2003; 34: 2132–2137.
22. Coull B.M., Beamer N., P. de Garmo et al. Chronic blood hyperviscosity in subjects with acute stroke, transient ischemic attack, and risk factors for stroke. *Stroke* 1991; 22: 162–168.
23. Dashe J.F. Hyperviscosity and stroke. In: Bogousslavsky J., Caplan L.

(eds.) Uncommon causes of stroke, 3rd ed. New York: Cambridge University Press, 2008: 347–357.

24. *Dintenfass L.* Rheology of blood in diagnostic and preventative medicine. London, 1976.

25. *Fisher M., Meiselman H.J.* Hemorheological factors in cerebral ischemia. *Stroke* 1991; 22: 1164–1169.

26. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. Geneva: World Health Organization; 2011.

27. *Kwaan H.C., Bongu A.* The hyperviscosity syndromes. *Semin. Thromb. Hemost.* 1999; 25, Suppl. 2: 199–208.

28. *Lenz C.* Blood viscosity modulates tissue perfusion: sometimes and somewhere. *Transfus. Altern. Transfus. Med.* 2008; 9 (4): 265–272.

29. *Lozano R., Naghavi M., Foreman K. et al.* Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet* 2013; 380, I. 9859: 2095–2128.

30. *Mark A., Sader, David S., Celermajer D.* Endothelial function, vascular reactivity and gender differences in the cardiovascular system. *Cardiovascular Research* 2002; 53: 597–660.

31. *Plasenzotti R., Stoiber B., Posch M. et al.* Red blood cell deformability and aggregation behavior in different animal species. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2004; 31 (2): 105–111.

32. *Popel A.S., Johnson P.C.* Microcirculation and Hemorheology. *Annu. Rev. Fluid Mech* 2005; 37: 43–69.

33. *Raitakari O.T., Celermajer D. S.* Flow-mediated dilatation. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 50 (5): 397–404.

34. *Sigle J.P., Buser A.* Hyperviscosity syndrome. *Blood* 2011; 117 (5): 1446–1448.

35. *Stoltz J.F., Donner M.* New trends in clinical hemorheology: an introduction to the concept of the hemorheological profile. *Schweiz. Med. Wochenschr.* 1991; 43, Suppl. 1: 41–49.

36. *Tikhomirova I.A., Oshyakova A.O., Mikhailova S.G.* Microcirculation and blood rheology in patients with cerebrovascular disorders. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2011; 49 (1–4): 295–305.

37. *Tsuda Y., Satoh K., Kitadai M., Takahashi T.* Hemorheologic profiles of plasma fibrinogen and blood viscosity from silent to acute and chronic cerebral infarctions. *J. Neurol. Sci.* 1997; 147: 49–54.

Endothelial dysfunction indicators and hemorheological properties in acute ischemic stroke

M.N. Azhermacheva, V.M. Alifirova, D.M. Plotnikov, O.I. Aliev, M.A. Solovtsov, K.I. Burkova, M.B. Plotnikov

Chair of Neurology and Neurosurgery, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia;

Laboratory of Circulation Pharmacology, Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk, Russia;

Regional Vascular Center for Treatment of Acute Cerebrovascular Diseases, Tomsk, Russia

Keywords: ischemic stroke, acute phase, hemorheological indicators, endothelial dysfunction.

We evaluated endothelial dysfunction and hemorheological indicators in acute ischemic stroke. The hemorheological indicators (blood viscosity, plasma viscosity, hematocrit, erythrocyte aggregation and deformability, fibrinogen concentration) were assessed three times: within the first 12 hours of the onset of symptoms and on day 3–5 and day 18–20 after hospitalization; the endothelial dysfunction indicators were examined on day 15–17 using a cuff test. Patients in the acute phase of ischemic stroke had pronounced changes in the hemorheological indicators that could be characterized as high blood viscosity syndrome. For example, we observed increased platelet aggregation that plays a key role in the blood viscosity value in blood vessels with low shear rates. We also observed reduced erythrocyte deformability at high shear rates. After treatment, patients had positive clinical dynamics according to neurological scales. Dynamics of the

hemorheological indicators was as follows: erythrocyte aggregation decreased; blood viscosity tended to reduce; however, erythrocyte deformability tended to worsen. Therefore, the pathological changes in elastic properties of the erythrocyte membranes in stroke are not corrected by ongoing standard therapy. Assessment of the endothelial functional activity revealed that stroke patients had a decreased brachial artery response associated with reactive hyperemia and an increased response to the nitroglycerin test. The study demonstrated that treated patients with ischemic stroke had endothelial functional activity changes that manifested as a statistically significant increase in the endothelial dysfunction index. We concluded that the approach to stroke treatment requires complex pharmacological correction, in particular by means with the proven hemorheological activity.

Контактный адрес: Ажержачева Мария Николаевна – асс. кафедры неврологии и нейрохирургии ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России. 634050, г. Томск, Московский тр., 2. Тел./факс: +7(382-2) 53-20-50. E-mail: belkamn@gmail.com;

Алифиров В.М. – зав. каф. неврологии и нейрохирургии ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России, главный внештатный специалист – главный невролог Департамента здравоохранения Томской области;

Плотников Д.М. – доц. каф. неврологии и нейрохирургии ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России;

Алиев О.И. – вед. науч. сотр. лаб. фармакологии кровообращения НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга;

Соловцов М.А. – врач ультразвуков. диагностики регионального сосудистого центра для лечения острых нарушений мозгового кровообращения ОГУЗ «ТОКБ»;

Буркова К.И. – врач-невролог отд. анестезиологии-реанимации регионального сосудистого центра для лечения острых нарушений мозгового кровообращения ОГУЗ «ТОКБ»;

Плотников М.Б. – рук. лаб. фармакологии кровообращения НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга.