

# Эндотелиальная дисфункция у больных гипертонической болезнью в остром периоде ишемического инсульта

Н.Н.Прибылова<sup>1</sup>, М.В.Беззубцева<sup>1</sup>,  
С.А.Прибылов<sup>1</sup>, Т.А.Барбашина<sup>1</sup>,  
О.А.Осипова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Курский государственный медицинский университет, Курск

<sup>2</sup>Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород

Представлено изучение функции эндотелия у пациентов в остром периоде ишемического инсульта на фоне гипертонической болезни в сравнении с группой больных без инсульта. Проведенный анализ выявил значительное нарушение функции эндотелия с выраженным дисбалансом вазорегулирующих субстанций, а также влияние этих показателей на тяжесть и функциональный исход ишемического инсульта.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, ишемический инсульт, эндотелиальная дисфункция.

## Endothelial Dysfunction in Patients with Arterial Hypertension and Acute Ischemic Stroke

N.N.Pribylova<sup>1</sup>, M.V.Bezzubtseva<sup>1</sup>,  
S.A.Pribylov<sup>1</sup>, T.A.Barbashina<sup>1</sup>, O.A.Osipova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kursk State Medical University, Kursk

<sup>2</sup>Belgorod State University, Belgorod

The article presents a study of endothelial function in patients with acute ischemic stroke and arterial hypertension in comparison with patients without stroke. The analysis revealed a significant impairment of endothelial function with imbalance of vasoregulating substances, as well as the impact of these indicators on the severity and functional outcome of ischemic stroke.

**Key words:** arterial hypertension, ischemic stroke, endothelial dysfunction.

Эндотелиальная дисфункция (ЭД) является фундаментальным шагом в развитии атеросклеротического процесса. Ее наличие является фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и может представлять собой маркер атеротромботического бремени [1–3]. Кроме того, дисфункция эндотелия способствует повышению уязвимости атеросклероти-

ческой бляшки, может вызвать ее разрыв и способствует формированию тромбов.

Механизм участия эндотелия в возникновении и развитии ишемического инсульта (ИИ) многогранен и связан не только с регуляцией сосудистого тонуса, но и с участием в процессе атеросклероза, тромбообразования, защиты целостности сосудистой стенки [1–5]. В течение 24 ч после ИИ у всех пациентов наблюдаются признаки ЭД, которая, по некоторым данным, дополнительно увеличивается к концу первой недели [6]. Сосудистая нестабильность и прокоагулянтная активность сохраняются в первые дни после ИИ, и вот почему в это время пациенты наиболее подвержены риску развития повторных сердечно-сосудистых событий [4].

В систематическом обзоре, включившем 29 публикаций, установлено, что ЭД может быть вовлечена в патогенез лакунарного ИИ [6]. Однако, по данным других исследований, ЭД присутствует у больных с лакунарным инсультом, но вероятно она отражает воздействие сосудистых факторов риска на возникновение инсульта, так как аналогичная степень дисфункции определяется и при корковых инсультах [5].

Таким образом, анализ и сопоставление влияния различных показателей ЭД при ИИ должно вносить свой вклад в углубление знаний о течении и функциональном исходе инсульта. Причем, раннее выявление и модуляция этих факторов может способствовать прогностически более благоприятному исходу ИИ без выраженного неврологического дефицита.

Целью нашего исследования являлась оценка вазодилатирующей функции эндотелия, концентрации ЭД-1, метаболитов NO в плазме крови у больных гипертонической болезнью (ГБ) в остром периоде ИИ.

### Материал и методы

В исследование включено 60 больных ГБ, осложненной ИИ, поступивших в первые 48 ч от развития острой неврологической симптоматики в неврологическое отделение РСЦ Курской областной клинической больницы. В группу сравнения вошло 34 больных ГБ, без сопутствующих заболеваний, находящихся в стационаре дневного пребывания НУЗ «Отделенческая больница на станции Курск ОАО «РЖД» с целью подбора гипотензивной терапии. Все пациенты страдали ГБ в среднем  $7,4 \pm 3,6$  лет и не получали регулярную гипотензивную терапию. Обе группы были сопоставимы по клинико-демографическим характеристикам. Диагноз ИИ подтвержден спиральной компьютерной томографией. В исследование включали больных только с некардиоэмболическими подтипами ИИ в соответствии с классификацией TOAST, без тяжелых нарушений функции речи и ходьбы. Критериями исключения являлись: гемодинамически значимые стенозы сонных артерий, нарушения ритма, сахарный диабет, тяжелые сопутствующие заболевания, ожирение 3-й степени.

Функцию эндотелия исследовали в 1–3-и сутки от развития ИИ в основной группе и при поступлении в стационар в группе сравнения различными методиками. Сосудодвигательная функция эндотелия оценивалась с помощью ультразвуковой манжеточной пробы (МП) по методике D.S.Celermajer и соавт. с исследованием потокозависимой вазодилатации плечевой артерии. Нормальной реакцией считалась дилатация плечевой артерии (ПА) на фоне реактивной гиперемии более чем на 10% от исходного диаметра, недостаточная вазодилатация регистрирова-

Показатель	1-я группа (n=60)	2-я группа (n=34)
Мужчины, %	56,7	58,8
Женщины, %	43,3	41,2
Возраст, лет	61,7±10,9	59,5±4,4
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	30,4±10,1	29,8±9,2
Объем талии (ОТ), см	88,2±11,9	89,3±7,2
Курение, %	76	64,7
Семейный анамнез ранних ССЗ, %	28	29,4
Креатинин, мкмоль/л	89,2±19,1	82,7±6,1
Общий холестерин, ммоль/л	5,0±1,1	4,7±1,9
Триглицериды, моль/л	1,8±0,9	1,8±0,9
Липопротеиды высокой плотности, моль/л	0,9±0,1	0,7±0,3
Липопротеиды низкой плотности, моль/л	3,1±1,7	3,9±1,1
Глюкоза, ммоль/л	5,7±1,6	4,9±1,1
САД, 24, мм рт. ст.	130,8±15,3	135,8±14,9
ДАД, 24, мм рт. ст.	80,9±11,8	83,6±12,6
ЧСС, ударов в мин	69,4±10,9	71,7±9,0
Вариабельность САД, 24, мм рт. ст.	15,3±3,4	16,3±2,8
Вариабельность ДАД, 24, мм рт. ст.	12,1±2,8	12,8±1,9

Шкала	1–3-и сутки ИИ	10–14-е сутки ИИ
NIHSS, баллы	5,57±2,19	1,95±1,19
Рэнкина, баллы	3,42±0,67	1,42±0,70
Ривермид, баллы	5,05±3,03	12,73±2,10

лась при приросте диаметра от 3 до 10%, вазоконстрикция менее 2,9% [7]. О содержании оксида азота (NO) в плазме крови судили по концентрации его конечного стабильного метаболита – нитрита (NO<sub>2</sub>). Метод определения содержания нитрита в плазме венозной крови основан на фотоколориметрическом определении оптической плотности окрашенного комплекса нитрита с реактивом Грисса. Уровень ЭД-1 определяли иммуноферментным методом с использованием набора производства «Biomedica» (Австрия).

Тяжесть инсульта оценивалась по шкалам NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale), Рэнкина, Ривермид при поступлении и при выписке из стационара на 10–14 сут.

Все пациенты получали традиционную терапию, включающую нейропротекторы, антиагреганты, статины, гипотензивные препараты.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета прикладных статистических программ Statistica, версия 8.0 с применением стандартных алгоритмов вариационной статистики.

## Результаты и обсуждение

Клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Как видно из табл. 1, у пациентов обеих групп имеется множество некорригированных факторов риска, что требует внимания при проведении первичной и вторичной профилактики ИИ.

Дополнительные характеристики пациентов с ИИ на фоне ГБ представлены в табл. 2.

По данным пробы с реактивной гиперемией, диаметр плечевой артерии (ПА) в группе больных ИИ был достоверно меньше, чем в группе без ИИ

(табл. 3). Так же обращает на себя внимание снижение систолической и диастолической скорости кровотока в ПА у пациентов с ИИ. В результате пробы, эндотелийзависимая вазодилатация (ЭЗВД) ПА в группе пациентов с ИИ была достоверно ниже в сравнении с больными без ИИ, в отличие от скоростных показателей, где разница оказалась недостоверной.

При изучении результатов МП обращает на себя внимание преобладание недостаточной вазодилатации в обеих группах (56,7% у пациентов с ИИ и 61,8% – без ИИ) и большой процент вазоконстрикции – 43,3%, а так же отсутствие нормальных значений ЭЗВД в группе с ИИ.

Наш анализ плазменных концентраций ЭД-1 и NO<sub>2</sub> показал достоверно более высокий уровень ЭД-1 у больных ИИ – на 41,46% в сравнении с пациентами, страдающими только ГБ, и более низкий уровень метаболитов NO<sub>2</sub> – на 22,84%.

Таким образом, нами установлено, что ИИ развивается на фоне выраженной дисфункции эндотелия, по данным МП, с дисбалансом вазорегулирующих субстанций (увеличением концентрации ЭД-1 и уменьшением NO<sub>2</sub>).

При проведении корреляционного анализа выявлена зависимость между скоростными показателями кровотока в ПА и уровнем ЭД-1 ( $V_{\text{сис.}}$  ( $r=-0,74$ ,  $p=0$ ),  $V_{\text{диаст.}}$  ( $r=-0,67$ ,  $p=0$ )), а также уровнем NO<sub>2</sub> ( $V_{\text{сис.}}$  ( $r=0,55$ ,  $p=0,009$ ),  $V_{\text{диаст.}}$  ( $r=0,61$ ,  $p=0,011$ )). Обращает на себя внимание тесная корреляция между уровнем ЭД-1 и ростом диаметра ПА ( $r=-0,73$ ,  $p=0$ ), а также приростом систолической скорости кровотока в ПА ( $r=-0,66$ ,  $p=0,01$ ), в отличие NO<sub>2</sub> ( $r=0,41$ ,  $p=0,068$  и  $r=0,27$ ,  $p=0,23$  для ЭЗВД ПА и  $V_{\text{сис.}}$  соответственно), что может быть связано с декомпенсацией синтетических возможностей эндотелия и повышенной инактивацией NO<sub>2</sub> у данной категории больных.

Таким образом, изменения при проведении пробы на ЭЗВД связаны с воздействием на эндотелий гемодинамических факторов при ГБ и повреждающим действием на эндотелиоциты при атеросклеротической окклюзии сосудов, расстройстве центральной гемодинамики, регуляции сосудистого тонуса у больных ИИ, а так же резкой элевацией вазоконстриктора ЭД-1 в плазме крови при снижении вазодилататора – NO<sub>2</sub>.

Интересным представлялось изучение корреляционных взаимосвязей между показателями функции эндотелия, уровнем и вариабельностью артериального давления, а также степенью тяжести ИИ при поступлении и при выписке из стационара (табл. 4).

Установлено наличие сильной корреляционной взаимосвязи между тяжестью ИИ при поступлении в стационар, оцененной по шкале Рэнкина, и уровнем ЭД-1, а также ЭЗВД ПА, что отражает влияние дисфункции эндотелия на функциональный исход и требует подбора терапии, направленной на коррекцию ЭД с целью уменьшения тяжести ИИ и улучшения прогноза.

Особый практический интерес представляет выявленная взаимосвязь между вариабельностью САД и показателями ЭД (см. табл. 4). Вероятно, полученная зависимость отражает воздействие ЭД на гемодинамику с увеличением вариабельности САД. В остром периоде ИИ церебральная саморегуляция нарушается, и кровотоков в головном мозге становится полностью зависимым от системного АД, в виду чего колебания АД могут быть вредными для ишемизированных участков головного мозга, особенно

Показатель	Пациенты с ИИ на фоне ГБ (n=60)	Пациенты с ГБ (n=34)	Достоверность различий, p
Эндотелин-1, фмоль/л	0,82±0,15	0,48±0,17	0
NO <sub>2</sub> , мкмоль/л	2,94±0,58	3,81±0,56	0
<b>Исходные данные пробы с реактивной гиперемией ПА</b>			
D ПА, мм	4,15±0,49	4,51±0,21	0,0007
V <sub>сист.</sub> , см/с	72,85±10,32	78,96±4,30	0,0014
V <sub>диаст.</sub> , см/с	4,98±2,24	7,26±2,03	0
<b>Через 60 с после снятия манжеты</b>			
D ПА, мм	4,27±0,49	4,89±0,49	0
V <sub>сист.</sub> , см/с	80,92±14,69	87,71±6,84	0,0128
V <sub>диаст.</sub> , см/с	6,03±3,12	9,71±3,27	0
ЭЗВД ПА, %	3,04±0,03	8,55±3,07	0
Прирост V <sub>сист.</sub> , %	10,65±8,33	9,78±3,16	0,56
Прирост V <sub>диаст.</sub> , %	19,21±19,72	23,4±10,02	0,56

Показатели	NO <sub>2</sub> , мкмоль/л	ЭД-1, фмоль/л	ЭЗВД ПА, %	Прирост V <sub>сист.</sub> , %	Прирост V <sub>диаст.</sub> , %
САД (24), мм рт. ст.	-0,1638	0,2967	-0,3131	-0,4637	-0,2449
	p=0,215	p=0,023	p=0,016	p=0,000	p=0,062
ДАД (24), мм рт. ст.	-0,1610	0,2699	-0,2910	-0,4739	-0,2169
	p=0,223	p=0,039	p=0,025	0	p=0,099
ПАД (24), мм рт. ст.	-0,0598	0,1319	-0,1305	-0,1366	-0,1032
	p=0,653	p=0,319	p=0,325	p=0,302	p=0,437
ЧСС (24), уд/мин	-0,0727	0,0382	0,0560	-0,1924	-0,1189
	p=0,584	p=0,774	p=0,673	p=0,144	p=0,370
Вариаб. САД (24), мм рт. ст.	-0,6122	0,7145	-0,6449	-0,6385	-0,2785
	p=0,000	p=0,000	p=0,000	0	p=0,033
Вариаб. ДАД (24), мм рт. ст.	-0,3387	0,5240	-0,5027	-0,4175	-0,2467
	p=0,009	0	0	p=0,001	p=0,060
НИНСС 1–3 сут ИИ, баллы	-0,3395	0,5220	-0,4487	-0,3071	-0,2421
	0	0	0	p=0,018	p=0,065
НИНСС 10–14 сут ИИ, баллы	-0,3191	0,2686	-0,2336	-0,0509	-0,2135
	p=0,014	p=0,040	p=0,075	p=0,702	p=0,104
Рэнкина 1–3 сут ИИ, баллы	-0,5488	0,7283	-0,7195	-0,6798	-0,3722
	0	0	0	0	p=0,004
Рэнкина 10–14 сут ИИ, баллы	-0,3004	0,3040	-0,4152	-0,2540	-0,1256
	p=0,021	p=0,019	p=0,001	p=0,052	p=0,343
Ривермид 1–3 сут ИИ, баллы	0,2015	-0,3396	0,1626	0,3215	0,2976
	p=0,126	p=0,008	p=0,218	p=0,013	p=0,022
Ривермид 10–14 сут ИИ, баллы	0,1642	-0,1482	0,1040	0,1063	0,1535
	p=0,214	p=0,263	p=0,433	p=0,423	p=0,246

на фоне выраженной дисфункции эндотелия. В связи с чем, лечебные мероприятия, направленные на коррекцию уровня АД должны учитывать коррекцию вариабельности САД и улучшать функцию эндотелия.

При проведении корреляционного анализа выявлена корреляционная зависимость между ОТ и биохимическими маркерами ЭД (ЭД-1 –  $r=0,59$ ,  $p=0$ , NO<sub>2</sub> –  $r=-0,59$ ,  $p=0$ ), а также показателями МП (ЭЗВД ПА –  $r=-0,53$ ,  $p=0$ , прирост V<sub>сист.</sub> –  $r=-0,47$ ,  $p=0$ , прирост V<sub>диаст.</sub> –  $r=-0,34$ ,  $p=0,008$ ). Для ИМТ, однако, подобной зависимости получено не было, вероятно, это связано с тем, что висцеральный жир обладает более выраженной эндокринной активностью и воспалительными свойствами, чем подкожная жировая ткань. Так, по данным некоторых исследований, по-

казатели абдоминального ожирения более тесно ассоциированы с эндотелиальной дисфункцией и риском развития инсульта, чем ИМТ [8]. Эти результаты подчеркивают важность определения абдоминального ожирения, особенно у больных без увеличения ИМТ.

### Заключение

Выявленные изменения дают возможность подтвердить роль ЭД в развитии и утяжелении ИИ у больных ГБ. Сосудистая нестабильность, сохраняющаяся в первые 3 сут после ИИ, свидетельствует о том, что пациенты все еще подвергаются риску развития повторных сердечно-сосудистых событий, в связи с чем необходим подбор лекарственных средств, направленных на коррекцию ЭД.

## Литература

1. Волошин П.В., Малахов В.А., Завгородняя А.Н. Эндотелиальная дисфункция у больных с церебральным ишемическим инсультом: пол, возраст, тяжесть заболевания, новые возможности медикаментозной коррекции. *Международный неврологический журнал*. 2007; 2 (12): 15–20. / Voloshin P.V., Malahov V.A., Zavgorodnjaja A.N. Jendotelial'naja disfunkcija u bol'nyh s cerebral'nym ishemicheskim insul'tom: pol, vozrast, tjazhest' zabolevanija, novye vozmozhnosti medikamentoznoj korrekcii. *Mezhdunarodnyj nevrologicheskij zhurnal*. 2007; 2 (12): 15–20. [in Russian]
2. Домашенко М.А. Дисфункция эндотелия в остром периоде ишемического инсульта: дис. . канд. мед. наук. М.: 2006; 130. / Domashenko M.A. Disfunkcija jendotelija v ostrom periode ishemicheskogo insul'ta: dis. . kand. med. nauk. M.: 2006; 130. [in Russian]
3. Шутов А.А., Байдина Т.В. и др. Дисфункция эндотелия у больных с ишемическим инсультом. *Журн. неврол. и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2005; 14: 42–45. / Shutov A.A., Bajdina T.V. i dr Disfunkcija jendotelija u bol'nyh s ishemicheskim insul'tom. *Zhurn. nevrolog. i psichiatrii im. S.S.Korsakova*. 2005; 14: 42–45. [in Russian]
4. Scherbakov N., Sandek A. et al. Endothelial dysfunction of the peripheral vascular bed in the acute phase after ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2012; 33 (1): 37–46.
5. Knottnerus I.L., Ten Cate H., Lodder J., Kessels F., van Oostenbrugge R.J. Endothelial dysfunction in lacunar stroke: a systematic review. *Cerebrovasc Dis*. 2009; 27 (5): 519–26.
6. Stevenson S.F., Doubal F.N., Shuler K., Wardlaw J.M. A systematic review of dynamic cerebral and peripheral endothelial function in lacunar stroke versus controls. *Stroke*. 2010 Jun; 41 (6): e434–42.
7. Celermajer D.S., Sorensen K.E. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*. 1992; 340: 1111–1115.
8. Боева Н.А. Эндотелиальная дисфункция и структурно-функциональное состояние сердечно-сосудистой системы при абдоминальном ожирении. дис. . канд. мед. наук. М.: 2010; 130. / Boeva N.A. Jendotelial'naja disfunkcija i strukturno-funkcional'noe sostojanie serdechno-sosudistoj sistemy pri abdominal'nom ozhireнии. dis. . kand. med. nauk. M.: 2010; 130. [in Russian]

---

### Сведения об авторах:

**Прибылова Надежда Николаевна** – д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней Факультета последипломного образования Курского государственного медицинского университета, Курск

**Беззубцева Маргарита Владимировна** – аспирант кафедры внутренних болезней Факультета последипломного образования Курского государственного медицинского университета, Курск

**Прибылов Сергей Александрович** – профессор, заведующий кафедры внутренних болезней Факультета последипломного образования Курского государственного медицинского университета, заведующий Курским региональным сосудистым центром, Курск

**Барбашина Татьяна Анатольевна** – к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней Факультета последипломного образования Курского государственного медицинского университета, Курск

**Осипова Ольга Александровна** – д.м.н., Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»); Заместитель директора Центра дополнительного профессионального медицинского и фармацевтического образования (ЦДПМИФО), Белгород