

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
"НАУЧНЫЙ ЦЕНТР НЕВРОЛОГИИ"  
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ МЕДИЦИНСКИХ НАУК

*На правах рукописи*

КОСТЫРЕВА МАРИНА ВЛАДИМИРОВНА

ФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ  
ГИПЕРТОНИЕЙ И НАЧАЛЬНЫМИ КЛИНИЧЕСКИМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ  
ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ.

Диссертационная работа на соискание ученой степени кандидата  
медицинских наук

Специальность 14.01.11 - нервные болезни

Специальность 03.01.04 - биохимия

Научные руководители:

Доктор медицинских наук, профессор

Варакин Ю.Я.

Доктор медицинских наук, профессор

Ионова В.Г.

Москва 2014 г.

## Содержание

1. Введение.....	стр. 6
2. Цель и задачи исследования.....	стр. 9
3. Научная новизна.....	стр. 10
4. Практическая значимость.....	стр. 11
5. Глава I. Литературный обзор.....	стр. 13
• Механизмы развития цереброваскулярной патологии при АГ (процессы гипертрофии и ремоделирования церебральных сосудов).....	стр. 15
• Процесс атерогенеза в магистральных артериях головы при АГ	стр. 16
• Ангиотензин II при АГ.....	стр. 18
• Митохондриальная дисфункция, реакция генома, программированная клеточная смерть, оксидантный стресс при АГ.....	стр. 19
• Нейрогенные механизмы АГ.....	стр. 21
• Артериальная гипертензия и начальные проявления хронической цереброваскулярной патологии.....	стр. 23
• Дисфункция эндотелия и воспаление при АГ.....	стр. 25
• Внутрисосудистые нарушения микроциркуляции. Нарушение реологических свойств крови.....	стр. 32
• Реологические свойства крови при АГ.....	стр. 41
6. Глава II. Клиническая характеристика пациентов и методы исследования.....	стр. 46
• Общая характеристика больных .....	стр. 46
• Инструментальные и лабораторные методы исследования .....	стр. 49
7. Глава III. Полученные данные и их анализ.....	стр. 52
• Жалобы и неврологический статус обследованных больных.....	стр. 52
• Результаты инструментальных исследований .....	стр. 53
• Исследование показателей крови у больных с начальными проявлениями ХЦВП.....	стр. 55

- Функция эндотелия, маркеры воспаления и реологические характеристики эритроцитов у пациентов с НПНКМ и ДЭИ .....стр. 56
- Функция эндотелия, маркеры воспаления и реологические характеристики эритроцитов у пациентов с НПНКМ и ДЭИ.....стр. 60
- Функция эндотелия, маркеры воспаления и реологические характеристики эритроцитов у пациентов с начальными клиническими проявлениями ХЦВП при разной выраженности атерогенеза МАГ .....стр. 62
- Функция эндотелия, маркеры воспаления и реологические характеристики эритроцитов у пациентов с начальными клиническими проявлениями ХЦВП в зависимости от гендерной принадлежности .....стр. 66
- Влияние длительной контролируемой антигипертензивной терапии на функцию эндотелия, метаболизм липидов, процессы воспаления и реологические параметры эритроцитов..стр. 70

**8. Глава IV. Обсуждение результатов.....стр. 75**

**9. Заключение.....стр. 85**

**10. Выводы.....стр. 86**

**11. Практические рекомендации.....стр. 87**

**12. Список литературы.....стр. 88**

## Список сокращений

- Dimax – максимальный индекс деформируемости эритроцитов
- FGF – фактор роста фибробластов
- NO – оксид азота
- PAI – ингибитор активатор плазминогена
- PGI - простогландин I
- Tf – время образования эритроцитарных «монетных столбиков»
- TNF- $\alpha$  – фактор некроза опухоли  $\alpha$
- t-PA – тканевой активатор плазминогена
- Ts – время образования эритроцитарных трехмерных агрегатов
- VCAM – эндотелиальные молекулы адгезии
- VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста
- $\gamma$  dis – скорость полной дезагрегации (сила, необходимая для дезагрегации)
- АГ – артериальная гипертензия
- АГП – антигипертензивные препараты
- АГТ – антигипертензивная терапия
- АД – артериальное давление
- Амп – амплитуда агрегации эритроцитов
- АСЛО – антистрептолизин О
- АТ I – ангиотензин I
- АТ II – ангиотензин II
- ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка
- ГМ – головной мозг
- ГМК – клетки головного мозга
- ГЦК – гипертонический церебральный криз
- ГЭБ – гематоэнцефалический барьер
- ДАД – диастолическое артериальное давление
- ДЭ – дисциркуляторная энцефалопатия
- ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
- ИЛ-10 – интерлейкин 10
- КИМ - коэффициент интима-медиа

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности  
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности  
МАГ – магистральные артерии головы  
МДА – малоновый диальдегид  
МКБ – медицинская классификация болезней  
НМК – нарушения мозгового кровообращения  
НПНКМ – начальные проявления недостаточности кровоснабжения мозга  
ОНМК – острые нарушения мозгового кровообращения  
Рист-АТ – агрегация тромбоцитов под воздействием ристоцетина  
РФ – ревмофактор  
РФК – реактивные формы кислорода  
САД – систолическое артериальное давление  
СКВ – системная красная волчанка  
СМАД – суточное мониторирование артериального давления  
СНС – симпатическая нервная система  
СРБ – С-реактивный белок  
ТГ – триглицериды  
ТИА – транзиторная ишемическая атака  
ФГ – фибриноген  
ФР – факторы риска  
ФСП – флюктуация светопропускания  
ффВ – фактор фон Виллебранда  
ХС – холестерин  
ХЦВП – хроническая цереброваскулярная патология  
цАМФ – циклическая аминокислотная кислота  
ЦВЗ – цереброваскулярные заболевания  
ЦВП - цереброваскулярная патология

## ВВЕДЕНИЕ

Сосудистые заболевания головного мозга остаются одной из наиболее социально-значимых проблем современной медицины. (Верещагин Н.В. 1993 Суслина З.А. 2008) Однако, до настоящего времени являются актуальными многие вопросы, связанные с диагностикой и лечением хронической цереброваскулярной патологии (ХЦВП), в частности начальных клинических проявлений ХЦВП, при которых патологические процессы еще обратимы, а патогенетически обоснованные лечебно-профилактические мероприятия наиболее эффективны.

В последние годы исследования патогенеза нарушений мозгового кровообращения (НМК) проводятся с использованием системного подхода, который заключается в изучении церебрального кровообращения в рамках единой интегративной системы адекватного обеспечения метаболических процессов. Открытие последовательных этапов ишемического повреждения мозга привело к углублению представлений о сложности, динамичности, взаимосвязи и каскадном характере биохимических реакций, лежащих в его основе. (Верещагин Н.В. 1990, 1993; Гусев Е.И., Скворцова В.И. 2001)

Артериальная гипертония (АГ) является важнейшим фактором риска развития различных форм ХЦВП, ишемического и геморрагического инсульта, транзиторных ишемических атак (ТИА), гипертонического церебрального криза (ГЦК), дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ), сосудистой деменции, ухудшающими прогноз жизни и работоспособность пациентов (Шальнова С.А. 2005; Суслина З.А., Варакин Ю.Я., 2005).

Заболеваемость АГ во всем мире носит характер пандемии. В 2000 году в мире насчитывалось 972 млн. людей с АГ. По прогнозу на 2025 г. их количество возрастет до 1,56 млрд. (Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Моисеев В.С. 2009) Данные эпидемиологического исследования показали, что распространенность АГ в России составляет среди мужчин 39.2%, среди женщин 41.1%, (Суслина З.А., Варакин Ю.Я., 2005), а по уровню заболеваемости инсультом наша страна среди экономически развитых стран мира занимает одно из первых мест. (Виленский Б.С. 2004)

АГ возникает как ответ на множество факторов, нарушающих внутреннюю сбалансированность и адаптацию кровообращения к условиям жизнедеятельности организма. Она начинается как сложный комплекс сдвигов и реакций, постепенно выходящих за рамки физиологических, протекает с вторичными структурными изменениями на субклеточном и клеточном уровнях, с нарушениями как системного, так и регионарного кровообращения, «обрастает» каскадом взаимосвязанных патологических процессов и изменений со стороны сосудов, сердца, почек, центральной нервной системы. АГ представляет собой, таким образом, несбалансированный ответ системы кровообращения на нагрузки и ситуации при недостаточности компенсаторных реакций системной и регионарной гемодинамики. В настоящее время серьезное внимание во взглядах на АГ стало уделяться метаболическим факторам, влияющим на гематовазальные функции, число которых увеличивается по мере накопления знаний и возможностей лабораторной диагностики (глюкоза, липопротеиды, С-реактивный белок (СРБ), тканевой активатор плазминогена, гомоцистеин и др.).

Эпидемиологические исследования распространенности цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) в нашей стране показали, что данная патология имеет место у 20% пациентов трудоспособного возраста (Манвелов Л.С. с соавт., 1998). Особое внимание было обращено на начальные проявления недостаточности кровоснабжения мозга (НПНКМ). В структуре ЦВЗ НПНКМ составляют 60-76% всех случаев патологии. (Варакин Ю.Я. с соавт., 1990). Указанный синдром вызывает большой интерес врачей и научных сотрудников особенно, после включения НПНКМ в отечественную классификацию сосудистых заболеваний головного и спинного мозга. (Шмидт Е.В. 1985) Проспективные наблюдения за пациентами с НПНКМ при АГ показали, что риск развития острых сердечнососудистых осложнений у больных с АГ и НПНКМ значительно выше, чем у больных с АГ, не имеющих «церебральных» жалоб. (З.А.Суслина, Ю.Я.Варакин, Н.В.Верещагин 2009) НПНКМ – клинический синдром в рамках ЦВЗ, отличающийся развитием комплекса «церебральных» жалоб и имеющий тенденцию к прогрессированию. (Варакин Ю.Я., Горностаева Г.В., Кравченко М.А. 2012) В МКБ-Х (1995) данная нозология, как самостоятельная форма сосудистых заболеваний головного мозга, отсутствует, хотя значимость проблемы бесспорна,

поскольку необходимо привлечь внимание врачей к этим наиболее ранним проявлениям нарушения мозгового кровообращения, тем более что они выявляются и у лиц трудоспособного возраста (З.А.Суслина, Ю.Я.Варакин 2005). Вместе с тем, еще недостаточно данных об эффективности профилактики, ориентированной на эту нозологию. Этот вопрос до сих пор остается открытым и требует своего решения. (Варакин Ю.Я. с соавт., 1994; Верещагин Н.В., Варакин Ю.Я., 1996 Варакин Ю.Я., Горностаева Г.В., Кравченко М.А. 2012)

На сегодняшний день сформулирована концепция эндотелиальной дисфункции как принципиально важного звена патогенеза АГ. Изменения клеточной рецепции, внутриклеточной сигнализации, а также нарушения гематовазальных взаимодействий являются как причиной, так и одним из решающих звеньев патогенеза АГ, атеросклероза и нарушений мозгового кровообращения.

В последние годы активно изучается роль воспалительного процесса в патологии сосудов. В частности показано активное участие медиаторов воспаления в развитии атеросклероза. (Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., 2000) Так, в исследовании Sesso H.D. et al. (2003) продемонстрировано, что повышенный уровень СРБ может реализовывать возможность возникновения АГ в среднем через 7,8 лет, что делает теорию воспалительного механизма в развитии АГ весьма реальной. Также было показано, что наличие латентного воспалительного процесса у лиц с нормальным АД и у пациентов с АГ может вызывать нарушение регуляции сосудистого тонуса, формировать дисфункцию эндотелия и быть одним из патогенетических механизмов АГ.

Одним из патогенетических факторов, играющих роль в формировании многих тяжелых заболеваний, таких как, как сахарный диабет, АГ, гемолитическая анемия, ишемическая болезнь сердца и ЦВЗ, является нарушение реологических свойств эритроцитов, изменчивость которых оказывает существенное влияние на выполняемые ими жизненно важные функции. (Борисов Д.В. 2006, Дюкова А.С. 2003) Получены данные о роли нарушений реологических свойств эритроцитов в патогенезе различных заболеваний, формировании их клинической картины, а также о роли реологических характеристик в контроле эффективности лечения больных. (Дюкова А.С. 2003, Karsheva, P. Dinkova, I. Pentchev, 2009) Следует



отметить, что при наличии большого числа работ по изучению реологических свойств эритроцитов в норме (Снегирева Л.В., Иванов В.П. 2007) и при отдельных формах патологии (Oguz K. Baskurt, Herbert J. Meiselman, 1999), аналогичные исследования при АГ и у больных с начальными проявлениями ХЦВП при АГ не проводились.

Несмотря на большое число работ, посвященных изучению этиологии и патогенеза ЦВЗ при АГ, механизмы развития этой патологии до настоящего времени полностью не изучены. Анализ новых данных, особенно изучение роли дисфункции эндотелия, таких ее проявлений, как системный воспалительный процесс, различные аспекты нарушения гемореологии, их связь с начальными проявлениями ЦВП, позволят оптимизировать тактику профилактики и лечения больных на стадии начальных проявлений ЦВЗ, уменьшит риск развития и прогрессирования как острых, так и хронических форм этой патологии. Указанные предпосылки послужили обоснованием для проведения настоящего исследования.

#### Цель работы

Определить значимость основных биохимических показателей, ассоциирующихся с дисфункцией эндотелия (фактор Виллебранда, про- и противовоспалительные цитокины, реологические характеристики эритроцитов, дислипидемия) у пациентов с начальными клиническими проявлениями цереброваскулярной патологии при артериальной гипертонии.

#### Задачи исследования

1. Провести у пациентов с НПНКМ и ДЭ I сопоставительный анализ основных характеристик АГ, имеющих неблагоприятное прогностическое значение, с использованием современных высокоинформативных методов (СМАД, Эхо-КГ, ДС МАГ, МРТ).
2. Провести анализ биохимических маркеров функции эндотелия – показателей асептического воспаления сосудистой стенки, реологических свойств эритроцитов, нарушений липидного метаболизма и их связи с особенностями основных характеристик АГ (степень АГ, вариабельность

АД, кризовое течение, развитие изменений вещества головного мозга, динамика ночных и утренних показателей АД).

3. Провести анализ реологических характеристик эритроцитов (деформируемость, амплитуда агрегации, скорость агрегации и дезагрегации), а также ассоциацию уровня маркеров воспаления и показателей липидного спектра в зависимости от состояния и степени выраженности атеросклеротического повреждения магистральных артерий головы у пациентов с начальными проявлениями ЦВП при АГ (НПНКМ и ДЭ-I).
4. Оценить влияние длительной контролируемой антигипертензивной терапии на уровни маркеров дисфункции эндотелия, баланс цитокинов, липидный профиль и реологические характеристики эритроцитов.

#### Научная новизна исследования

Впервые у пациентов с начальными проявлениями ЦВП при АГ (НПНКМ и ДЭ-I) проведена комплексная оценка факторов, отражающих функцию эндотелия, реологические характеристики эритроцитов, уровень маркеров воспаления и их ассоциацию с выраженностью атеросклеротического поражения МАГ.

Установлено, что в группе больных с атеросклерозом МАГ выявляется дисфункция эндотелия в виде повышения индекса  $TNF-\alpha/IL-10$ , а также статистически значимого увеличения ффВ во всех группах больных по сравнению с контролем. Агрегация эритроцитов увеличивается по мере нарастания выраженности атеросклероза. Интенсивность агрегации эритроцитов возрастает с увеличением содержания ЛПНП и особенно ТГ. Установлена прямая зависимость величины амплитуды агрегации эритроцитов от уровня  $TNF-\alpha$ , ффВ и ристоцетин-АТ, а также гомоцистеина, и отрицательная связь между ффВ и IL-10. У больных АГ с ЦВП повышенный уровень  $TNF-\alpha$ , ффВ и ТГ становится причиной интенсификации дисфункции эндотелия и приводит к нарушению реологии, что при определенных условиях может увеличивать прокоагулянтный потенциал крови.

Исследование влияния длительной контролируемой антигипертензивной терапии на функцию эндотелия, реологические свойства эритроцитов, выраженность асептического воспалительного процесса выявило уменьшение дисбаланса цитокинов в виде снижения уровня TNF- $\alpha$  и увеличения IL-10 во всех группах больных. Установлено, что наибольшее положительное влияние на функцию эндотелия и реологические характеристики эритроцитов оказывает терапия блокаторами рецепторов ангиотензина II (эпросартан), по сравнению кальциевыми антагонистами и ингибиторами АПФ.

#### Практическая значимость

Начальные проявления цереброваскулярной патологии при артериальной гипертонии 1-ой и 2-ой степени, несмотря на отсутствие выраженной патологии при клиническом обследовании не ограничиваются комплексом субъективных проявлений. Во многих случаях выявляется патология МАГ, локальные и диффузные изменения головного мозга, нарушения различных функций эндотелия. Традиционно их относят к пациентам с «неосложненной» АГ, однако у них формируются патогенетические механизмы развития гипертонической энцефалопатии, и они нуждаются в диспансерном наблюдении и адекватном лечении. У многих пациентов с начальными клиническими проявлениями цереброваскулярной патологии при АГ нарушения функции эндотелия, изменения липидного метаболизма, процессов воспаления, реологических свойств эритроцитов еще компенсированы. Активное выявление этих пациентов и своевременное проведение адекватной антигипертензивной терапии способствует уменьшению дисбаланса биологически активных субстанций, обеспечивающих нормальную функцию эндотелия, что позволяет рассчитывать на положительный эффект целенаправленного профилактического и лечебного вмешательства и ведет к улучшению качества жизни пациентов.

#### Положения, выносимые на защиту

1. Основные биохимические показатели, отражающие дисфункцию эндотелия, такие как, атерогенный сдвиг липидов, интенсивность воспаления, а также реологические характеристики эритроцитов, выше у пациентов с начальными

проявлениями ЦВП по сравнению с группой контроля и не различаются у пациентов с НПНКМ и ДЭ-I.

2. У пациентов с начальными проявлениями цереброваскулярных заболеваний при артериальной гипертонии в 30,6% случаев выявляются клинически асимптомные атеросклеротические бляшки сонных артерий и в 54,5% случаев мелкоочаговые повреждения вещества головного мозга.
3. У больных с ДЭ I по сравнению с больными НПНКМ отмечалась более выраженная степень АГ, чаще встречаются неблагоприятные, с точки зрения развития сердечно - сосудистых осложнений типы суточного профиля АД, а также атеростеноз МАГ, асимптомные очаги в веществе головного мозга и гипертрофия левого желудочка.
4. Выявленные изменения изучаемых биохимических показателей у большинства пациентов с начальными проявлениями ЦВП носят компенсированный характер.
5. Установлена взаимосвязь между активностью воспалительной реакции и выраженностью атеростеноза МАГ.
6. Показано положительное влияние контролируемой антигипертензивной терапии у больных АГ и начальными клиническими проявлениями ЦВП (НПНКМ и ДЭ-I) на функцию эндотелия, реологические свойства эритроцитов и активность процесса воспаления.

Диссертационное исследование «одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НЦН» РАМН. Протокол № 6/11 от 27.04.2011 г.

## Глава I. Литературный обзор.

Артериальная гипертензия (АГ) является важнейшим, хорошо изученным и поддающимся коррекции фактором риска развития как острых, так и хронических форм нарушений мозгового кровообращения, оказывает значительное негативное действие, как на мозговое кровообращение, так и на молекулярные и клеточные процессы в ткани головного мозга. (Скворцова В.И., Боцина А.Ю., 2006, Суслина З.А., Варакин Ю.Я. 2004) Цереброваскулярные осложнения во многом определяют судьбу больных АГ, являясь причиной стойкой утраты трудоспособности и летального исхода.

У больных АГ вероятность развития острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) повышена в 3–4 раза. (Скворцова В.И. 2001, Чазова И.Е. 2001, Суслина З.А., Гераскина Л.А., Фоякин А.В. 2006) Установлено, что риск развития МИ имеет линейную логарифмическую зависимость как от уровней диастолического (ДАД), так и систолического (САД) артериального давления. (Gorelick P.V. 2006, Intengan H.D., Schiffrin E.L. 2000)

Риск развития цереброваскулярных нарушений связан не только с уровнем АД и сопутствующими факторами, но и с продолжительностью течения АГ (MacMahon S. 2000). Большинство случаев инсульта в популяции происходят у больных «мягкой» АГ. При этом польза от снижения АД отмечена как у лиц с высоким, так и с умеренно повышенным АД. (Скворцова В.И. 2005)

К основным формам ОНМК, связанным с АГ, относятся геморрагический и ишемический инсульты, преходящие нарушения мозгового кровообращения (транзиторные ишемические атаки) и острая гипертоническая энцефалопатия. (Гусев Е.И., Скворцова В.И. 2001) АГ приводит также к развитию хронической цереброваскулярной патологии (ХЦВП), проявляющейся симптомами хронической гипертензивной энцефалопатии и деменции. Имеются данные об участии АГ в развитии болезни Альцгеймера, болезни Бинсвангера, мультиинфарктной деменции.

Можно выделить несколько основных механизмов влияния АГ на риск возникновения ЦВП: формирование гипертонической микроангиопатии, усугубление атеротромботического поражения артерий крупного калибра, дестабилизация атеросклеротических бляшек и возникновение эмболов,

истончение сосудистой стенки (формирование аневризм). Перечисленные нарушения часто развиваются параллельно.

В цикле многолетних исследований, выполненных в Научном центре неврологии РАМН, установлено, что в процессе развития и прогрессирования АГ на всех структурно-функциональных уровнях сосудистой системы головного мозга формируется сложный и многообразный комплекс первичных (острых, повторных) деструктивных, вторичных (репаративных) изменений и адаптивных процессов - гипертоническая ангиопатия головного мозга. (Кистенев Б.А., Максимова М.Ю. 2007) Показано, что структурная адаптация сосудов к длительному и стойкому повышению АД проявляется в виде гипертрофии мышечной оболочки, гиперэластоза, миоэластофиброза, а в последующем и пролиферации соединительнотканых элементов, что приводит к потере тонуса, повышению ригидности и сужению просвета сосудов. В просвете измененных в результате перенесенных плазморрагий, «старых» артерий происходит перекалибровка, т.е. формирование нового сосуда. (Н.В. Верещагин, В.А. Моргунов, Т.С. Гулевская, 2005)

Развитие гипертонической ангиопатии сопряжено, прежде всего, с поражением сосудов среднего и малого диаметра, выраженными изменениями микрореологических свойств крови и проявляется повышением агрегации эритроцитов и снижением их деформируемости. (Ионова В.Г 1994) Вследствие флуктуационных воздействий плохо деформируемых эритроцитов и лейкоцитов происходит депозиция тромбоцитов к эндотелию, который в мелких артериях представляет собой монослойную структуру клеток. Развивающиеся в этих условиях изменения функций клеток крови оказывают дополнительное воздействие на микроциркуляцию, препятствуя кровотоку в мелких артериях мозга и повреждая эндотелий, что отражается на снижении атромбогенной активности сосудистой стенки (Ионова В.Г 1994, Максимова М.Ю. 2002, Суслина З.А., Танашян М.М., Ионова В.Г. 2005).

## **Механизмы развития цереброваскулярной патологии при АГ (процессы гипертрофии и ремоделирования церебральных сосудов).**

В артериальных сосудах головного мозга АГ индуцирует процессы гипертрофии и ремоделирования, характеризующиеся уменьшением внутреннего диаметра сосудов. (Chillon JM, Vaumbach GL. 2002) Возникает комплекс деструктивных, адаптивных и репаративных реакций, вовлекающих сосуды любого диаметра – как крупные экстра- и интракраниальные артерии, так и более мелкие артерии (до 500 мкм в диаметре) и сосуды микроциркуляторного русла. (Верещагин Н.В., Калашникова Л.А., Гулевская Т.С. 1995)

Ремоделирование сердечно-сосудистой системы является неизменным атрибутом АГ, являясь, с одной стороны, осложнением АГ, а с другой – важным механизмом, ответственным за изменение сосудистого резерва и ауторегуляции церебрального кровотока, а также развитие атеросклероза. (Levy BI, Safar ME. 1992) Влияя на отдельные звенья ремоделирования, можно предотвратить многие осложнения атеросклероза и снизить риск развития ЦВП.

По данным электронной и световой микроскопии, морфологическими признаками ремоделирования церебральных сосудов являются уменьшение их просвета, достоверное увеличение мышечного слоя, достоверное уменьшение ядер эндотелиальных клеток и наличие адвентициальноподобных клеток в медиальном слое сосудистой стенки.

В настоящее время расшифрован ряд механизмов развития процессов ремоделирования – адренергическая стимуляция гипертрофии и пролиферации гладкомышечных клеток сосудов под влиянием тромбоцитарного ростового фактора, изменение активности матриксных металлопротеиназ, влияние урокиназного активатора плазминогена. (Chavakis T, Kanse SM, Yutzy B et al. 1998, Stepanova V, Jerke U, Sagach V et al. 2002, Tkachuk V, Stepanova V, 1996) Доказана роль механизмов апоптоза в развитии ремоделирования сосудов. Механизмы активации этого процесса продолжают изучаться. (Bennett MR, Boyle JJ. 1998) Во многих публикациях отражена регуляция процессов ангиогенеза, опосредованных сосудистым эндотелиальным фактором роста VEGF. (Kliche S, Waltenberger 2001) В отдельных работах упоминается возможность опосредованной VEGF активации

матриксных металлопротеиназ, что может косвенно влиять на процесс ремоделирования сосудов. (Loftus IM, Naylor AR. 2002, Tsiamis AC, Morris PN 2002, Скворцова В.И. 2005, Хаджиева М.Х., Скворцова В.И., 2000)

Количественная и качественная модификация белков соединительной ткани может приводить при АГ к фенотипической трансформации ГМК в сосудистой стенке через систему рецепторов адгезии. В этом случае формируется секреторный или пролиферативный фенотип ГМК. (Штарк М.Б. 1989) Подобные изменения лежат в основе процессов пролиферации и программированной гибели ГМК стенки сосудов. (Gadeau AP, Campan M, Millet D et al. 1993, Thyberga J, Blomgren K, Royb J et al. 1997)

### **Процесс атерогенеза в магистральных артериях головы при АГ.**

Пролиферативные процессы изменяют эластичность и растяжимость сосудов, усугубляют проявления атеросклероза. (Ferrario CM. 2002) Нарушения стенки магистральных сосудов головы при АГ включают развитие дисфункции эндотелия (ДЭ), утолщение комплекса интима-медиа, прежде всего сонных артерий (СА) и как следствие прогрессирующее атеросклероза и формирование атеротромбоза. (Шевченко О.П., Праскурничий Е.А., 2006)

В настоящее время коэффициент комплекса интима-медиа (КИМ) признан показателем развития атеросклеротического процесса, измеряемым при дуплексном сканировании сосудов. (Vemmos KN, Tsiygoulis G, Spengos K et al. 2004 Cupini LM, Pasqualetti P, 2002) В ряде проспективных исследований было показано, что увеличение КИМ каротидных артерий ассоциируется с признаками поражения коронарных и церебральных артерий, а также с высоким риском развития сердечнососудистых и церебральных осложнений. (Goldstein LB, Adams R, Becker K et al. 2001) Определение КИМ каротидных артерий с помощью ультразвукографии стало главным неинвазивным критерием и при оценке антиатеросклеротического эффекта терапии, используемой в крупных клинических исследованиях. В исследовании ARIC было показано, что при увеличении толщины КИМ общей сонной артерии более чем на 1 мм риск развития инфаркта миокарда или ОНМК возрастает в 2-5 раз. (Simon A., Gariepy J., Chironi G. et



al.2002) В Роттердамском исследовании было выявлено, что увеличение толщины КИМ на 0,16 мм сопровождается ростом риска кардиальных и церебральных осложнений в 1,4 раза (Dempsey RJ, Diana AL, Moore RW. 1990,) Дуплексное сканирование СА, проведенное в ходе исследования ELSA (European Lacidipine Study on Atherosclerosis), выявило нормальный индекс интима-медиа лишь у 1% обследованных, у 17% было утолщение комплекса интима-медиа, а у 82% – наличие атеросклеротических бляшек (O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA et al. 1992, Zanchetti A., 1996)

Изменение структуры сосудистой стенки по гипертрофическому типу, как правило, приводит к развитию атеросклероза с последующим исходом в ИБС и/или ишемическим поражениям мозга (атеротромботический тип). Наиболее грозным осложнением ишемии головного мозга является инсульт, развивающийся чаще всего по атеротромботическому типу в виде полной тромботической окклюзии артерии крупного калибра, артерио-артериальной эмболии или по механизму сосудистой мозговой недостаточности.

Истончение стенки сосуда в результате изменения структуры базальной мембраны и коллагенового матрикса ведет к появлению микроаневризм и может являться причиной развития геморрагического инсульта. (Nagai Y, Kitagawa K, Matsumoto M 2003)

В основе дестабилизации атеросклеротического процесса и клинического течения ишемии головного мозга лежат изъязвление и разрыв атеросклеротической бляшки. Атеросклеротические бляшки, склонные к разрыву, характеризуются особенностями макроструктуры, клеточного строения и молекулярных процессов. Они содержат большое липидное ядро с преобладанием эфиров холестерина (ХС), тонкое фиброзное покрытие (менее 65 мкм), в них снижено содержание коллагена. Гистологически такие бляшки характеризуются признаками хронического воспаления, скоплением и активацией макрофагов, повышением содержания Т-лимфоцитов, снижением содержания ГМК, скоплением и активацией тучных клеток. (Джибладзе Д.Н., Покровский А.В., Гулевская Т.С., 2005) К молекулярным особенностям бляшек, подверженных разрыву, относятся высокая секреция матриксных металлопротеиназ, увеличение содержания цитокинов (g-интерферон, TNF- $\alpha$ , ИЛ-1b) и VEGF. (Loftus IM, Naylor AR, Bell PRF, Thompson MM., 2002)

## Ангиотензин II при АГ

Ангиотензин II (АТ II) является ключевым медиатором в механизмах развития АГ. АТ II оказывает свое действие посредством специфических связанных с G-белками рецепторов, два из которых, АТ I и АТ II, подробно описаны. (Touyz RM, Schiffrin EL., 2000) Рецепторы 1-го типа – АТ I опосредуют процессы сужения сосудов, сосудистой пролиферации и воспаления, тогда как с рецепторами 2-го типа – АТ II связаны процессы расширения сосудов, индукции апоптоза и подавления пролиферации. Предполагается, что рецепторы АТ I опосредуют негативные эффекты АТ II, в то время как рецепторы АТ II потенциально защитные. (Touyz RM, Schiffrin EL., 2000) АТ II при АГ двояко влияет на церебральные сосуды: структурно – стимулирует и сосудисто-мозговую гипертрофию, и ремоделирование сосудов, (Chillon JM, Vaumbach GL.2001) функционально – изменяет ауторегуляцию, подавляет зависимое от эндотелия расслабление и разрушает гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). (Ferrario SM. 2002) Наряду с этим АТ II значительно ослабляет компенсаторный феномен «функциональной гиперемии», проявляющийся повышением мозгового кровотока, вызванный нейрональной активностью. Этот феномен является важнейшим адаптивным механизмом, посредством которого головной мозг удовлетворяет повышенную энергетическую потребность путем повышения интенсивности доставки энергетических субстратов и удаления продуктов метаболизма. (Saavedra JM, Nishimura Y. 1999) Приводя к ослаблению феномена функциональной гиперемии, АТ II делает мозг более уязвимым к гипоперфузии и более чувствительным к повреждающему воздействию церебральной ишемии (Скворцова В.И. 2005).

Способность антигипертензивных препаратов (АГП) усиливать вазодилатирующие свойства сосудов связывают с их влиянием на функцию эндотелия, который является источником мощных сосудорасширяющих субстанций, таких как NO, простаглицлин. (Корочкин И.М., Чукаева И.И., 2000) Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) способны стимулировать синтез NO и простаглицлина эндотелием. Это действие опосредовано брадикинином. Повышение уровня брадикинина в плазме крови и

тканях и опосредованное им образование эндотелиальных релаксирующих факторов является универсальным свойством ИАПФ. (Темирханова Д.М. 2001)

Механизмы цереброваскулярного действия АТ II реализуются через активацию рецепторов АТ1 и индукции сложного сигнального каскада. (Reckelhoff JF, Romero JC., 2003) В реализации эффектов АТ II принимают участие реактивные формы кислорода (РФК), которые синтезируются при помощи фермента никотинамидадениндинуклеотидфосфат-оксидазы (НАДФ-оксидазы). (Cai H, Griending KK, Harrison DG, 2003) РФК ответственны за пролиферативные и провоспалительные эффекты АТ II в системном кровообращении. Вместе с тем предварительные исследования показывают, что РФК, вероятно, синтезированные при помощи НАДФ-оксидазы, участвуют также в реализации цереброваскулярных эффектов АТ II. Ослабление функциональной гиперемии, вызываемое АТ II, связано с образованием свободных радикалов и устраняется при использовании ловушек свободных радикалов. (Kazama K, Anrather J, Wang G et al. 2003) Таким образом, образуемые с помощью НАДФ радикалы могут быть важным патогенным фактором в реализации цереброваскулярных эффектов АТ II.

### **Митохондриальная дисфункция, реакция генома, программированная клеточная смерть, оксидантный стресс при АГ.**

В настоящее время, очевидно, что контроль над смертью и выживанием клеток осуществляют множество молекулярных внутриклеточных регуляторов, жестко компартиментализированных и в то же время тесно взаимосвязанных внутриклеточной сигнальной системой.

В последние десятилетия в качестве основной причины первичного повышения АД рассматривается дефицит энергии на клеточном уровне. Источником нарушения энергетического обмена тканей при эссенциальной гипертензии считают снижение энергообразующей функции митохондрий вследствие нарушения структуры митохондриального аппарата клеток. (Постнов Ю.В., 1998) Стабильное повышение АД происходит по мере аккумуляции митохондриями избытка цитозольного кальция, последующего снижения их энергообразующей функции и развития в полном объеме нарушения

ионотранспортной функции клеточных мембран. При проведении экспериментальных работ установлено, что АГ вызывает существенное перепрограммирование генного ответа клеток, изменения экспрессии генов раннего ответа *c-fos*, *c-jun* и *c-myc*. (Molkentin JD, Lu J-R, Anros CL et al., 1988), Система сигнальной трансдукции реагирует на любое повреждающее воздействие, в том числе на вызванную АГ церебральную ишемию, первой принимая на себя функции регуляции всех молекулярных и клеточных событий, происходящих в ткани ГМ. Так, активация мембранных протеинкиназ стимулирует высвобождение нейротрансмиттеров и деятельность ионных каналов и рецепторов, что сопровождается нарушением активного ионного транспорта и истощением запаса аденозинтрифосфата. (Sadoshima J., Izumo S., 1997) Дальнейшее фазное снижение активности протеинкиназ ведет к угнетению внутриклеточных сигнальных процессов, а, следовательно, к уменьшению выраженности трофических и других жизнеобеспечивающих влияний на клетку, способствуя отсроченной нейрональной смерти. (Waters C. 1996)

Информация об изменении состояния мембранных структур и рецепторов, определяемая картиной перераспределения протеинкиназ на мембранах, передается с помощью систем вторичных мессенджеров (аденилатциклаз, протеинкиназ, фосфатаз) к ядру клетки, что является сигналом к «включению» единого триггерного молекулярного механизма, реализующего универсальный алгоритм ответа ткани мозга на повреждающее воздействие. (Morgan JJ, Curran T., 1991, Steng M, Greenberg ME., 1990) Таким образом, микроциркуляторные изменения и хроническая ишемия активируют комплекс генетических программ, которые приводят к последовательной экспрессии большого числа генов.

Вслед за активацией генов раннего реагирования и белков стресса происходит активация генов, принимающих участие во всех основных механизмах «отсроченной» гибели клеток. На этом этапе происходит запуск синтеза провоспалительных цитокинов и молекул адгезии, которые индуцируют процессы воспаления в ткани мозга, нарушения микроциркуляции и проницаемости ГЭБ, (Kim JS., 1996) а также запуск синтеза ферментов – NO-синтазы и циклооксигеназы-2, участвующих в механизмах оксидантного стресса. (Iadecola C, Zhang P, Casey R et al., 1996, Nogawa S, Zhang F, Ross ME, Iadecola C., 1997)

Механизмы апоптоза запускаются тогда, когда вредное воздействие недостаточно сильно, чтобы вызвать некроз. (Waters С., 1996)

При АГ морфологические признаки апоптоза можно найти как в нейронах, так и в глиальных клетках ГМ. (Скворцова В.И., 2001) Установлено преимущественное апоптозное поражение олигодендроцитов. (Petito СК, Olarte J-P, Roberts В et al., 1998) Экспрессия генов раннего реагирования, индукция образования факторов транскрипции и белков стресса могут повышать резистентность пораженных клеток мозга к вызванным АГ ишемическим изменениям. Основополагающим механизмом, лежащим в основе приобретения клеткой толерантности к вторичной ишемии, является снижение чувствительности внутриклеточных рецепторов системы сигнальной трансдукции. (Gusev EI, Skvortsova VI., 2003) Однако, если этот организованный ответ не позволяет клеткам мозга избежать предстоящей смерти, включается второй уровень защиты – активируется синтез разнообразных трофических факторов и рецепторов к ним на поверхности мембран клеток-мишеней.

### **Нейрогенные механизмы АГ**

В последние годы пристальное внимание направлено на изучение нейрогенных механизмов АГ. Известна роль высших вегетативных центров, локализованных в лимбико-ретикулярном комплексе, и симпатического отдела вегетативной нервной системы в развитии АГ. Синтезирующие адреналин нейроны находятся только в продолговатом мозге, в узкой переднелатеральной области.

Катехоламины имеют 4 главных типа рецепторов:  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta_1$  и  $\beta_2$ . Они различаются по реакции на различные агонисты или антагонисты и по постсинаптическим эффектам. Доказательства того, что стимуляция  $\alpha_2$ -адренергических рецепторов в гипоталамусе и области ядра одиночного пучка продолговатого мозга оказывает ингибирующий эффект на эфферентную симпатическую активность и приводит к вазодилатации, позволили предположить, что повышение АД может являться следствием пониженной чувствительности нейронов этих областей ГМ или ослаблением синтеза в них норадреналина. (Кушаковский М.С., 1995) Нейрональный NO непосредственно воздействует на

ядра одиночного пучка и, тем самым, снижает активность СНС. (Chowdhary S, Townend JN., 2001) В процессах активации СНС и развития АГ особую роль играют функционирующие в нейронах ГМ киназные сигнальные системы. Хроническое ингибирование синтеза NO приводит к активации АТФазы Rho и ее мишени Rho-киназы. Rho оказывает непосредственное влияние на ядра одиночного пучка, поскольку именно в нем, а также в гиппокампе, мозжечке и коре больших полушарий экспрессируется ген, кодирующий ее синтез. В норме Rho выполняет множество разнообразных функций, в частности в ГМ обеспечивает рост аксонов и трофическую поддержку дендритов, формирующих постсинаптические мембраны большого количества синапсов; участвует в регуляции экзоцитоза нейротрансмиттеров. В сосудах активация Rho/Rho-киназного пути происходит под влиянием АТ II и эндотелина. (Kataoka C, Egashira K, Inoue S et al., 2002) Таким образом, система Rho/Rho-киназы участвует и в реализации сосудистого воспаления и гипертрофического ремоделирования сосудистой стенки в патогенезе АГ.

Безусловно, патология ГМ вследствие его ишемического, травматического, неопластического и других повреждений может изменять реализацию функций, регулирующих АД. Так, повреждение или дисфункция гипоталамуса и миндалевидных ядер может проявляться нарушением обмена серотонина и пролактина, изменением синтеза морфиноподобных нейропептидов, активацией образования эндотелина, вазопрессина и дигиталисоподобного натрийуретического фактора в супраоптическом и паравентрикулярных ядрах, что вносит существенный вклад в дизрегуляцию системного АД и формирование АГ. Изменения состояния норадренергических и адренергических нейронов, расположенных в латеральных отделах продолговатого мозга, являющихся чрезвычайно чувствительным вазопрессорным центром, также может обусловить значительные колебания уровня АД.

## **Артериальная гипертония и начальные проявления хронической цереброваскулярной патологии.**

Согласно классификации сосудистых заболеваний головного и спинного мозга (Шмидт Е.В., 1985) начальные проявления недостаточности кровоснабжения мозга (НПНКМ) являются диагнозом, который свидетельствует о наличии первых клинических проявлений хронической цереброваскулярной патологии (ХЦВП). В Международной классификации болезней 10 пересмотра данная нозология, как самостоятельная форма сосудистых заболеваний головного мозга отсутствует, хотя значимость этой проблемы бесспорна, т.к. необходимо привлечь внимание врачей к этим наиболее ранним проявлениям нарушения мозгового кровообращения, тем более что заболевание нередко развивается у лиц трудоспособного возраста.

Особое внимание необходимо уделять больным АГ, сопровождающейся клиническими проявлениями синдрома НПНКМ и ДЭ I ст.

Основой НПНКМ и ДЭ I ст. являются изменения церебральной гемодинамики, проявляющиеся снижением скорости мозгового кровотока (МК), увеличением числа сосудов с явлениями гипоперфузии, гипорезистивностью сосудов микроциркуляторного русла в сосудах вертебро-базилярного бассейна и каротидной системе, достоверным ростом микроэмболических эпизодов в церебральных сосудах, снижением упруго-эластических свойств артерий по всем сосудистым бассейнам, развитием стенозирующего процесса в магистральных артериях головы (МАГ) с явлениями вазоконстрикции. (Солодянкина М.Е., 2008) НПНКМ, инициируемые преимущественно в условиях дополнительных нагрузок, сопровождаются активацией неспецифических регуляторных систем головного мозга, а именно вазоактивных нейромедиаторных модулей (симптоадреналового, серотонин-эргического и т.д.). Следствием этих процессов являются возникающие несоответствия между метаболическими потребностями мозговой ткани и уровнем ее кровоснабжения, результатом которого является ситуация, когда первичным звеном регулирования церебрального кровотока становится система пиллярных артерий. Но она не обеспечивает оптимального кровоснабжения коры головного мозга, что в этих условиях обуславливает клиническую манифестацию НПНКМ в

виде синдрома субъективных проявлений у данной категории больных (Гридина В.С.с соавт., 2002).

Уже при НПНКМ ауторегуляция мозгового кровотока становится несовершенной, имея тенденцию к срывам при стрессовых ситуациях. При ДЭ I длительное воздействие выше описанных механизмов сопровождается дальнейшим увеличением количества сосудов с гипоперфузией. При этом в патологический процесс вовлекаются сосуды вертебробазилярного и каротидного бассейнов, преимущественно передних отделов мозга. Изменения в магистральных артериях головы идентичны изменениям у больных с НПНКМ. Необходимо отметить, что все изменения при НПНКМ и ДЭ I стадии наблюдаются на фоне снижения общей реактивности церебральных сосудов, характеризующей снижение их адаптационных возможностей.

При проведении иммунологических исследований выявлена инициация функциональных нарушений в системе иммунного гомеостаза с развитием дискомплементемии, с достоверным снижением активности начального компартмента – C2, без нарушений общей гемолитической способности системы комплемента уже на самых ранних стадиях церебрального сосудистого процесса. Рост ЦИК у пациентов с НПНКМ и ДЭ I может отражать недостаточность процессов элиминации антигенов и влиять на функциональное состояние системы белков комплемента и на клетки, продуцирующие эти белки.

Для гуморального звена иммунитета показано снижение уровня иммуноглобулинов А, М и G, причем снижение последнего наблюдается уже при «неосложненной» АГ. Клеточное звено иммунного гомеостаза при ранних формах ХЦВП существенно не отличается от такового при «неосложненной» АГ, но имеет тенденцию к снижению уровня CD95, особенно при ДЭ I, и повышению количества CD25 при НПНКМ. Определение процентного содержания лимфоцитов в качестве маркера стадии адаптации (Гаркави Л.Х. с соавт., 1990; Клячкин Л.М., Щегольков А.М., 2000; Стрюк Р.И. с соавт., 2004) выявило реакцию повышенной активации при ХЦВП, констатируя, что адаптационные возможности организма больных сохранены и имеют благоприятную тенденцию к компенсации и выздоровлению.



В патогенезе ХЦВП при АГ, одно из ведущих мест занимают изменения в системе гемостаза. Они усугубляют атеротромботические поражения артерий крупного калибра, способствуют дестабилизации атеросклеротических бляшек и возникновению эмболов, повышают риск возникновения острых сердечнососудистых и цереброваскулярных осложнений, которые во многом определяют судьбу больных АГ, являясь причиной стойкой утраты трудоспособности и летального исхода. (Скворцова В.И., Боцина А.Ю., Кольцова К.В. и др., 2006, Чазова И.Е., 2001)

Выделены параметры гемостаза, являющиеся предиктором «коронарных инцидентов» и инсульта. К ним относят фибриноген, антитромбин III, концентрация растворимых фибрин-мономерных комплексов РФМК, D-димеров и т.д. (Ломакина С.В., 2009) Причем для подтверждения тромбогенного риска достаточно выявления повышения 2—3 показателей.

Некоторыми исследователями показаны изменения в системе гемостаза у больных с изолированными кардиальными формами АГ и с АГ, осложненной ранними формами хронической цереброваскулярной патологии, нарастающими по мере увеличения степени АГ. У больных с АГ, осложненной ранними формами хронической цереброваскулярной патологии, наблюдаются более выраженные нарушения гемостаза в виде синдромов гиперкоагуляции и диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, чем у больных с изолированными кардиальными формами АГ. (D.K. Kaul, A. Koshkaryev, G. Artmann, 2008)

### **Дисфункция эндотелия и воспаление при АГ.**

Эндотелиальная дисфункция может быть определена как неадекватное образование в эндотелии (дисбаланс) различных биологически активных веществ. Одним из методов оценки выраженности эндотелиальной дисфункции является определение в крови этих веществ, а также факторов, содержание которых, коррелирует с эндотелиальной дисфункцией. К таким факторам (медиаторам повреждения эндотелия) относятся (Задонченко В.С., Т.В. Адашева, 2002):

- гиперхолестеринемия
- гипергомоцистеинемия

- воспалительные цитокины (IL-1 $\beta$  , TNF- $\alpha$ , IL-8 и др.).

Функции эндотелия	Основные механизмы
Атромбогенность сосудистой стенки	NO , t-PA , тромбомодулин и др. факторы
Тромбогенность сосудистой стенки	Фактор Виллебранда, PAI-1, PAI-2 и др. факторы
Адгезии лейкоцитов	P-селектин, E-селектин, ICAM-1, VCAM-1 и др. молекулы адгезии
Тонус сосудов	Эндотелин, NO, PGI-2 и др. факторы
Рост сосудов	VEGF, FGFb и др. факторы

По скорости образования в эндотелии различных биологически активных субстанций, а также по преимущественному механизму их секреции (внутриклеточная или внеклеточная), вещества эндотелиального происхождения можно разделить на следующие группы: (Задионченко В.С., Т.В. Адашева, 2002)

1. Факторы, постоянно образующиеся в эндотелии и выделяющиеся из клеток в кровь (NO, простагландин).
2. Факторы, накапливающиеся в эндотелии и выделяющиеся из него при стимуляции, активации и повреждении эндотелия (фактор Виллебранда, P-селектин, тканевой активатор плазминогена).
3. Факторы, синтез которых в нормальных условиях практически не происходит, однако резко увеличивается при активации эндотелия (эндотелин-1, ICAM-1, VCAM-1, E-селектин, PAI-1).
4. Факторы, синтезируемые и накапливающиеся в эндотелии (t-PA) либо являющиеся мембранными белками (рецепторами) эндотелия (тромбомодулин, рецептор протеина C).

При артериальной гипертензии было доказано наличие эндотелиальной дисфункции периферической, коронарной микро - макроциркуляции и почечного кровотока. (Linder L., Kiowski W., 1990, Panza JA., Quyyumi AA., 1990, Lyons D.,

Webster J., 1994, Taddei S., Viridis A., 1993, 1998) Хроническое ингибирование NO-синтазы в эксперименте быстро приводит ко всем органическим последствиям тяжелой и продолжительной артериальной гипертензии, включая атеросклероз и сосудистые органические поражения. (Vanhoutte PM, 2006). Эти экспериментальные данные подтверждают вовлечение NO в регуляцию АД, следовательно, его недостаток может приводить к гипертензии. Специфическая инактивация гена эндотелиальной NO-синтазы сопровождается увеличением среднего АД примерно на 15 - 20 мм рт.ст. (Gardiner SM., Compton AM., 1996) Доказано, что пациенты, страдающие гипертонией, имеют меньший вазодилатирующий ответ на интраартериальное введение ацетилхолина по сравнению с контрольной нормотензивной группой. (Panza JA. 1997) Установлено нарушение эндотелийзависимой вазодилатации при эссенциальной гипертонии, которая, по-видимому, обусловлена нарушением синтеза и освобождением NO. (Panza JA., Casino PR., Kilcoyne CM., Quyyumi AA. 1993; Задионченко В.С., Т.В. Адашева, А.П. 2002) Существуют данные о связи повреждений системы L-аргинин - NO с увеличением уровня вазоконстрикторных простагландинов. Доказано, что увеличение вазоконстрикторных простагландинов и свободных радикалов вызывает уменьшение активности NO. Однако остается много вопросов о роли NO, механизмах его влияния на формирование и течение артериальной гипертонии.

АГ изменяет способность эндотелиальных клеток высвобождать вазоактивные факторы и повышает сократительный тонус системных и церебральных артерий, (Thyberga J, Blomgren K, Royb J et al., 1997) а также изменяет сосудисто-мозговую ауторегуляцию, позволяющую поддерживать мозговой кровоток в относительном постоянстве, несмотря на колебания среднего АД в определенных пределах (обычно от 70 до 150 мм рт. ст.). (De Vries HE, Moor AC, Blom-Roosemalen MC et al., 1994) Хроническая АГ смещает границы ауторегуляции в сторону более высокого давления, делая мозг более уязвимым к снижению перфузионного давления. (De Vries HE, Moor AC, Blom-Roosemalen MC et al., 1994) Указанные структурные и функциональные изменения кровоснабжения ведут к повышению чувствительности головного мозга к повреждениям ишемического характера.

К первичным деструктивным изменениям в церебральных сосудах при АГ относят плазматическое пропитывание сосудистой стенки. (Верещагин Н.В., Калашникова Л.А., Гулевская Т.С., 1995, Максимова М.Ю., 2002)

При этом может наблюдаться набухание, гомогенизация и утолщение субэндотелиального слоя. В более тяжелых случаях плазморрагии сопровождаются проникновением в стенку сосудов липидов и эритроцитов, фибриноидным некрозом стенки, что может приводить к образованию милиарных и расслаивающих аневризм. В подобные изменения иногда вовлекаются все оболочки сосуда. (Верещагин Н.В., Калашникова Л.А., Гулевская Т.С., 1995, Максимова М.Ю., 2002) Острое повторяющееся повышение артериального давления, сопровождающееся плазморрагиями и фибриноидным некрозом стенок артерий, может осложняться набуханием стенок, резким сужением сосуда или закрытием просвета артерии. Именно из-за «гипертонического стеноза или облитерации» внутримозговых артерий диаметром 70-500 мкм происходит нарушение кровотока в бассейне этих сосудов и развитие наиболее типичных для артериальной гипертензии малых глубинных (лакунарных) инфарктов головного мозга. (Chavakis T, Kanse SM, Yutzy B et al., 1998, Nag S., 1988) Малый глубинный инфаркт с образующейся на месте очага лакуной рассматривается в ангионеврологии как особая форма ишемических нарушений мозгового кровообращения при артериальной гипертензии с характерной клинической картиной (Максимова М.Ю., 2002)

В качестве возможных пусковых реакций, обуславливающих изменение сосудистой проницаемости, можно отметить нарушение регуляции метаболизма внутриклеточного кальция. Показано уменьшение активности  $Ca^{2+}$ -АТФазы на внешней мембране эндотелия и артериол, сочетающееся с повышением проницаемости артериол. (Nag S, Robertson DM, Dinsdale HB., 1977, Nag S. 1984) Важное значение имеют зависимые от эндотелия сосудосуживающие реакции, вовлечение гормонального звена с активацией адренергической системы и ренин-ангиотензиновой системы (РАС). (Верещагин Н.В., Калашникова Л.А., Гулевская Т.С., 1995)

Дегенерация стенки артериол с отложением гиалина под базальной мембраной и в межклеточном веществе средней оболочки является проявлением

необратимых системных изменений при АГ и может считаться признаком гиалинового артериолосклероза. (Хвеледиани Д. Я. 1977)

Другими видами острых деструктивных процессов при АГ являются изолированный некроз и дистрофические изменения миоцитов и их групп в средней оболочке артерий, что может привести к гибели этой оболочки. (Rizzoni D., Porteri E., 1998) Для этого процесса характерно развитие изменений в средней оболочке артерий при отсутствии признаков плазматического пропитывания оболочки и сохранности внутренней эластической мембраны. (Скворцова В.И. 2005)

Повреждение нервного аппарата сосудистой стенки происходит уже на начальных этапах развития АГ. В результате денервации сосуда развиваются соответствующие функциональные нарушения, в частности повышение чувствительности к катехоламинам. (Верещагин Н.В., Калашникова Л.А., Гулевская Т.С. 1995) Разрыв стенки денервированных сосудов может стать источником кровоизлияния в мозг.

Таким образом, структурные и функциональные изменения стенки церебральных сосудов, возникающие в ответ на стойкое повышение АД, способствуют, с одной стороны, адаптации сосудистого русла к возникшим новым условиям кровотока, а с другой – поддерживают формирование патологических устойчивых связей, способствуя дополнительному повреждению ткани головного мозга.

Длительное существование АГ включает основные механизмы развития хронического патологического процесса в ткани головного мозга: асептическое воспаление, изменение проницаемости гематоэнцефалического барьера и аутоиммунизацию организма к собственным нейроспецифическим белкам с последующим вторичным аутоиммунным повреждением ткани головного мозга, митохондриальную дисфункцию и оксидантный стресс, программированную клеточную смерть (апоптоз) и дефицит трофических факторов. (Skvortsova VI, Gusev EI, 2000)

Исследования американских ученых показали, что повышенный уровень СРБ может реализовать возможность возникновения гипертонической болезни в

среднем через 7,8 лет, что подкрепляет теорию воспалительного механизма в развитии АГ (Sesso H.D. et al., 2003).

Известно, что у организма отсутствует иммунологическая толерантность к ткани головного мозга, которую гематоэнцефалический барьер защищает от иммунного конфликта. При повреждении гематоэнцефалического барьера за счет ДЭ и/или астроцитарной дисфункции, ткань головного мозга может быть распознана системой защиты как чужеродная.

На фоне АГ изменяется проницаемость ГЭБ. Одним из наиболее важных факторов в нарушении его проницаемости при АГ и связанных с ним воспалительных реакций считается изменение экспрессии молекул клеточной адгезии, расположенных на эндотелии – ICAM-1, ICAM-2, VCAM-1, Р- и Е-селектина. Важным фактором также является сенсibilизация Т-лимфоцитов к нейроспецифическим белкам.

Многими исследователями отмечена связь между повышением экспрессии молекул адгезии и повышенными уровнями циркулирующего АТ II. Установлено, что повышение экспрессии ICAM связано с активацией ядерного транскрипционного фактора NF-каппа В. Активированный NF-каппа В активировывает синтез TNF- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6, которые, в свою очередь, повышают уровень NF-каппа В, таким образом, создавая порочный круг. (Klahr S, Morrissey J. 1998)

Важными клетками-мишенями для цитокинов являются астроциты, осуществляющие последовательное распространение их эффектов. (Гусев Е.И., Скворцова В.И. 2001) Цитокины увеличивают синтез астроцитами стимулирующих колонии факторов, что в свою очередь активировывает митоз клеток микроглии и видоизменяет их поверхность для антигенной экспрессии, усиливая зависимость от антител опосредованную клетками цитотоксичность. (Blinzinger K, Kreutzberg G. 1968) Возбужденная цитокинами астроглия усиливает синтез наряду с острофазными белками 1-го класса (С-реактивный белок – СРБ и факторы комплемента) и 2-го класса (Nordan R, Potter M. 1986) других регуляторных молекул: NO, эндотелиального релаксирующего фактора, цГМФ (Schwanzel-Fukuda M, Abraham S, Crossin KL et al. 1992) и, таким образом, влияет на процессы оксидантного стресса и глутаматной эксайтотоксичности. (Tomita M, Fukuuchi Y 1994)

Интерлейкин 10 (ИЛ-10) - противовоспалительный цитокинин с молекулярной массой 17 - 21 кДа. Он обладает многими противовоспалительными свойствами, включая способность подавлять лихорадку. Продуцируется Т-клетками (Th2) и может рассматриваться как антагонист ряда других цитокинов. Он подавляет продукцию всех провоспалительных цитокинов, интерферона, пролиферативный ответ Т-клеток на антигены и митогены, а также подавляет секрецию активированными моноцитами ИЛ-1 β, TNF (фактор некроза опухоли) и ИЛ-6. Но одновременно ИЛ-10 может стимулировать синтез IgE. В результате он способствует развитию гуморальной составляющей иммунного ответа, обуславливая антипаразитарную защиту и аллергическую реактивность организма.

Значение ИЛ-10 очень важно в геронтологии: болезни, связанные с возрастом, возникают или ухудшаются при системном воспалении, а варианты, определяющие повышение продукции противовоспалительных цитокинов, оказались тесно связаны с благоприятным старением.

Существуют данные, что ИЛ-10 защищает мозг от ишемических повреждений, и что его определение должно быть включено в оценку больных инсультом, а низкий уровень ИЛ-10 является показанием для проведения цитопротективной терапии.

Воспаление может выражаться образованием микроскопического очага или обширного участка, иметь не только очаговый, но и диффузный характер. (Nawroth PP, Stem DM. 1986) Иногда воспаление возникает в системе тканей, тогда говорят о системных воспалительных поражениях. Иногда провести грань между локализованным и системным воспалительным процессом бывает трудно. Воспаление развивается на территории гистиона и складывается из следующих последовательно развивающихся фаз:

- 1) альтерация;
- 2) экссудация;
- 3) пролиферация гематогенных и гистиогенных клеток, реже паренхиматозных клеток, эпителия.

Реакция микроциркуляторного русла с нарушениями реологических свойств крови - один из ярких морфологических признаков воспаления. Изменения микрососудов начинаются с рефлекторного спазма, уменьшения просвета артериол

и прекапилляров, которое быстро сменяется расширением всей сосудистой сети зоны воспаления и прежде всего посткапилляров и венул. (А.И. Струков, В.В.Серов 1995)

Повышение сосудистой проницаемости на уровне микроциркуляторного русла является одним из существенных признаков воспаления. Вся гамма тканевых изменений, своеобразие форм воспаления в значительной мере определяются состоянием сосудистой проницаемости, глубиной ее повреждения. Большая роль в осуществлении повышенной проницаемости сосудов микроциркуляторного русла принадлежит поврежденным ультраструктурам клеток, что приводит к усилению микропиноцитоза. С повышенной сосудистой проницаемостью связаны экссудация в ткани и полости жидких частей плазмы, миграция клеток крови, образование экссудата (воспалительного выпота) и воспалительного клеточного инфильтрата. (А.И. Струков, В.В.Серов 1995)

### **Внутрисосудистые нарушения микроциркуляции. Нарушение реологических свойств крови.**

Система микроциркуляции - составная часть гемодинамики. Несмотря на то, что изменение сердечного выброса, артериального давления влияют на микроциркуляцию, прямой зависимости между изменением этих параметров может не быть.

Архитектоника микроциркуляторного русла имеет органические особенности (мозг, сердце, печень, лёгкие, матка, почки и т.д.), также существуют различия в их иннервации и содержании ФАВ.

В ауторегуляции, осуществляющейся в пределах функционального элемента, большое значение имеют вазоактивные вещества, соотношение метаболитов, образующихся в процессе обмена веществ, особенно содержание недоокисленных продуктов обмена. Важную роль играют метаболизм и состав соединительной ткани, её физико-химические свойства, также определяющие состояние микроциркуляции.



Основные функции микрогемодиализации:

- транспортная (перенос субстратов, метаболитов и регуляторных веществ по сосудам микроциркуляторного русла);
- нутритивная (обеспечение транскапиллярного поступления питательных веществ в ткани);
- защитная (обеспечение защиты клеточно-тканевых структур).

Расстройства микроциркуляции - основа расстройств периферического кровообращения и механизм различных повреждений тканей экзогенного и эндогенного происхождения. Принято выделять четыре типа нарушений микроциркуляции:

- внутрисосудистые (гемодинамические);
- сосудистые (первичные повреждения стенок сосудов);
- внесосудистые (изменения соединительной ткани, тучных клеток и др.);
- комбинированные (различные сочетания разных типов).

Типовые формы интраваскулярных расстройств микроциркуляции:

- замедление и прекращение тока крови и/или лимфы;
- нарушение ламинарности тока крови и/или лимфы;
- чрезмерное ускорение тока крови; чрезмерное увеличение юстаккапиллярного тока крови.

Интраваскулярные расстройства микроциркуляции подразделяют на две большие группы, возникающие вследствие:

- нарушений тонуса микрососудов (артериол, метартериол, прекапилляров, венул); именуемых миогенными;
- изменений реологических свойств крови.

I группа микроциркуляторных расстройств, связанная с нарушением тонуса сосудов микроциркуляторного русла может привести либо к ишемии (при спазме стенки сосудов), либо к гиперемии (при понижении тонуса или его отсутствии, например, при параличе гладких мышц сосудистой стенки).

Возможно развитие локальных диффузных ангиоспазмов. Особенность нервной регуляции сосудов - синаптические терминалы заканчиваются преимущественно на уровне артериол, в обменных капиллярах нервных окончаний нет.

Нервные влияния на сосуды могут быть прямыми (синаптическое влияние) и непрямими (несинаптическое влияние), то есть существует два механизма изменения тонуса сосудов:

- диффузия нейромедиаторов к сосуду;
- распространение мышечного возбуждения.

Эти воздействия могут привести к ангиоспазму. Базальный тонус сосудов обусловлен, в том числе и адренергической иннервацией. Изменение сосудистого тонуса проявляется в виде локального спазма (венечных артерий сердца) или диффузного ангиоспазма (после кровотечения, при шоке, артериальной гипертензии). Ангиоспазм приводит к транссосудистым нарушениям и нарушениям внутрисосудистой микроциркуляции.

Кроме констрикторных, возможны миогенные паралитические расстройства микроциркуляции. Сосуды микроциркуляторного русла чувствительны как к вазоконстрикторам, так и к вазодилататорам. Особенно чувствительна к вазодилататорам неиннервируемая их часть. Избыток вазодилататоров приводит к резкому расширению прекапилляров и замедлению кровотока вплоть до стаза. В этом случае приток крови постоянный, но количество функционирующих капилляров резко возрастает. Такого характера нарушения микроциркуляции наблюдают в случаях применения гипотензивных препаратов (при их действии на неиннервируемую часть сосудов).

Исходы (последствия) стаза для клеточно-тканевых структур органа обычно неблагоприятные:

- внутрисосудистая агрегация эритроцитов (приводит к уменьшению текучести крови, повышению вязкости и уменьшению поступления  $O_2$  в ткани);
- шунтирование крови через артериально-венозные анастомозы;
- уменьшение количества плазматических капилляров;
- увеличение образования конгломератов эритроцитов (приводит к уменьшению суммарной поверхности дыхательной функции эритроцитов, а также к снижению способности эритроцитов отдавать кислород);
- микротромбозы и микроэмболии агрегатами эритроцитов (приводят к недостаточной диффузии кислорода, питательных и регуляторных веществ в

клеточно-тканевые структуры, развитию в них количественных и качественных нарушений метаболизма и функций; основу последних составляют дистрофия, паранекроз, некробиоз и некроз).

Новейшие технические разработки в оптике позволяют наблюдать изменения микроциркуляции в миокарде, печени, почках и других органах, а не только в брыжейке и других прозрачных тканях организма. (Mac Mahon S, Peto R, 1990)

В патогенезе многих заболеваний большое значение имеют расстройства микроциркуляции. В нашей стране в разработку этого направления исследований большой вклад внёс академик А.М. Чернух со своими учениками, сотрудниками и последователями. Можно выделить три звена в системе микроциркуляции (МКЦ).

- Первое звено, или микрогемоциркуляция, включает артериолы (первого и второго порядка), прекапилляры, прекапиллярные сфинктеры, капилляры, посткапилляры, вены, то есть сосудистую сеть от артериол до венул.
- Второе звено, или микролимфоциркуляция, включает капилляры лимфатической системы, осуществляющие дренаж лимфы.
- Третье звено представлено внесосудистыми путями транспорта жидкости (периваскулярным, межклеточным пространством).

Несмотря на то, что эти три звена структурно разобщены, они между собой тесно связаны функционально. Эти звенья МКЦ не только осуществляют доставку жидкости по сосудам микроциркуляторного русла, но также служат компонентами функционального элемента органа.

Функциональный элемент формируется вокруг сосуда и представляет собой элементарную структуру, в которой выявляется специфика строения, функций и регуляции органа. Регуляция микроциркуляции осуществляется на трёх уровнях: системном, органном (местном) и ауторегуляторном.

Периферический кровоток зависит не только от перфузионного артериального давления, ОЦК и тонуса сосудов. Важная роль принадлежит реологическим свойствам крови, и в первую очередь ее вязкости. Сужение пре- и посткапилляров значительно уменьшает кровоток по капиллярам, что создает условия для агрегации эритроцитов и тромбоцитов и развития так называемого "сладжа" форменных элементов. В итоге возрастает вязкость крови. При

нарастании ацидоза вследствие гипоксии тканей открываются прекапиллярные сфинктеры, тогда как посткапиллярные еще закрыты. В этих условиях приток крови к капиллярам вызывает увеличение внутрикапиллярного давления, выход жидкости в интерстициальное пространство и создание местной гемоконцентрации, что еще более увеличивает вязкость крови. Таким образом, гемоконцентрация, стаз крови, ацидоз и гипоксия способствуют образованию внутрисосудистых агрегатов форменных элементов - сдвигу эритроцитов и тромбоцитов, что вызывает блокаду капилляров и выключает их из кровотока. Кроме прогрессирующей тканевой гипоксии это приводит к своеобразной секвестрации кровотока (так называемая непрямая кровопотеря), что еще больше снижает ОЦК. Нарушения системной гемодинамики, микроциркуляции и реологических свойств крови приводят к значительному ухудшению перфузии тканей. Уменьшается доставка к тканям кислорода, развивается гипоксия. Характер метаболизма изменяется в сторону анаэробного. Количество пирувата, включающегося в цикл Кребса, уменьшается, он превращается в лактат, что наряду с гипоксией приводит к развитию тканевого ацидоза. Ацидоз нарушает микроциркуляцию и функцию основных органов и систем. Кроме того, определенную роль играет кининовая система, которая активируется протеолитическими ферментами, попадающими в кровь при гипоксии поджелудочной железы, кишечника и почек.

II группа микроциркуляторных расстройств связана с изменением реологических свойств крови, которые определяются деятельностью многокомпонентной системы, представляющей собой суспензию преимущественно эритроцитов, взвешенных в коллоидной системе белков и липидов и ориентированных параллельно оси движения. Кровь — неньютоновская жидкость, при её движении в трубке скорость отдельных её слоев неодинакова.

Нарушение реологических свойств крови проявляется в изменении вязкости и суспензионной стабильности и может быть локальным (воспаление, венозная гиперемия) и системным (шок, сердечная недостаточность). Реологические свойства крови зависят от соотношения объема плазмы и форменных элементов, соотношения плазменных белков, формы эритроцитов, скорости кровотока, температуры крови и ряда других факторов. От реологических свойств крови

(влияющих на текучесть плазмы и форменных элементов) зависит доставка  $O_2$ , питательных и регуляторных веществ по микрососудам к клеткам. В сосудах с высокой скоростью кровотока кажущаяся вязкость крови значительно меньше, чем в области микроциркуляторного русла.

Изменение вязкости крови - одна из частых причин нарушения микроциркуляции, может возникать при замедлении кровотока и сопровождаться изменением осевого потока. Эритроциты располагаются в разных плоскостях, повышается вязкость и снижается текучесть крови. При любых явлениях сосудистой недостаточности отмечают повышение вязкости крови, приводящее к увеличению периферического сопротивления и возрастанию нагрузки на сердце. При травматическом шоке возникает более высокое сопротивление в венах и посткапиллярных отделах, чем в прекапиллярных, повышается внутрикапиллярное давление, увеличивается концентрация эритроцитов и других форменных элементов.

Увеличение вязкости крови сопровождается изменением соотношения объёма плазмы и эритроцитов. В норме гематокрит составляет в среднем 0,45. При возрастании гематокрита увеличивается вязкость крови. Общее увеличение гематокрита происходит при сгущении крови, например при обезвоживании (холера, профузная диарея), эритроцитозе, полицитемии, когда отмечают увеличение гематокрита до 70% (0,7), а содержания эритроцитов — до  $8 \times 10^{12}/л$  и более. Вязкость плазмы крови повышается при ревматоидном артрите, миеломной болезни, болезни иммунных комплексов, парапротеинемиях, макроглобулинемии (болезни Вальденстрема).

Локальная гемоконцентрация при воспалении, гемоконцентрационном стазе сопровождается увеличением гематокрита в микроциркуляторном русле поражённой области.

Повышение вязкости крови отмечают при снижении температуры тела, в т.ч. при локальном охлаждении конечностей, носа, ушей. Так, в сосудах пальцев возможно увеличение вязкости крови в 4-5 раз, вплоть до остановки кровотока. Вязкость крови увеличивается также при повышении концентрации высокомолекулярных белков (фибриногена и других глобулинов). (Wolf PA 2001, Gorelick PB 2002; Chillon JM, Baumbach GL. 2002)

Прогрессирование любого заболевания сопровождается функционально-структурными изменениями тех или иных форменных элементов крови. Особый интерес вызывают изменения эритроцитов, мембраны которых являются моделью молекулярной организации плазматических мембран. От структурной организации мембран эритроцитов во многом зависят их агрегационная активность и деформируемость, являющиеся важнейшими компонентами микроциркуляции. (Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR et al. 2003, Chillon JM, Baumbach GL. 2002, Levy BI, Safar ME. 1992)

Вязкость крови является одной из интегральных характеристик микроциркуляции, существенно влияющих на гемодинамические параметры. Долевое участие вязкости крови в механизмах регуляции АД и органной перфузии отражается законом Пуазейля – Моргана.

Большое количество клинических работ, посвященных гемореологии при СД и МС, выявили снижение параметров характеризующих деформируемость эритроцитов. У больных СД пониженная способность эритроцитов к деформации и их повышенная вязкость являются следствием увеличения количества гликозилированного гемоглобина (HbA1c). Высказано предположение, что связанное с этим затруднение кровообращения в капиллярах и изменение давления в них стимулирует утолщение базальной мембраны, ведет к снижению коэффициента диффузионной доставки кислорода к тканям, т.е. аномальные эритроциты играют триггерную роль в развитие диабетической ангиопатии. (Wolf PA 2001, Gorelick PB 2002; Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR et al. 2003, Chillon JM, Baumbach GL. 2002, Levy BI, Safar ME. 1992).

Нормальные эритроциты способны значительно деформироваться при прохождении через капилляры, при этом, не меняя своего объема и площади поверхности, что поддерживает процессы диффузии газов на высоком уровне на протяжении всего микроциркуляторного русла различных органов. (George C., Thao Chan M., 1983) Показано, что при высокой деформируемости эритроцитов происходит максимальный перенос кислорода в клетки, а при ухудшении деформируемости (повышение жесткости) – поступление кислорода в клетки резко снижается, тканевое  $pO_2$  падает. (Wolf PA 2001, Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR et al. 2003, Levy BI, Safar ME. 1992)

Деформируемость является важнейшим свойством эритроцитов, обуславливающим их способность выполнять транспортную функцию. Это способность эритроцитов изменять свою форму при постоянном объеме и площади поверхности позволяет им приспосабливаться к условиям кровотока в системе микроциркуляции. (Banerjee R., Nageshwari K., 1989) Деформируемость эритроцитов обусловлена такими факторами, как внутренняя вязкость (концентрация внутриклеточного гемоглобина), клеточная геометрия (поддержание формы двояковогнутого диска, объем, отношение поверхности к объему) и свойствами мембраны, которые обеспечивают форму и эластичность эритроцитов. Деформируемость во многом зависит от степени сжимаемости липидного бислоя и постоянством его взаимосвязи с белковыми структурами клеточной мембраны. Эластические и вязкостные свойства мембраны эритроцитов определяются состоянием и взаимодействием белков цитоскелета, интегральных белков, оптимальным содержанием АТФ, ионов  $Ca^{++}$ ,  $Mg^{++}$  и концентрацией гемоглобина, обуславливающих внутреннюю текучесть эритроцита. К факторам, повышающим жесткость мембран эритроцитов, относят: образование стойких соединений гемоглобина с глюкозой, повышение концентрации в них холестерина и увеличение концентрации свободного  $Ca^{++}$  и АТФ в эритроците. (MacMahon S. 2000) Нарушение деформируемости эритроцитов имеет место при изменении липидного спектра мембран и, прежде всего, при нарушении соотношения холестерин/фосфолипиды, а также при наличии продуктов повреждения мембраны в результате перекисного окисления липидов (ПОЛ). Продукты ПОЛ оказывают дестабилизирующее воздействие на структурно – функциональное состояние эритроцитов и способствуют их модификации. Это выражается в нарушении физико–химических свойств мембран эритроцитов, количественном и качественном изменении мембранных липидов, увеличении пассивной проницаемости липидного бислоя для  $K^+$ ,  $H^+$ ,  $Ca^{++}$ . (Катюхин Л.Н. 1995) В недавних работах, с помощью электронспинорезонансной спектроскопии отмечена достоверная корреляционная связь между ухудшением деформируемости эритроцитов и маркерами МС (ИМТ, АД, уровень глюкозы после перорального глюкозотолерантного теста, атерогенная дислипидемия). (Мамедов М.Н., Перова Н.В., Косматова О.В и др., 2003, Балаболкин М.И. 2003, Levy BI, Safar ME. 1992)

Деформируемость эритроцитов снижается в связи с абсорбцией на поверхности эритроцитарных мембран белков плазмы, прежде всего, фибриногена. Это включает в себя изменения мембран самих эритроцитов, снижение поверхностного заряда эритроцитарной мембраны, изменение формы эритроцитов и изменений со стороны плазмы (концентрация белков, липидного спектра, уровня общего холестерина, фибриногена, гепарина). Повышенная агрегация эритроцитов приводит к нарушению транскапиллярного обмена, выбросу БАВ, стимулирует адгезию и агрегацию тромбоцитов.

Ухудшение деформируемости эритроцитов сопровождается активацию процессов ПОЛ и снижение концентрации компонентов антиоксидантной системы при различных стрессорных ситуациях или заболеваниях, в частности при СД и ССЗ. Внутриклеточное накопление перекисей липидов, возникающих при аутоокислении полиненасыщенных жирных кислот мембран – фактор, снижающий деформируемость эритроцитов. (Gorelick PB 2002, Rodgers A, Mac Mahon S, Gamble G et al. 1996; MacMahon S. 2000) Активация свободнорадикальных процессов обуславливает нарушения гемореологических свойств, реализуемые через повреждения циркулирующих эритроцитов (окисление мембранных липидов, повышение жесткости билипидного слоя, гликозилирование и агрегация белков мембраны), оказывая опосредованное влияние на другие показатели кислородтранспортной функции крови и транспорт кислорода в ткани. Сыворотка крови с умеренно активированным ПОЛ, подтвержденным снижением уровня малонового диальдегида (МДА), приводит к увеличению деформируемости эритроцитов и снижению агрегации эритроцитов. В то же время значительная и продолжающаяся активация ПОЛ в сыворотке приводит к снижению деформируемости эритроцитов и увеличению их агрегации. Таким образом, эритроциты одни из первых реагируют на активацию ПОЛ вначале увеличением деформируемости эритроцитов, а затем по мере накопления продуктов ПОЛ и истощения антиоксидантной защиты к увеличению жесткости мембран эритроцитов, их агрегационной активности и, соответственно, к изменениям вязкости крови (Борисов Д.В. 2006, Снегирева Л.В., Иванов В.П. 2007, M. Karsheva, P. Dinkova, I. Pentchev, T. Ivanova 2009)



Кислородсвязывающие свойства крови играют важную роль в физиологических механизмах поддержания равновесия между процессами свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты в организме. Указанные свойства крови определяют характер и величину диффузии кислорода к тканям в зависимости от потребности в нем и эффективности его использования, вносит вклад в прооксидантно-антиоксидантное состояние, проявляя в различных ситуациях либо анти- либо прооксидантные качества. (М. Karsheva, P. Dinkova, I. Pentchev, T. Ivanova 2009, Зинчук В.В., Борисюк М.В.)

Таким образом, деформируемость эритроцитов является не только определяющим фактором транспорта кислорода к периферическим тканям и обеспечения их потребности в нем, но и механизмом оказывающим влияние на эффективность антиоксидантной защиты и, в конечном итоге, всей организации поддержания прооксидантно-антиоксидантного равновесия всего организма.

### **Реологические свойства крови при АГ.**

В настоящее время широкое распространение получила теория, рассматривающая мембранные нарушения как ведущие причины органного проявления различных заболеваний, в частности в патогенезе АГ. Под мембранными нарушениями понимается изменение активности ионтранспортирующих систем плазматических мембран, проявляющееся в активации  $Na/H$  – обмена, увеличении чувствительности  $K$ –каналов к внутриклеточному кальцию. Основная роль в формировании мембранных нарушений отводится липидному каркасу и цитоскелету, как регуляторам структурного состояния мембраны и системам внутриклеточной сигнализации (цАМФ, полифосфоинозитиды, внутриклеточный кальций).

В основе клеточных нарушений лежит избыточная концентрация свободного (ионизированного) кальция в цитозоле (абсолютная или относительная за счет потери внутриклеточного магния – физиологического антагониста кальция). Это приводит к усилению сократимости гладких миоцитов сосудов, инициирует синтез ДНК, увеличивая ростковые влияния на клетки с их последующей гиперплазией. Аналогичные изменения происходят и в различных типах клеток крови:

эритроцитах, тромбоцитах, лимфоцитах. (Шилов А.М., Мельник М.В. 2005, MacMahon S. 2000) Внутриклеточное перераспределение кальция в тромбоцитах и эритроцитах влечет за собой повреждение микротубул, активацию контрактальной системы, реакцию высвобождения биологически активных веществ (БАВ) из тромбоцитов, запуская их адгезию, агрегацию, локальную и системную вазоконстрикцию (тромбоксан А<sub>2</sub>). (Nag S. 1988) У больных АГ, изменения эластических свойств эритроцитарных мембран сопровождается снижением их поверхностного заряда с последующим образованием эритроцитарных агрегатов. Максимальная скорость спонтанной агрегации с образованием стойких эритроцитарных агрегатов отмечена у больных АГ III степени с осложненным течением заболевания. Спонтанная агрегация эритроцитов усиливает выделение внутриэритроцитарного АДФ с последующим гемолизом, что вызывает сопряженную тромбоцитарную агрегацию. Гемолиз эритроцитов в системе микроциркуляции может быть так же связан с нарушением деформируемости эритроцитов, как лимитирующего фактора продолжительности их жизни. Особенно существенные изменения формы эритроцитов наблюдаются в микроциркуляторном русле, некоторые капилляры которого имеют диаметр менее 2 мкм. Прижизненная микроскопия показывает, что эритроциты, движущиеся в капилляре, подвергаются значительной деформации, приобретая при этом различные формы. (Ионова В.Г. 1994, Замышляева М.В. 2007, Ндоуми Т.М 2008)

Большой вклад в гемореологию вносят лейкоциты. (De Vries HE, Moor AC, Blom-Roosemalen MC et al. 1994) В связи с их низкой способностью к деформации, лейкоциты могут депонироваться на уровне микроциркуляторного русла и значительно влиять на ОПСС.

Тромбоциты занимают важное место в клеточно-гуморальном взаимодействии процессов гемостаза. Данные литературы свидетельствуют о нарушении функциональной активности тромбоцитов уже на ранней стадии АГ, что проявляется повышением их агрегационной активности и чувствительности к индукторам агрегации. В ряде исследований продемонстрировано наличие изменений структуры и функционального состояния тромбоцитов при артериальной гипертензии, выражающиеся повышением экспрессии адгезивных гликопротеинов на поверхности тромбоцитов (GpIIb/IIIa, P-селектин), повышением

плотности и чувствительности к агонистам тромбоцитарных  $\alpha_2$ -адренорецепторов, повышением базальной и тромбин-стимулированной концентрации ионов  $Ca^{++}$  в тромбоцитах, повышением плазменной концентрации маркеров активации тромбоцитов (растворимый P-селектин,  $\beta$ -тромбомодулин), повышением процессов свободно-радикального окисления липидов тромбоцитарных мембран. (Kim JS. 1996, MacMahon S. 2000). Исследователями отмечено качественное изменение тромбоцитов у больных АГ под действием увеличения свободного кальция в плазме крови, что коррелирует с величиной систолического и диастолического АД. Электронно-микроскопическое исследование тромбоцитов больных АГ выявило наличие различных морфологических форм тромбоцитов, вызванных их повышенной активацией. Наиболее характерны такие изменения формы как псевдоподиальный и гиалиновый тип. Отмечена высокая корреляционная связь между увеличением количества тромбоцитов с их измененной формой и частотой тромботических осложнений. У больных МС с АГ выявляется увеличение циркулирующих в крови тромбоцитарных агрегатов. (Котовская Ю.В. 2005; Мамедов М.Н. 2006)

Дислипидемия вносит существенный вклад в функциональную гиперактивность тромбоцитов. Увеличение содержания ОХС, ЛПНП и ЛПОНП при гиперхолестеринемии вызывают патологическое усиление выделения тромбоксана  $A_2$  с повышением агрегабельности тромбоцитов. Это связано с наличием на поверхности тромбоцитов рецепторов липопротеинов апо-В и апо-Е. С другой стороны ЛПВП снижают продукцию тромбоксана, ингибируя агрегацию тромбоцитов, за счет связывания со специфическими рецепторами.

При таком патологическом состоянии как воспаление наблюдают повышенную агрегацию эритроцитов и выраженную адгезию лейкоцитов (Е.В. Турова, 2004). Это сочетается с ростом числа гранулоцитов, их гиперактивацией и повышенной адгезией. (K. Ley, 1996; J. Enserink et al. 2004) Характерным примером воспалительной патологии является заболевание системной красной волчанкой (СКВ), при которой агрегация эритроцитов и адгезия лейкоцитов являются существенными патогенетическими механизмами заболевания. (Н.А.Уткина, 2001) Увеличение адгезии лейкоцитов у лиц с СКВ может вести к затруднению кровотока на уровне микроциркуляции из-за окклюзии капилляров

активированными лейкоцитами. (M. Mazzone, G. Schmid-Schonbein, 1996) При этом лейкоцит может остановить движение от 50 до 700 эритроцитов в микрососуде, что приводит к локальной ишемии (G. Nash, 1995). [95]

Согласно литературным данным при системном воспалении повышается тонус симпатoadреналовой системы, в том числе происходит увеличение концентрации адреналина и норадреналина. (P. Шмидт, Г. Тевс, 1986, D. Ranger, P. Kubes, 1994) Это изменение уровня катехоламинов в периферической крови может стимулировать эндокринный путь доставки сигнальных молекул, эффекторной частью которого, является агрегация эритроцитов и адгезия лейкоцитов. (П.А.Гужова 2004; П.В.Михайлов, 2004)

Механизмы изменения агрегации эритроцитов и адгезии лейкоцитов могут быть связаны с влиянием катехоламинов на обмен внутриклеточного кальция, а также с активацией взаимосвязей между разными внутриклеточными сигнальными системами (В.А.Ткачук, 1998). Известно, что на мембране человеческих эритроцитов и лейкоцитов имеются функционально активные  $\alpha$ - и  $\beta$ -рецепторы. (R. Lefkowitz, 1978; G. Sager, S. Jacobsen, 1985; J. Horga et al., 2000) Адренорецепторы разных подтипов активируют каскад внутриклеточных биохимических реакций. (В.А.Ткачук, 1998; K. Oonishi et al., 1997; C. Eyley, M.Telen, 2006)

Исследования показали, что длительная АГ может вызывать активацию внутриклеточных молекул адгезии [intercellular adhesion molecule (ICAM)-1] на эндотелиальных клетках и периваскулярное накопление лейкоцитов в ткани мозга, что отражает своеобразную предрасположенность к нарушению микроциркуляции у больных АГ. (Siren A-L, McCarron RM, Liu Y et al. 1993)

Являясь единственным иммунокомпетентным компартментом в ЦНС, микроглия участвует во всех реакциях церебральной ткани на повреждающее воздействие ишемии. (Wood P. 1994) Хроническая ишемия головного мозга, вызванная АГ, активирует микроглиальные клетки, приводя их в состояние готовности к фагоцитозу. Есть мнение, что нейротоксическое влияние микроглиальных клеток осуществляется по трем основным механизмам: с помощью продукции прямых нейротоксических факторов; продукции микроглиальных факторов, запускающих патобиохимические каскады, которые

приводят к клеточной смерти, а также с помощью индукции местного воспалительного ответа. (Banati RB, Gehrman J, Kreutlberg GW 1996)

Установлено, что при нарушениях микроциркуляции и ишемии ткани головного мозга микроглия начинает продуцировать широкий спектр токсичных для ткани мозга соединений, в том числе цитокинов.

На сегодняшний день ряд вопросов, связанных с артериальной гипертонией и атеросклерозом требует разрешения на основе дальнейшего углубленного изучения взаимодействия структурных изменений сосудистой системы головного мозга и состояния общей и региональной гемодинамики, реологических свойств крови, метаболизма, гемостаза и функции эндотелия. Значимые изменения гемореологических детерминант и дисрегуляторные сдвиги в гемостазе на различных стадиях процесса гипертонической и атеросклеротической ангиопатии головного мозга дополняются развитием реакций (в том числе воспалительных), являющихся метаболическим ответом на повреждение. В связи с этим представляет интерес комплексное изучение реологических характеристик эритроцитов, маркеров воспаления в сопоставлении с особенностями метаболических нарушений, гемостаза и функции эндотелия у больных с начальными проявлениями ХЦВП.

## Глава II. Объем и методы исследования

В основе работы лежит оценка особенностей неврологического статуса, состояния эндотелия, реологического профиля эритроцитов, маркеров воспаления и липидного спектра у больных с начальными проявлениями ЦВП в зависимости от наличия и выраженности факторов, влияющих на прогноз АГ: степени АГ, выраженности атеросклероза МАГ, результатов СМАД, возникновения асимптомных очагов в головном мозге, степени ГЛЖ, гендерного признака, а также антигипертензивной терапии.

### 2.1. Общая характеристика больных

В исследование включены 126 человек: 98 пациентов с АГ и начальными проявлениями ЦВП в возрасте от 49 до 70 лет (средний возраст  $57.7 \pm 7$  лет) и 28 практически здоровых лиц в возрасте от 40 до 62 лет (средний возраст  $57.4 \pm 7$  лет) с нормальными показателями АД ( $< 140/90$  мм рт. ст.) без кардиальной и церебральной патологии. Возраст пациентов в исследуемых группах статистически значимо не различался.

Критерии подбора пациентов (включения и исключения) для исследования сформулированы с целью формирования группы пациентов, у которых развитие ХЦВП связано преимущественно с факторами, ассоциирующимися с АГ и у которых менее вероятно развитие НМК по механизму сосудистой мозговой недостаточности, кардиогенной или артерио-артериальной эмболии.

Критериями включения пациентов в исследование являлись:

- длительность АГ не менее 5 лет;
- атеростеноз менее 30% и гемодинамически незначимые деформации МАГ;
- отсутствие очаговой неврологической симптоматики;
- отсутствие в анамнезе острых нарушений мозгового кровообращения
- отсутствие клинически выраженных форм хронической сосудистой патологии мозга (ДЭ II-III), тяжелая патология сердца (стенокардия III-IV функционального класса, инфаркт миокарда, пороки сердца, сердечная недостаточность, мерцательная аритмия) и соматическая патология

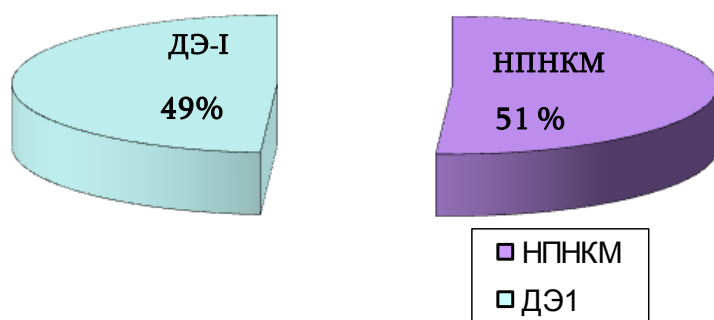
(бронхолегочной патологии с дыхательной недостаточностью, сахарный диабет), а также перенесенная черепно-мозговая травма.

В соответствие с критериями НЦН РАМН к начальным проявлениям ХЦВП относят: НПНКМ и ДЭ I стадии. (Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Верещагин Н.В. 2009) Для объективизации неврологической симптоматики и статуса использовалась балльная рейтинговая шкала со стандартизированными критериями оценки субъективной и объективной симптоматики и степени выраженности каждого симптома. (Смирнова И.Н., Федорова Т.Н., Суслина З.А., Танашян М.М 2006)

Все пациенты на основе общепринятых критериев (Шмидт Е.В., Лунев Д.К. и др., 1976) были разделены на 2 клинические группы: с НПНКМ (n=50) и ДЭ I (n=48).

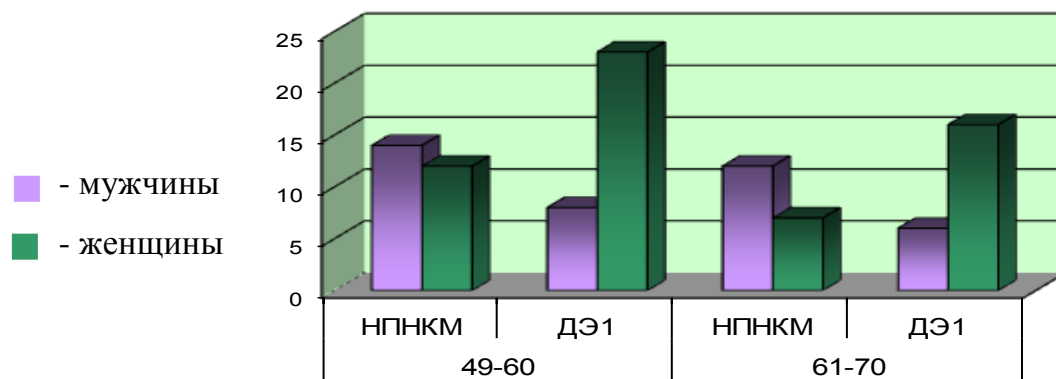
Диагностика НПНКМ проводилась по критериям НЦН, включавшим следующие обязательные условия: а) выявление у обследуемого унифицированного комплекса «церебральных» жалоб; б) наличие системного сосудистого заболевания; в) отсутствие ОНМК в анамнезе; г) отсутствие «конкурентных» заболеваний и состояний, приводящих к появлению сходных жалоб, д) отсутствие очаговой неврологической симптоматики, позволяющей диагностировать более выраженные стадии ДЭ.

ДЭ I диагностировалась в случае выявления при неврологическом осмотре пациента с синдромом НПНКМ рассеянной неврологической микросимптоматики.



**Рисунок 2.1. Распределение больных по степени ХЦВП**

В группе больных с начальными проявлениями ХЦВП было 58 женщин, средний возраст которых составил  $57 \pm 7$  года, и 40 мужчин со средним возрастом  $58 \pm 7$  лет. Группу больных с НГНКМ составили 28 мужчин и 19 женщин. В группе с ДЭ I было 14 мужчин и 39 женщин. Группу контроля составили сопоставимые по возрасту 14 женщин и 14 мужчин без БСК.



**Рисунок 2.2. Распределение больных по возрасту и полу**

После завершения первичного комплексного обследования всем пациентам проводили АГТ с индивидуальным подбором доз и комбинаций для достижения целевого уровня АД. Применяли следующие лекарственные средства: антагонист кальция - амлодипин, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)-лизиноприл, блокатор рецепторов ангиотензина – эпросартан. Амлодипин назначался в дозе 5 мг в сут. При недостаточности гипотензивного эффекта дозу повышали до 10 мг в сут. Начальная доза лизиноприла составляла 10 мг в сут. При необходимости дозу увеличивали до 20 мг в сут. Эпросартан назначался в дозе 600 мг в сут. Лечение начинали с назначения одного из указанных препаратов в минимальной дозировке. Коррекцию АГТ проводили, как правило, через 3-4 нед. При отсутствии адекватного снижения уровня АД при монотерапии увеличивали дозу препарата или назначали их комбинацию. При необходимости к лечению добавлялся гидрохлортиазид в дозе 12,5-25 мг в сут. Монотерапия одним из указанных препаратов оказалась эффективной у 65% больных. Сочетанный прием двух препаратов потребовался 24% пациентов. Дополнительно 11% больных



назначали гидрохлортиазид. Побочные эффекты, обусловившие необходимость замены препаратов, были у 6 человек. У 5 человек, принимавших лизиноприл, появился кашель и у одного больного при лечении амлодипином - отеки на ногах.

## **2.2 Инструментальные и лабораторные методы исследования**

Анализ клинической картины заболевания проводился на основании жалоб пациентов, данных анамнеза, оценки соматического состояния и неврологического статуса. Всем пациентам проводили СМАД, Эхо-КГ, МРТ или КТ, дуплексное сканирование МАГ, а также биохимические исследования.

Суточное мониторирование АД проводилось с помощью аппарата отечественного производства МДП-НС-02 (ДМС передовые технологии).

Состояние МАГ исследовалось с помощью дуплексного сканирования с цветовым доплеровским картированием, выполнявшемся на приборах Logiq 9 («GE») и iU 33 («Phillips») в лаборатории ультразвуковых исследований ФГБУ «НЦН» РАМН.

КТ и МРТ проводились в отделении лучевой диагностики ФГБУ «НЦН» РАМН. КТ выполнялась на компьютерном томографе Somatom CR фирмы Siemens Tomoscan SR 7000. МРТ - на магнитно-резонансном томографе «Magnetom Open» фирмы Siemens (Германия).

### **Исследование показателей крови**

Определяли следующие показатели:

Ристоцитин-индуцированную агрегацию тромбоцитов на лазерном агрегометре Viola Ltd (Россия) при воздействии ристоцитина в конечной концентрации 15 мг/мл (Рист-АТ).

Уровень фибриногена (ФГ) по методу Клауса и количество фактора Виллебранда (фФВ) (иммунотурбодиметрическим латексным методом) проводили на автоматическом коагулометре ACL 9000, Instrumentation Laboratory (США), с использованием реагентов фирмы Instrumentation Laboratory (США). Для контроля качества проведения исследований использовались контрольные плазмы двух уровней значимости с высоким и низким уровнями показателей.

Взятие крови для исследования ФГ и Рист-АТ проводилось натощак, из локтевой вены в химически чистую пластиковую пробирку - вакутейнер, содержащую 3.2 % цитрат натрия в соотношении 9:1.

Исследовали следующие реологические характеристики эритроцитов с использованием лазерного агрегометра эритроцитов LORRCA (Нидерланды): амплитуду агрегации (Amp), время образования эритроцитарных монетных столбиков (Tf) и трехмерных агрегатов (Ts), индекс агрегации (AI), скорость полной дезагрегации ( $\gamma$  dis) - параметр, отражающий силу, необходимую для разрушения эритроцитарных агрегатов и деформируемость эритроцитов (DI<sub>max</sub>). Для исследования реологических свойств взятие крови проводилось натощак, в химически чистую пластиковую пробирку вакутейнер, содержащую, нанесенный на стенки раствор КЗ ЭДТА. Анализ выполнялся сразу же после взятия крови.

Липидный профиль: общ. холестерин, триглицериды, ЛПВП, ЛПНП, коэффициент атерогенности; уровень СРБ, РФ, АСЛО и гомоцистеин (иммунотурбодиметрическим методом) измеряли на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 30 (Финляндия) с использованием реактивов фирмы Randox (Великобритания) и фирмы «Axis Shield» (Норвегия).

Фактор некроза опухоли – (TNF- $\alpha$ ) и интерлейкин - 10 (IL-10) определяли иммуноферментным анализом прямого «сэндвичного» типа. Исследование проводилось с использованием микропланшетного ридера Victor<sup>2</sup>, Perkin-Elmer (США). При всех исследованиях использовались калибраторы фирм производителей реагентов. Контроль исполнения анализов иммуноферментным методом проводился в дублях с использованием лиофилизированных контрольных сывороток/ плазм с низким и высоким содержанием исследуемых параметров. Для объективной оценки активности воспалительной реакции рассчитывали соотношение про- и противовоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$  и ИЛ-10).

Статистическая обработка полученных данных на Intel-совместимом персональном компьютере с применением программ Microsoft Excel, а также пакета компьютерных прикладных программ Statistica, версия 6.0 (StatSoft, 2003). При этом применялись следующие непараметрические методы: анализ связи (корреляции) двух признаков (метод Спирмена); сопоставление двух и трех независимых групп по количественному признаку (соответственно с

использованием U-критерия Манн-Уитни и метода Краскела-Уоллиса); сопоставление двух и трех зависимых групп по количественному признаку (соответственно с использованием метода Уилкоксона и Фридмена); описательная статистика. Данные представлены в виде медианы, 25% и 75% квартилей: Me [25%; 75%]. Статистическая достоверность принималась при  $p < 0,05$ .

## Глава III. Полученные результаты

### 3.1. Клиническая характеристика обследованных больных

Основным сосудистым заболеванием у всех пациентов являлась артериальная гипертония I и II степени (таблица 3.2). У пациентов с ДЭ –I, АГ II степени наблюдалась в 1,5 раза чаще ( $p=0.017$ ;  $r=0.028$ ).

Таблица 3.1 Распределение больных по степени артериальной гипертонии

Степень АГ	n=98	
	НПНКМ (n=50)	ДЭ -I (n=48)
I степень (140-159/ 90-99 мм рт.ст.)	31 (62%) *	19 (39,6%)
II степень (160-179/ 100-109 мм рт.ст.)	19 (38%)	29 (60,4%)*

\* - различие между группой НПНКМ и ДЭ-I со степенью достоверности  $p < 0.05$

#### Жалобы и неврологический статус обследованных больных

Частыми жалобами у включенных в исследование больных, были головная боль, головокружение, общая слабость, снижение памяти на текущие события.

При сопоставлении жалоб пациентов обеих групп основные проявления ХЦВП были сходными. Нарушения памяти наблюдалось у 40% пациентов с НПНКМ и 45% с ДЭ I; головная боль была выявлена у 30% пациентов с НПНКМ и 43% с ДЭ I; астения у 26% и 37% пациентов соответственно (рис 3.1.).

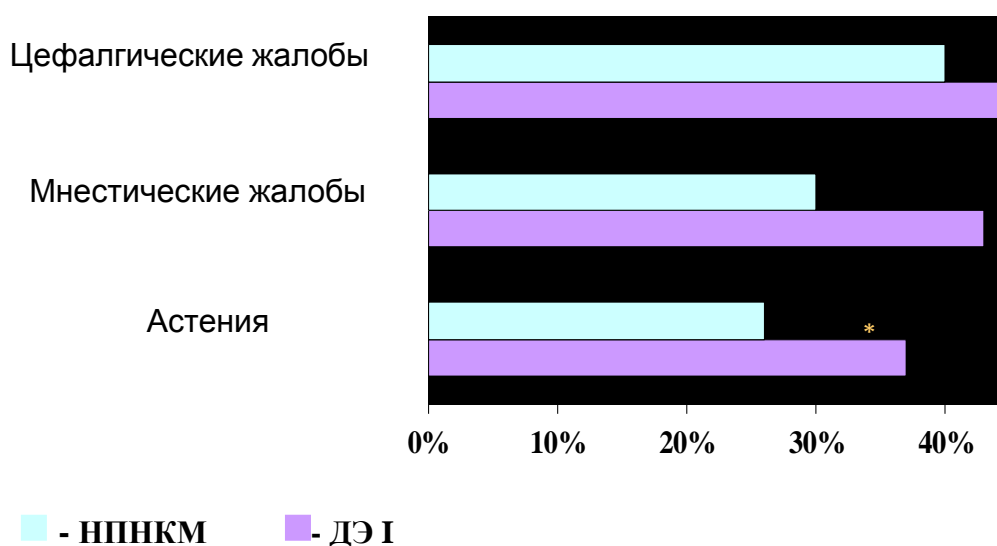


Рисунок 3.1. Субъективные нарушения у больных АГ с начальными проявлениями ЦВП

Пациенты с НПНКМ и ДЭ I по выраженности неврологической симптоматики не различались, у лиц с ДЭ I чаще отмечались астенические проявления.

### Результаты инструментальных исследований

По результатам СМАД все больные были разделены на 4 группы: 1-я группа («дипперы») — 45 пациентов, 2-я группа («нон-дипперы») — 35 пациентов, 3-я группа («овер-дипперы») — 7 пациентов, 4-группа («найт-пикеры») — 11 пациентов.

**Таблица 3.2** Распределение больных с начальными проявлениями ЦВП по результатам СМАД

	«Дипперы»	«Нон-дипперы»	«Овер-дипперы»	«Найт-пикеры»
НПНКМ N=50	28 (56%)*	18 (36%)	2 (4%)*	2 (4%)*
ДЭ -I N=48	17 (35,4%)	17(35,4%)	5 (10,4%)	9(18,8%)

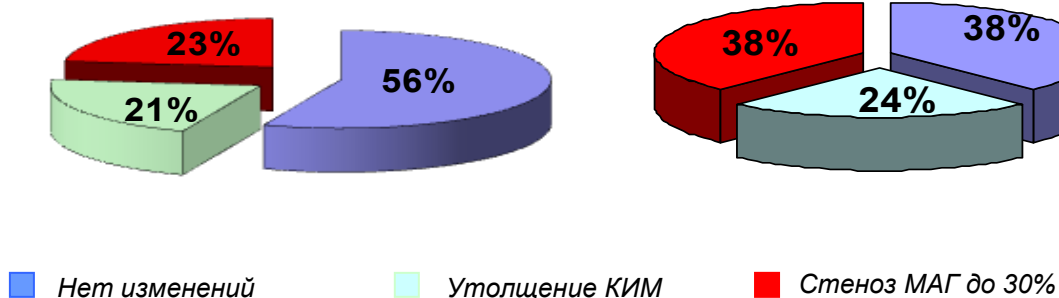
\* - различие между группой НПНКМ и ДЭ-I со степенью достоверности  $p < 0,05$

Типы нормального (диппер) и ненормального суточного профиля АД (менее 10%-нон-диппер; более 20%-овер-диппер; 0%-найт-пикер) отмечались, как у больных с НПНКМ, так и с ДЭ-I. Однако среди пациентов с НПНКМ тип нормального суточного профиля АД выявлялся статистически значимо чаще ( $p=0.007$ ), тогда как среди пациентов с ДЭ-I достоверно чаще встречаются овер-дипперы (в 2,5 раза;  $p=0.0034$ ) и найт–пикеры (в 4,5 раза;  $p=0.0012$ ) - наиболее неблагоприятные типы суточного профиля АД с точки зрения развития сердечно - сосудистых осложнений. (Чазова И.Е., Ратова Л.Г. 2001) Достоверных различий по показателям амплитуды и скорости утреннего подъема САД и ДАД в группах больных АГ с ЦВП выявлено не было. Обнаружена тенденция к увеличению амплитуды и скорости утреннего подъема САД и ДАД в группе больных с НПНКМ.

По результатам ДС отсутствие изменений МАГ выявлено у 56.3% пациентов в группе с НПНКМ и у 38% - в группе с ДЭ I ( $p=0.016$ ). Утолщение комплекса интима-медиа наблюдалось у 20.8% пациентов с НПНКМ и у 24% - с ДЭ I ( $p=0.011$ ). Стеноз МАГ до 30% в группе больных с НПНКМ выявляли реже, чем в группе пациентов ДЭ I: 22.9% и 38% случаев, соответственно ( $p=0.0122$ ). Стеноз МАГ более 30% отсутствовал у пациентов обеих групп, что связано с критериями исключения из исследования.

ПАЦИЕНТЫ С НПНКМ ( $n=50$ )

ПАЦИЕНТЫ С ДЭ -I ( $n=48$ )

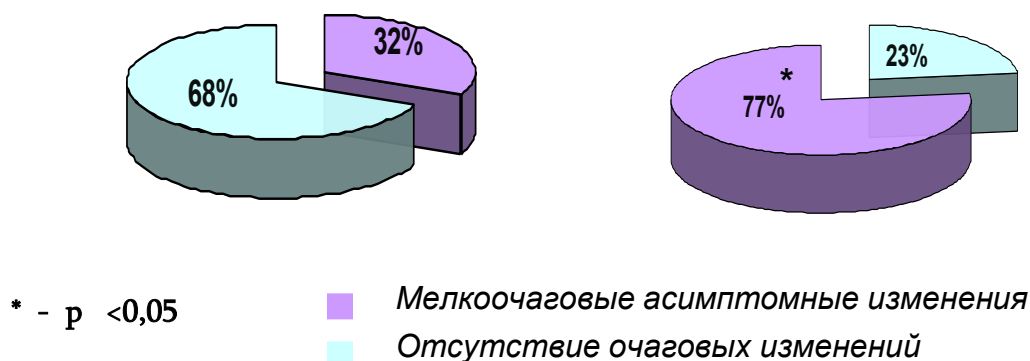


**Рисунок 3.2. Распределение больных по выраженности атеростеноза МАГ**

По результатам МРТ – в полушариях большого мозга очаги сосудистого генеза выявлялись в группе больных с НПНКМ в 32% случаев, в группе с ДЭ I - в 77% случаев ( $p=0.01$ ). В группе пациентов с малыми глубинными инфарктами отмечались более высокие цифры АД, соответствующие II степени гипертонической болезни ( $p=0.045$ ).

ПАЦИЕНТЫ С НПНКМ ( $n=50$ )

ПАЦИЕНТЫ С ДЭ -I ( $n=48$ )



**Рисунок 3.3. Распределение больных в зависимости от очаговых изменений при МРТ**

По данным ЭХО–КГ, гипертрофия левого желудочка обнаружена в группе больных с ДЭ I в 85,5 %, случаев, в группе с НПНКМ в 60 % случаев ( $p=0.032$ ). ГЛЖ I степени диагностирована при НПНКМ в 32% случаев, при ДЭ I в 48% случаев; с ГЛЖ II степени при НПНКМ в 28% случаев, при ДЭ I в 37,5% случаев (таблица 3.5.).

**Таблица 3.3 Распределение больных по степени ГЛЖ**

	НПНКМ N=50		ДЭ I N=48	
Без ГЛЖ	20 (40%)*		7 (14,5%)	
ГЛЖ I	16 (32%)	30(60 %)	23 (48%)*	41(85,5%)*
ГЛЖ II	14 (28%)		18 (37,5%)	

\* - различие между группой НПНКМ и ДЭ-I со степенью достоверности  $p < 0,05$

Таким образом, у больных с ДЭ I по сравнению с больными НПНКМ отмечалась более выраженная степень АГ, чаще встречающиеся неблагоприятные, с точки зрения развития сердечно-сосудистых осложнений, типы суточного профиля АД, а также чаще выявлялись атеросклеротические изменения МАГ, МГИ на МРТ и гипертрофия левого желудочка по данным Эхо-КГ (индекс массы миокарда левого желудочка).

### **3.2. Исследование показателей крови у больных с начальными проявлениями ХЦВП.**

#### *3.2. 1 Функция эндотелия, маркеры воспаления и реологические характеристики эритроцитов у пациентов с НПНКМ и ДЭ I.*

Важным маркером, отражающим состояние эндотелиальных клеток, является фактор Виллебранда.

В последние годы все большее внимание исследователей стало привлекать повышение содержания ффВ. Его повышение может способствовать развитию

тромбозов, как за счет активации первичного гемостаза, так и накопления неактивированного фактора VIII свертывания. (Долгов В.В, Свирин П.В, 2005).

При исследовании параметров, отражающих функцию эндотелия (таблица), было выявлено статистически значимое увеличение количества фактора Виллебранда в группах больных с начальными формами цереброваскулярной патологии по сравнению с контролем, при отсутствии отличия его уровня между группами больных с НПНКМ и ДЭ-I. Ристоцитин-индуцированная агрегация тромбоцитов, отражающая кофакторную активность фактора фон Виллебранда, оказалась статистически значимо снижена в группе больных с НПНКМ, как по сравнению с контролем, так и по сравнению с группой ДЭ-I. НПНКМ являются наиболее ранними стадиями нарушения мозгового кровообращения, при которых многие процессы еще обратимы, и могут быть компенсированы за счет каких-либо приспособительных механизмов, поэтому снижение кофакторной активности фактора фон Виллебранда в этой группе, возможно, является компенсаторным механизмом, на увеличение его **количества**.

Одним из важных факторов, приводящих к дисфункции эндотелия и стимуляции тромбообразования, является гипергомоцистеинемия. Уровень гомоцистеина во всех группах больных не отличался от контроля и лишь в группе больных с ДЭ I имел тенденцию к повышению, однако и в этой группе в целом его уровень не превышал общепринятой нормы.

**Таблица 3.4. Маркеры эндотелиальной дисфункции у больных АГ с начальными проявлениями ХЦВП**

Показатели	НПНКМ n=50	ДЭ1 n=48	Контроль n=28
Гомоцистеин, мкмоль/л	11.6±2.7	13.7±3.1	9.8±2.4
Фактор Виллебранда, %	124±6.7 *	129.4±7.3#	89.1±7.5
АГ – ристоцетин %	56.8±4.7 *	63.1±5.2	64.8±4.03

\* - различие между группой НПНКМ и контролем; # - различие между группой ДЭ и контролем; Δ - различие между группой НПНКМ и ДЭ; со степенью достоверности p<0.05.



При исследовании показателей воспалительного процесса в обеих группах больных было выявлено повышение провоспалительного цитокина TNF- $\alpha$  и повышение коэффициента TNF- $\alpha$ /IL-10 в 2,5 раза, а также статистически значимое увеличение АСЛО по сравнению с контролем. Однако уровень АСЛО во всех группах больных не превышал общепринятой нормы. При этом уровень этих показателей в обеих группах больных был практически одинаковым.

В группе больных с НПНКМ было обнаружено повышение СРБ и РФ по сравнению с контролем, уровень которых не превышал общепринятых норм.

**Таблица 3.5. Маркеры воспаления у больных АГ с начальными проявлениями ХЦВП**

Показатели	НПНКМ	ДЭ 1	Контроль
	N=50	n=48	N=28
АСЛО, МЕ/мл	162.0 $\pm$ 11.2 *	178.9 $\pm$ 12.6 #	103.5 $\pm$ 10.4
СРБ, мг/л	5.57 $\pm$ 0.7	4.7 $\pm$ 0.35	4.6 $\pm$ 0.32
Ревматоидный фактор, ЕД/мл	9.8 $\pm$ 1.2 *	6.5 $\pm$ 1.22	6.1 $\pm$ 0.99
TNF- $\alpha$ , пг/мл	53.22 $\pm$ 5.9 *	53.51 $\pm$ 3.2 #	19.5 $\pm$ 1.8
Фибриноген г/л	3.555 $\pm$ 0.28	3.689 $\pm$ 0.225#	3.094 $\pm$ 0.22
IL-10 пг/мл	4.59 $\pm$ 0.38	4.25 $\pm$ 0.98	4.4 $\pm$ 0.32
Коэффициент TNF- $\alpha$ / IL-10	11.59 $\pm$ 0.89*	12.5 $\pm$ 2.26 #	4.43 $\pm$ 0.27

\* - различие между группой НПНКМ и контролем; # - различие между группой ДЭ и контролем;  $\Delta$  - различие между группой НПНКМ и ДЭ; со степенью достоверности  $p < 0.05$ .

Липидограмма у больных с начальными проявлениями ХЦВП характеризуется увеличением уровня триглицеридов ( $p=0.018$ ) и повышенным относительно контроля коэффициентом атерогенности ( $p=0.014$ ), при нормальном содержании ЛПНП и ЛПВП. В группе больных с НПНКМ уровень триглицеридов и коэффициент атерогенности повышены относительно значений контрольной группы, но находятся в пределах общепринятой нормы. Уровень общего холестерина имеет тенденцию к повышению уже в группе с НПНКМ и статистически значимо выше в группе больных с ДЭ1, чем в группе сравнения и незначительно выше общепринятой нормы (таблица 3.6)

**Таблица 3.6 Показатели липидного обмена у больных АГ с начальными проявлениями ХЦВП**

Показатели, среднее значение	НПНМК n=50	ДЭ I n=48	Контроль n=28
Холестерин, ммоль/л	5.84±0.66	6.4 ± 0.66#	4.55 ± 0.7
ЛПВП, ммоль/л	1.67±0.30	1.9 ± 0.19	1.7±0.2
ЛПНП, ммоль/л	3.45±0.35	3.12± 0.65	2.7 ± 0.45
Триглицериды, ммоль/л	1.58±0.19*	1.99 ± 0.22#	0.9 ± 0.1
Коэффициент атерогенности	2.5±0.16 <sup>□</sup>	2.9±0.14 #	1.8±0.16

\* - различие между группой НПНМК и контролем; # - различие между группой ДЭ и контролем; Δ - различие между группой НПНМК и ДЭ; со степенью достоверности  $p < 0.05$ .

При исследовании реологических характеристик эритроцитов было выявлено, что деформируемость эритроцитов не отличалась от контроля во всех группах больных с начальными формами ХЦВП. В группе больных НПНМК наблюдается ухудшение других исследуемых реологических характеристик эритроцитов: ускорение образования «монетных столбиков» (Tf сек.) на 41 % ( $p=0.013$ ), ускорение образования трехмерных агрегатов (Ts сек.) на 41% ( $p=0.011$ ), увеличение конечной амплитуды агрегатов (Amp усл.ед.) на 18 % ( $p=0.009$ ), а также индекса агрегации (AI %), характеризующего количественную вовлеченность эритроцитов в процесс агрегации, на 49 % ( $p=0.012$ ). В этой же группе больных выявлено статистически значимое увеличение показателя  $\gamma$ -dis на 27%, ( $p=0.024$ ), что указывает на замедление процесса разрушения (деагрегации) эритроцитарных агрегатов в условиях постоянно меняющихся сдвиговых напряжений. По мере прогрессирования цереброваскулярной патологии т.е. у больных с ДЭ I картина нарушения реологических показателей эритроцитов несколько иная: конечная амплитуда агрегатов эритроцитов (Amp усл.ед.) становится нормальной, как в контрольной группе, но при этом происходит статистически значимое значительное увеличение показателя  $\gamma$ -dis не только по сравнению с контролем, но и с группой больных НПНМК. Т.е. несмотря на

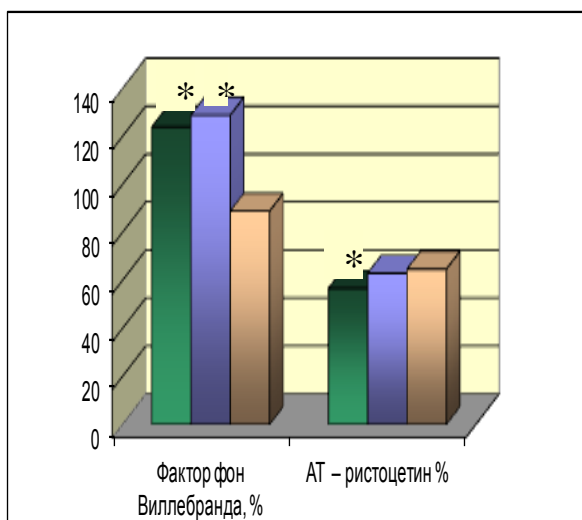
нормализацию размеров эритроцитарных агрегатов, сами агрегаты становятся более плотными и имеют меньшую возможность к дезагрегации.

**Таблица 3.7** Реологические характеристики эритроцитов у больных АГ с начальными проявлениями ХЦВП.

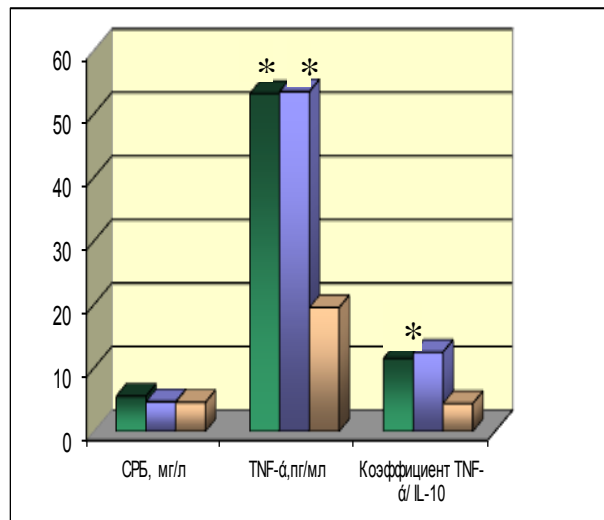
Показатели, среднее значение	НПНМК n=50	ДЭ I n=48	Контроль n=28
DI max (деформируемость)	0.52±0.016	0.5±0.026	0.54±0.0099
Амр усл. Ед. (конечная амплитуда агрегатов)	9.10±0.60*	7.64±0.61 Δ	7.65±0.52
Tf сек. (время образования монетных столбиков)	3.58±0.33 *	5.0±0.62 Δ	6.0±0.58
Ts сек. (время образования трехмерных агрегатов)	19.53±2.44 *	23±2.28 #	33.15±4.4
AI % (индекс агрегации)	56.09±4.63 □	50.81±5.15 #	37.6±3.5
$\gamma$ -dis c <sup>-1</sup> (скорость полной дезагрегации, характеризующая прочность агрегатов)	125.57± 10.73*	180±20.8 Δ #	86±3.6

\* - различие между группой НПНМК и контролем; # - различие между группой ДЭ и контролем; Δ - различие между группой НПНМК и ДЭ; со степенью достоверности  $p < 0.05$ .

**Маркеры эндотелиальной дисфункции**



**Маркеры воспаления**



■ НПНМК      ■ ДЭ I      ■ Контроль

**Рисунок 3.4** Результаты лабораторных исследований у больных АГ с начальными клиническими проявлениями ХЦВП

**Заключение:** Отсутствие достоверных различий по большинству исследуемых показателей у пациентов с НПНКМ и ДЭ 1 позволяет объединить их для анализа в одну группу.

3.2. 2 Функция эндотелия, маркеры воспаления и реологические характеристики эритроцитов у пациентов с начальными клиническими проявлениями ХЦВП при различной степени АГ.

При исследовании маркеров эндотелиальной дисфункции в группах больных с разной степенью АГ не было выявлено статистически значимых различий.

**Таблица 3.8** Маркеры эндотелиальной дисфункции у больных АГ с начальными проявлениями ХЦВП.

Показатели, средние значения	Больные АГ с ХЦВП		Контроль n=28
	АГ1 n=50	АГ 2 n=48	
Гомоцистеин, мкмоль/л	13.0±1.96	12.4±2.0	9.8±2.4
Фактор Виллебранда, %	120.3±7.5*	131.3±13.5□	89.1±7.5
АТ – ристоцетин %	60.5±6.02	61.3±5.5	64.8±4.03

\* - различие между группой АГ1 и контролем; □ - различие между группой АГ2 и контролем; Δ - различие между группой АГ1 и АГ2 со степенью достоверности  $p < 0.05$ .

При исследовании показателей воспаления выявлено, что АСЛО статистически значимо выше ( $p=0.021$ ), чем в контроле в группе больных с АГ 1, тогда как в группе больных с АГ 2 он также выше, чем в контроле и ниже, чем при АГ 1, но без достоверных отличий. Достоверные отличия TNF- $\alpha$  и коэффициента TNF- $\alpha$  /IL-10 выявлены в обеих группах только относительно контроля.

Показатели липидограммы у больных с АГ1 и АГ2 не имели статистически значимых отличий. Выявленные различия с контролем по уровню триглицеридов и по коэффициенту атерогенности равнозначны в обеих группах. Т.е. касаются группы обследованных больных с АГ в целом.

Исследование гемореологического профиля эритроцитов в группах больных с разной степенью АГ выявило статистически значимое различие только во времени образования монетных столбиков (Т1 сек.) ( $p=0.021$ ), которое было короче в группе лиц с АГ1. По другим исследуемым реологическим параметрам выявленные отклонения от контроля равнозначны у лиц с АГ1 и АГ2, поэтому эти изменения касаются обследованных больных с АГ и начальными формами ХЦВП в целом.

**Таблица 3.9 Гемореологические характеристики эритроцитов у больных АГ с начальными формами ХЦВП.**

Показатели, среднее значение	Больные АГ с ХЦВП		Контроль N=28
	АГ1 n=50	АГ2 n=48	
DI max (деформируемость)	0.5±0.028	0.51±0.026	0.54±0.0099
Amp усл. Ед. (конечная амплитуда агрегатов)	8.22±0,77	8.27±0.69	7.65±0.52
Tf сек. (время образования монетных столбиков)	3.79±0.4*	5.4±0.52 Δ	6.0±0.58
Ts сек. (время образования трехмерных агрегатов)	22.15±4.32*	22.54±6.28□	33.15±4.4
AI % (индекс агрегации)	52.99±6.24*	53.06±5.15□	37.6±3.5
$\gamma_{dis} c^{-1}$ (скорость полной дезагрегации, характеризующая прочность агрегатов)	156±17.9*	161.63±24.8□	98.6±2.9

\* - различие между группой АГ1 и контролем; □ - различие между группой АГ2 и контролем; Δ - различие между группой АГ1 и АГ2 со степенью достоверности  $p<0.05$ .

### 3.2. 3 Функция эндотелия, маркеры воспаления и реологические характеристики эритроцитов у пациентов с начальными клиническими проявлениями ХЦВП при разной выраженности атерогенеза МАГ.

Все больные с начальными проявлениями ХЦВП разделены на три группы по наличию и степени атеросклероза. I группа (n=43) - без АС, II группа (n=20) с увеличением коэффициента интима/медиа (КИМ) и III группа (n=28) с наличием атеросклеротических (-ой) бляшек со степенью стеноза по данным ДС МАГ < 30%.

При исследовании параметров, отражающих функцию эндотелия, было выявлено статистически значимое увеличение количества ффВ во всех группах больных по сравнению с контролем, но имело лишь тенденцию к повышению по мере нарастания атеросклеротического процесса. Однако, ристоцетин - индуцированная агрегация тромбоцитов, отражающая кофакторную активность ффВ, не отличалась от контроля ни в одной из групп. Т.е. нарушение функции эндотелия в группе больных с АГ и ХЦВП проявляется увеличением количества ффВ, при неизменной его активности.

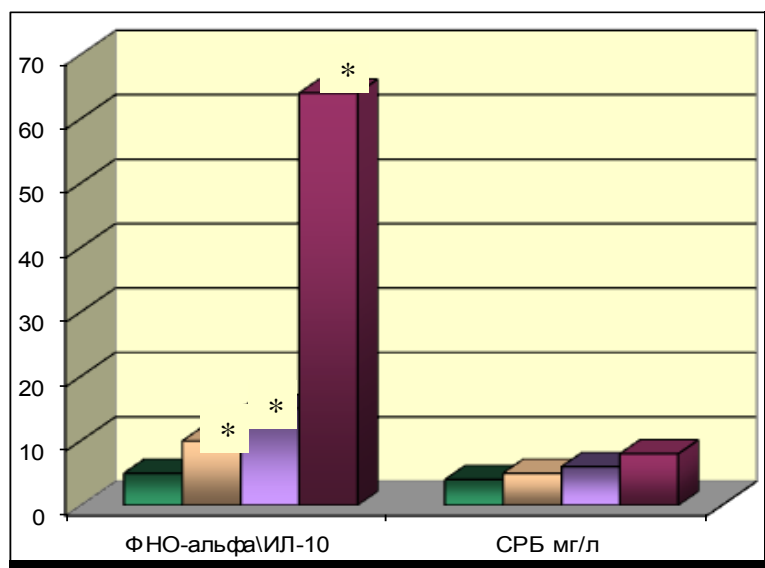
**Таблица 3.10 Маркеры эндотелиальной дисфункции у больных АГ с начальными клиническими проявлениями ХЦВП.**

Показатели, среднее значение	Группы больных разделены по наличию и степени атеросклероза			Контроль n=28
	Без АС n=43	КИМ n=25	АСБ n=30	
Гомоцистеин, мкмоль/л	13.2±2.88	11.8±2.81	13.9±3.22	9.8±2.4
Антиген к фактору фон Виллебранда, %	119±9.4*	129.2±10.1□	132.6±9.88#	89.1±7.5
АГ – ристоцетин	62±4.95	59.9±6.22	60.5±12.8	64.8±6.0

\* - различие между группой без АС и контролем; □ - различие между группой КИМ и контролем; # - различие между группой АСБ и контролем; Δ - различие между группой без АС и КИМ; & - различие между группой без АС и АСБ; @ - различие между группой КИМ и АСБ со степенью со степенью достоверности  $p < 0.05$ .

Статистически значимое повышение СРБ было выявлено во II-ой ( $p=0.027$ ) и III – ей ( $p=0.013$ ) группах больных по сравнению с контрольной. Во всех группах больных было отмечено практически равнозначное повышение уровня фибриногена по сравнению с контролем. АСЛО имел тенденцию к повышению в III-ей и во II-ой группах и достигал максимальных значений у больных I-ой группы, где был статистически значимо выше по сравнению с контролем. Увеличение АСЛО у больных АГ с ХЦВП, возможно, имеет значение только у больных без АС. Было показано, что повышенный уровень холестерина снижает синтез АСЛО. Как известно, атеросклеротический процесс ассоциирован с повышенным уровнем холестерина и поэтому, во II-ой и III - ей группах больных

с наличием той или иной степени атеросклеротического поражения синтез АСЛО снижается. Однако литературных данных по исследованию уровня АСЛО у больных, как с АГ, так и с атеросклерозом нами не было найдено. Уровень РФ имел тенденцию к повышению во всех группах больных по сравнению с нормой, но не различался между группами. Обращают на себя внимание изменения TNF- $\alpha$  и ИЛ-10. Так, уровень TNF- $\alpha$  был значительно повышен во всех группах больных относительно нормы, в I-ой группе в 2.7 раза, во II-ой в 2.5 раза и в III-ей почти в 3.5 раза. При этом ИЛ-10 также значительно отличался во всех группах больных, однако если в I – ой и II-ой группах он был повышен, то в III-ей - в 4.5 раза снижен по сравнению с контролем. (Рисунок 3.5)



**Рисунок 3.5. Маркеры воспаления у больных АГ с начальными проявлениями ХЦВП при разной степени выраженности атерогенеза МАГ**

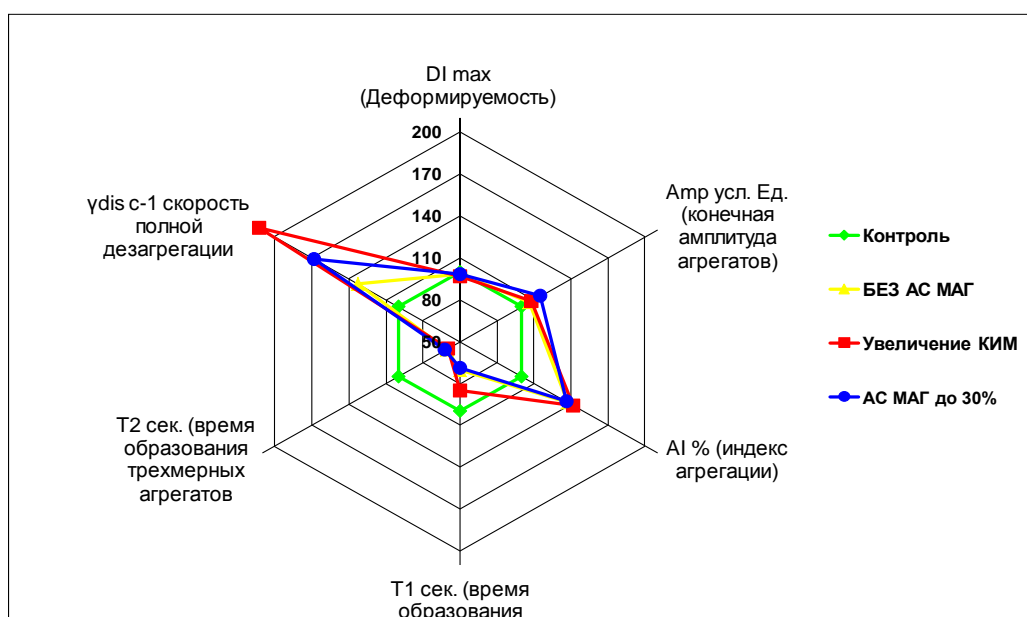
При исследовании реологических свойств эритроцитов были получены следующие результаты. Агрегация эритроцитов достоверно увеличивается по мере нарастания атеросклеротического процесса. Наибольшее значение отмечается у больных с атеросклеротическими бляшками. Величина конечной амплитуды агрегатов не имела различий, как между всеми группами больных, так и относительно контроля. Деформируемость эритроцитов также была равнозначной во всех группах больных и не отличалась от контрольной группы, что свидетельствует о сохранной способности эритроцитов к обратимым изменениям размеров и формы при их прохождении через капилляры. Во всех группах больных было выявлено равнозначное статистически значимое снижение времени

образования трехмерных агрегатов и монетных столбиков.  $\gamma\text{dis c}^{-1}$  была увеличена во всех группах больных с НХЦВП, кроме того, ее значения статистически значимо отличались между всеми группами, достигая наибольших значений во II-ой группе больных (Рисунок 3.6.)

**Таблица 3.11 Гемореологические характеристики эритроцитов у больных АГ с начальными формами ХЦВП**

Показатели, среднее значение	Группы больных разделены по степени атеросклероза			Контроль n=28
	Без АС n=43	Увеличение КИМ n=25	АСБ n=30	
DI max (деформируемость)	0,51±0,048	0,51±0,036	0,5±0,046	0,54±0,0099
Аmp усл. Ед. (конечная амплитуда агрегатов)	7,8±0,71	8,64±0,51	8,65±0,52	7,65±0,52
Tf сек. (время образования монетных столбиков)	4,28±0,33*	5,33±0,51	4,22±0,41#@	6,0±0,58
Ts сек. (время образования трехмерных агрегатов)	20,66±1,99*	20,57±3,1 □	22,86±2,19 #	33,15±4,4
AI % (индекс агрегации)	51,69±5,0*	57,10±5,75 □	51,14±4,6#	37,6±3,5
$\gamma\text{dis c}^{-1}$ (скорость полной дезагрегации)	30±12,6*	209±19,25 □ Δ	165,89±11,2#&@	98,6±2,9

\* - различие между группой без АС и контролем; □ - различие между группой КИМ и контролем; # - различие между группой АСБ и контролем; Δ - различие между группой без АС и КИМ; & - различие между группой без АС и АСБ; @ - различие между группой КИМ и АСБ со степенью со степенью достоверности  $p < 0,05$ .





**Рисунок 3.6. Реологический профиль эритроцитов на разной стадии атерогенеза МАГ у больных с начальными проявлениями ХЦВП при АГ**

Среди показателей липидограммы у больных в группе с КИМ и АСБ выявлены различия по уровню холестерина по сравнению с контролем. Такие показатели, как триглицериды и коэффициент атерогенности также отличались во всех группах больных от контрольной группы, но при этом у больных с атеросклеротическими бляшками эти показатели были статистически значимо выше, чем в группах больных с увеличением КИМ и без атеросклероза МАГ.

**Таблица 3.12. Показатели липидного обмена у больных АГ с начальными проявлениями ХЦВП**

Показатели, среднее значение	Группы больных разделены по наличию и степени атеросклероза			Контроль n=24
	Без АС n=43	КИМ n=20	АСБ n=28	
Холестерин, ммоль/л	5.8±0.71	6.3±0.60 $\square$	6.4±0.66#	4.5 ± 0.7
ЛПВП, ммоль/л	1.79±0.16	1.92±0.193	1.78±0.21	1.7 ± 0.21
ЛПНП, ммоль/л	3.09±0.37	3.39±0.28	3.29±0.33	2.7 ± 0.45
Триглицериды, моль/л	1.41±0.123*	1.5±0.11 $\square$	1.87±0.19#& @	0.9 ± 0.1
Коэффициент атерогенности	2.3±0.17*	2.42±0.18 $\square$	2.9±0.3#&@	1.8 ± 0.3

\* - различие между группой без АС и контролем;  $\square$  - различие между группой КИМ и контролем; # - различие между группой АСБ и контролем;  $\Delta$  - различие между группой без АС и КИМ; & - различие между группой без АС и АСБ; @ - различие между группой КИМ и АСБ со степенью достоверности  $p < 0,05$ .

*3.2.4. Функция эндотелия, маркеры воспаления и реологические характеристики эритроцитов у пациентов с начальными клиническими проявлениями ЦВП в зависимости от результатов СМАД, данных МРТ и ЭХО-КГ.*

При исследовании всех вышеперечисленных биомаркеров в группах больных, разделенных по результатам СМАД, не было выявлено статистически значимых различий.

Анализ всех изучаемых показателей у больных АГ с начальными проявлениями ЦВП в зависимости от наличия МГИ не показал достоверных

отличий. Различие в виде тенденции к увеличению такого реологического параметра эритроцитов, как  $\gamma\text{dis s}^{-1}$  было обнаружено в группе с наличием МГИ.

Также не было найдено статистически значимых различий изучаемых показателей в группах пациентов, разделенных в зависимости от ГЛЖ.

### 3.2.5. Функция эндотелия, маркеры воспаления и реологические характеристики эритроцитов у пациентов с начальными клиническими проявлениями ХЦВП в зависимости от гендерной принадлежности.

Среди исследуемых биохимических маркеров функции эндотелия статистически значимые отличия по гендерному признаку имеет только фактор Виллебранда в группе контроля, при этом в группе больных АГ с ХЦВП эти отличия не являются значимыми.

**Таблица 3.13. Маркеры эндотелиальной дисфункции у больных АГ с начальными формами ХЦВП**

Показатели, среднее значение	Группы больных разделены по гендерному признаку		Контроль n=28	
	М N=37	Ж n=54	М n=14	Ж n=14
Гомоцистеин, мкмоль/л	12.4±1.76	13.7±2.4	8.6±1.25	7.6±1.0
Фактор Виллебранда, %	121.5±8.9*	129.4±7.3 □	78.57±6.4#	93.6±7.0
АТ – ристоцетин %	58.6±3.85	63.1±4.2	62.7±3.39	66.2±4.03

\*- различие между М в группе больных и М в контроле; □ - различие между Ж в группе больных и Ж в контроле; Δ - различие между группой М и Ж в группе больных # - различие между М и Ж в контрольной группе со степенью достоверности  $p < 0.05$ .

Как в контрольной группе, так и в группе больных АГ с начальными проявлениями ХЦВП сравнение таких параметров, как АСЛО, СРБ, TNF- $\alpha$  и фибриногена не выявило различий по гендерному признаку. При этом уровень противовоспалительного цитокина IL-10, который равнозначен у практически здоровых мужчин и женщин, в группе больных увеличен у мужчин в 1,7 раза не

только по сравнению с женской популяцией, но и с контрольной группой (Рис. 3.7.)

**Таблица 3.14. Маркеры воспаления у больных АГ с начальными клиническими проявлениями ХЦВП.**

Показатели, среднее значение	Больные разделены по гендерному признаку n=91		Контроль n=28	
	М N=37	Ж N=54	М n=14	Ж n=14
АСЛО, МЕ/мл	184.4±18.5*	193.3±12.6 □	103.2±9.12	103.8±9.56
СРБ, мг/л	5.2±0.27	4.3±0.35	4.82±0,31	4.45±0,3
Ревматоидный фактор, ЕД/мл	8.33±1.0 *	6.5±1.2 Δ	5.9±0.65	6.2±0.42
TNF-α, пг/мл	51.5±3.32*	51.88±3.2□	20.9±2.67	18.37±1.85
Фибриноген г/л	3.579±0.22*	3.628±0.265□	3.003±0.29	3.215±0.3
IL-10 пг/мл	7.8±0.62*	4.6±0.56 Δ	4.6±0,36	3.9±0,3
Коэффициент TNF-α /IL-10	6.6±0.74*	11.27±1.22 □Δ	4.54±0.28	4.71±0.31

\* - различие между М в группе больных и М в контроле; □ - различие между Ж в группе больных и Ж в контроле; Δ - различие между группой М и Ж в группе больных # - различие между М и Ж в контрольной группе со степенью достоверности  $p < 0.05$ .

Изменения липидного профиля мужчин и женщин в группе больных АГ и начальными формами ХЦВП с группой контроля имеют равнозначные тенденции, и соответствуют с общепринятыми нормами, связанными с половыми различиями.

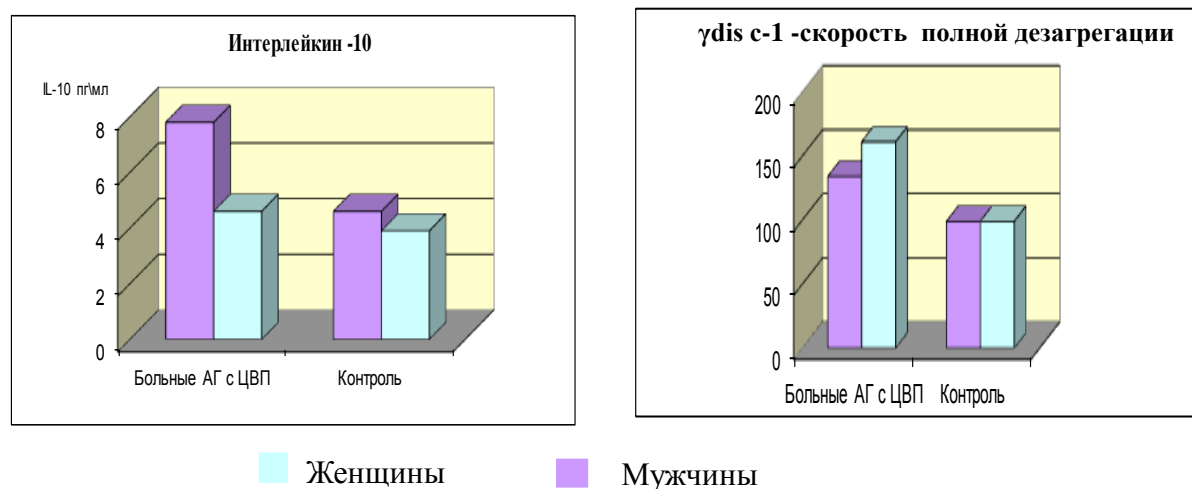
При сравнении реологических параметров эритроцитов у мужчин и женщин с АГ и начальными формами ХЦВП с практически здоровыми людьми выявлены те же тенденции. Так, конечная амплитуда агрегатов (Amp усл.) Ед. у мужчин выше, чем у женщин, а время образования «монетных столбиков» (Tf сек) и трехмерных агрегатов (Ts сек.) короче у мужчин, чем у женщин. Однако, не в норме, не в группе больных АГ с начальными формами ХЦВП статистически значимых различий по этим показателям выявлено не было. В отличие от практически здоровых лиц, у которых скорость полной дезагрегации ( $\gamma_{dis} c^{-1}$ ) эритроцитарных масс не отличается между мужчинами и женщинами у мужчин с АГ и начальными клиническими проявлениями ХЦВП скорость полной

деагрегации достоверно ниже (рис 3.7.), что скорее всего является компенсацией на более высокие, чем у женщин реологические характеристики.

**Таблица 3.15. Гемореологические характеристики эритроцитов у больных с ХЦВП**

Показатели, среднее значение	Группы больных разделены по гендерному признаку n=91		Контроль n=28	
	М	Ж	М	Ж
	N=37	n=54	n=14	n=14
DI max (деформируемость)	0.5±0.027	0.52±0.026	0.54±0.011	0.54±0.009
Аmp усл. Ед. (конечная амплитуда агрегатов)	8.6±0.87	7.34±0.69	8.15±0.8	7.24±0.69
Tf сек. (время образования монетных столбиков)	3.57±0.4	4.63±0.62	5.74±0.43	6.24±0.52
Ts сек. (время образования трехмерных агрегатов)	21.3±2.32*	22.7±2.12□	32.51±3.22	33.22±2.28
AI % (индекс агрегации)	54.47±4.21*	51.28±5.15□	37.53±2.84	38.0±2.75
$\gamma$ dis c <sup>-1</sup> (скорость полной деагрегации, характеризующая прочность агрегатов)	134±12.2*	161±9.8□ Δ	98.85±8.8	98.57±9.1

\* - различие между М в группе больных и М в контроле; □ - различие между Ж в группе больных и Ж в контроле; Δ - различие между М и Ж в группе больных # - различие между М и Ж в контрольной группе со степенью достоверности p<0.05.



**Рис. 3.7. Особенности воспалительного процесса и реологии эритроцитов в зависимости от гендерного признака у больных АГ с начальными клиническими проявлениями ЦВП**

3.2.6. Влияние длительной контролируемой антигипертензивной терапии на функцию эндотелия, метаболизм липидов, процессы воспаления и реологические параметры эритроцитов.

При исследовании уровня биохимических маркеров функции эндотелия у больных АГ с ХЦВП было выявлено повышение фактора Виллебранда в группе пациентов, которым впоследствии была назначена терапия амлодипином. На фоне терапии амлодипином фактор Виллебранда значительно снизился в среднем по группе, при этом повышение его уровня отмечалось только у 10% пациентов. (Рис.3.8)

**Таблица 3.16. Динамика маркеров функции эндотелия у больных АГ с начальными формами ХЦВП на фоне антигипертензивной терапии (9 месяцев).**

Показатели, среднее значение	БМКК (Амлодипин) n=24		Ингибиторы АПФ (Лизиноприл) n=39		Антагонисты рецепторов ангиотензина II. (Эпросартан) n=35	
	До терапии	После терапии	До терапии	После терапии	До терапии	После терапии
Гомоцистеин, мкмоль/л	11.62±0.87	9.5±0.61	12.19±1.0	7.1±0.55*	14.5±1.12	10.05±1.12
Фактор Виллебранда, %	147.03±12.3	112±9.9*	117.62±9.9	113±8.5	120.28±11.4	126.22±9.3
АТ – ристоцетин %	61.2±3.54	53.7±2.82*	63.25±6.0	58.9±4.87	58.15±3.32	59.4±3.32

\* - различие между показателями до и после терапии со степенью достоверности  $p < 0,05$ .

**Таблица 3.17. Динамика маркеров воспаления у больных АГ с начальными клиническими проявлениями ХЦВП на фоне антигипертензивной терапии.**

Показатели, среднее значение	БМКК (Амлодипин) n=24		Ингибиторы АПФ (Лизиноприл) n=39		Антагонисты рецепторов ангиотензина II. (Эпросартан) n=35	
	До терапии	После терапии	До терапии	После терапии	До терапии	После терапии
АСЛО, МЕ/мл	176.9±12.2	158.9±14.1	191.3±16.3	177.5±10.4	171.9±14.6	156.9±13.5
СРБ, мг/л	5.13±0.45	5.68±0.5	4.91±0.51	5.0±0.4	5.4±0.48	4.93±0.39
Ревматоидный фактор, ЕД/мл	7.2±0.86	7.0±0.71	6.8±0.72	7.2±0.64	8.8±0.95	9.1±0.86
TNF- $\alpha$ , пг/мл	53.10± 4.21	42.6± 4.05*	52.65±3.03	45.10± 3.15*	53.04±4.49	37.8±3.26*
Фибриноген г/л	3.836±0.33	4.05±0.4	3.636±0.3	3.682±0.3	3.556±0.25	3.773±0.312
IL-10 пг/мл	3.65±0.24	7.06±0.46*	4.41±0.86	5.63±0.53	4.91±0.29	6.98±0.45*
Коэффициент TNF- $\alpha$ / IL 10	14.54±1.59	6.03±0.83*	11.93±1.9	8.01±0.85	10.8±1.85	5.48±0.62*

\* - различие между показателями до и после терапии со степенью достоверности  $p < 0.05$ .

Исследование влияния антигипертензивной терапии на маркеры воспаления показало достоверное снижение уровня TNF- $\alpha$ , во всех группах больных, при этом у пациентов, получавших терапию эпросартаном, уровень TNF- $\alpha$ , снижается наиболее эффективно. На момент включения пациентов в исследование уровень IL-10 у пациентов, получавших впоследствии амлодипин, статистически значимо ниже по сравнению с пациентами других групп. В результате терапии амлодипином к 36 неделе уровень IL-10 достоверно вырос почти вдвое, тогда как в результате терапии эпросартаном увеличение уровня IL-10 произошло несколько в меньшей степени, однако, конечный уровень IL-10 при терапии амлодипином и эпросартаном практически одинаковый. Наименьшее влияние на уровень IL-10 оказывает лизиноприл, при терапии которым, выявлено незначительное его увеличение. (Таб 3.17; Рис.3.8)

На такие маркеры воспаления, как СРБ, ревматоидный фактор и фибриноген влияния вышеуказанной антигипертензивной терапии выявлено не было.

В результате антигипертензивной терапии была выявлена тенденция к снижению АСЛО во всех группах пациентов, но статистически значимых изменений выявлено не было.

**Таблица 3.18. Динамика показателей липидного обмена у больных АГ с начальными клиническими проявлениями ХЦВП на фоне антигипертензивной терапии**

Показатели, среднее значение	БМКК (Амлодипин) n=24		Ингибиторы АПФ (Лизиноприл) n=39		Антагонисты рецепторов ангиотензина II. (Эпросартан) n=35	
	До терапии	После терапии	До терапии	После терапии	До терапии	После терапии
Холестерин, ммоль/л	5.97±0.48	6.15±0.51	6.49±0.52	6.234±0.55	5.95±0.51	5.8±0.46
ЛПВП, ммоль/л	1.50±0.12	1.834±0.16	1.92±0.16	1.904±0.2	1.91±0.16	1.67±0.18
ЛПНП, ммоль/л	3.17±0.27	3.319±0.34	3.19±0.23	3.02±0.25	3.45±0.29	3.018±0.27
Триглицериды, ммоль/л	1.68±0.146	1.835±0.165	1.53±0.138	1.552±0.15	1.55±0.142	1.245±0.137
Коэффициент атерогенности	3.05±0.26	2.717±0.37	2.48±0.19	2.4±0.22	2.26±0.2	2.63±0.25

\* - различие между показателями до и после терапии со степенью достоверности  $p < 0.05$ .

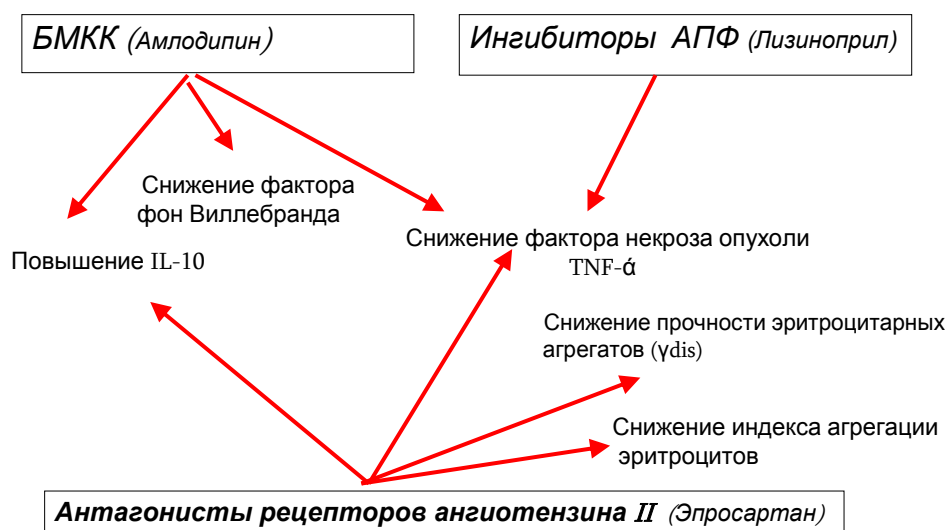
Статистически значимых изменений среди показателей липидного спектра в результате антигипертензивной терапии выявлено не было.

**Таблица 3.19. Динамика гемореологических характеристик эритроцитов у больных с ХЦВП на фоне антигипертензивной терапии.**

Показатели, среднее значение	БМКК (Амлодипин) n=24		Ингибиторы АПФ (Лизиноприл) n=39		Антагонисты рецепторов ангиотензина II. (Эпросартан) n=35	
	До терапии	После терапии	До терапии	После терапии	До терапии	После терапии
DI max (деформируемость)	0.50±0.034	0.43±0.029*	0.51±0.036	0.5±0.038	0.51±0.032	0.507±0.036
Amr усл. Ед.	8.80±0.7	9.7±0.7	7.36±0.62	8.4±0.7	8.66±0.75	8.236±0.7
T1 сек.	4.7±0.53	4.025±0.34	5.24±0.48	5.480±0.48	3.38±0.39	5.191±0.31*
T2 сек.	22.53±2.67	25.95±2.67	23.56±2.2	25.4±2.67	20.11±1.94	28.9±2.67*
AI % (индекс агрегации)	53.32±4.65	49.075±4.72	51.15±4.99	51.7±4.54	54.43±4.82	43.2±4.00*
$\gamma_{dis} c^{-1}$	200.33±14.7	193.7±12.5	179.73±12.6	209.3±16.6	135.00±10.9	108±9.6*

\*- различие между показателями до и после терапии со степенью достоверности  $p < 0.05$ .

Наибольшее положительное влияние на реологию эритроцитов оказывает терапия эпросартаном, в результате которой увеличивается время образования как монетных столбиков, так и трехмерных эритроцитарных агрегатов, адекватно снижается индекс агрегации и прочность эритроцитарных агрегатов ( $\gamma$ dis), что приводит к улучшению микроциркуляции. Влияние терапии лизиноприлом на изучаемые реологические характеристики эритроцитов выявлено не было. (Рис. 3.8)



**Рисунок 3.8. Влияние антигипертензивной терапии на функцию эндотелия, маркеры воспаления, липидный обмен и реологию эритроцитов**



#### Глава IV. Обсуждение результатов.

Проблема начальных клинических проявлений цереброваскулярной патологии при АГ не теряет своей актуальности уже 50 лет. Многократно предпринимались попытки «объективизации» данной патологии, в том числе и в НИИ неврологии РАМН. В работе Ахвледиани М.А. 1987 г. обследование прошли 355 мужчин 40-64 лет, которые были разделены на 4 группы: 1-ая - практически здоровые лица; 2-ая – пациенты с НПНКМ на фоне нормотензии; 3-я – пациенты с АГ без «церебральных» жалоб; 4-я - больные с НПНКМ при АГ. Всем включенным в исследование проводилось определение агрегации тромбоцитов и эритроцитов, вязкости крови, концентрации фибриногена, а также содержание простагландинов E -2, F-2 альфа и катехоламинов в крови. У лиц с НПНКМ при АГ по сравнению с пациентами с АГ без «церебральных» жалоб определялось увеличение агрегационной активности тромбоцитов и эритроцитов, усиление проагрегантного действия простагландинов серии E и F. В работе Амоашия М.С. 1986 г. на базе популяционного исследования было показано, что у пациентов с НПНКМ при АГ атерогенный сдвиг липидов более выражен, чем у больных АГ без «церебральных» жалоб. По данным проспективных когортных исследований пациенты с НПНКМ при АГ имеют менее благоприятный прогноз развития ОССО по сравнению с лицами с «чистой» АГ (Варакин Ю.Я. 1994). Таким образом, было показано, что НПНКМ при АГ имеют более выраженные нарушения параметров гемореологии и липидного метаболизма по сравнению с пациентами с АГ без «церебральных» жалоб.

Последние 10-15 лет особое внимание привлекли многоцентровые контролируемые исследования прогностического значения отдельных показателей обмена липидов, маркеров воспаления (СРБ, TNF- $\alpha$  и т.д.), а также некоторые метаболические показатели, например, гомоцистеин. В настоящее время, в связи с появлением и оснащением новым современным оборудованием и анализаторами, которые позволяют повысить эффективность работы диагностической лаборатории за счет сочетания высокой чувствительности и специфичности исследований с возможностью автоматизации процесса, появилась возможность проведения комплексного анализа различных нейробиохимических характеристик, а не

ограничиваться анализом отдельных факторов. Все это дает возможность оптимизировать процесс обследования пациента и контроля эффективности проводимого лечения с применением целенаправленного перечня лабораторных тестов, что имеет не только медицинское, но и социально-экономическое значение.

Особый интерес вызывает изучение функции эндотелия. Считается, что его дисфункция лежит в основе развития практически всех болезней системы кровообращения (ИБС, атеросклероза, АГ и т.д.), а также сахарного диабета, заболеваний воспалительного, аутоиммунного и опухолевого характера. Исследование функции эндотелия представляет известные трудности. С одной стороны, его дисфункция способствует развитию тромбоза, ангиоспазмов и нарушений гемодинамики. С другой стороны, гипоксия является для эндотелия повреждающим фактором и ведет к развитию его дисфункции. Ряд вопросов, связанных с артериальной гипертонией и атеросклерозом требует разрешения на основе дальнейшего углублённого изучения взаимодействия структурных изменений сосудистой системы головного мозга, состояния общей и региональной гемодинамики, реологических свойств крови, метаболизма, гемостаза и, безусловно, функции эндотелия. Значимые изменения гемореологических детерминант и дисрегуляторные сдвиги в гемостазе на различных стадиях процесса гипертонической и атеросклеротической ангиопатии головного мозга дополняются развитием реакций (в том числе воспалительных), являющихся метаболическим ответом на повреждение.

Данная работа выполнялась как комплексное клиничко-биохимическое исследование функции эндотелия: проводилось не только определение уровня биохимических маркеров его дисфункции, таких, как гомоцистеин, ффВ, ристоцитин – индуцированная АТ, но также оценивалась выраженность нарушений метаболизма липидов (холестерина, ЛПВП, ЛПНП, триглицеридов, КА). Анализировались процессы системного воспаления (СРБ, АСЛО, РФ, ФГ, TNF- $\alpha$  и IL-10) и реологические характеристики эритроцитов, включающие 6 параметров, отражающих состояние деформируемости и разных этапов агрегации эритроцитов. Выбор этих направлений исследований обусловлен тем, что анализируемые нарушения в наибольшей степени связаны с процессами атерогенеза, регуляции кровотока и микроциркуляцией.

С целью получения данных о влиянии преимущественно нетяжелых форм АГ (АГ-I и II степени) на развитие ЦВП приняты следующие критерии включения/исключения пациентов: в исследование не включались лица с высокой АГ (третьей стадии), перенесшие в прошлом инсульт, инфаркт миокарда, страдающие ДЭ III ст. Исключались также лица с нарушением ритма сердца, последствиями черепно-мозговой травмы, с тяжелыми соматическими и нейропсихическими нарушениями, а также со стенозами МАГ более 30%. Это позволило снизить до минимума развитие нарушений мозгового кровообращения по механизму кардиоцеребральной и артерио-артериальной эмболии, а также сосудистой мозговой недостаточности.

Унифицированная оценка с помощью бальной рейтинговой шкалы жалоб и неврологического статуса пациентов с НПНКМ и ДЭ I не выявила различий между ними.

Анализ особенностей АГ, таких как степень по уровню АД, данные СМАД, наличие ГЛЖ и ГК в анамнезе, показал что исследуемые группы пациентов не различались по уровню дневного среднего, максимального и минимального САД и ДАД, а также пульсового давления. В тоже время, такие неблагоприятные характеристики СМАД, как недостаточное снижение АД в ночное время (менее, чем на 10%) - «дипперы» выявлялись у 33.3% пациентов с НПНКМ и 40% с ДЭ I ( $p=0.022$ ), овер-дипперы (чрезмерное снижение ночного АД более, чем на 20%) составили среди пациентов с НПНКМ 8.3% и среди ДЭ I – 6.0%. Такой неблагоприятный вариант динамики ночного АД как найт-пикеры, выявлялся у 6.3% пациентов с НПНКМ и у 14% с ДЭ I. По данным Эхо-КГ выраженная ГЛЖ выявлена у 29% пациентов с НПНКМ и у 36% с ДЭ I ( $p=0.029$  %)

Среди пациентов с НПНКМ гипертонические кризы в анамнезе отмечались у 14 % пациентов и среди лиц с ДЭ - I 22 % ( $p=0.027$ ; и  $p=0.030$  соответственно).

Таким образом, сопоставительный анализ особенностей АГ у пациентов с НПНКМ и ДЭ-I показал в целом более неблагоприятный профиль основных характеристик АГ у пациентов с ДЭ-I по сравнению с пациентами с НПНКМ.

Характеристика данных ДС МАГ показала большую выраженность атеросклеротических изменений МАГ у пациентов с ДЭ I по сравнению с НПНКМ

– соответственно у 62% и 43.7%, в том числе атеросклеротические бляшки МАГ выявлены у 22.9% лиц с НПНКМ и у 38% с ДЭ I ( $p=0.036$ ).

Данные МРТ-исследования показали, что очаги сосудистого генеза выявляются у пациентов АГ с НПНКМ и ДЭ I, но являлись клинически бессимптомными.

Основные биохимические показатели, позволяющие выявлять и оценивать такие нарушения, как дисфункция эндотелия, атерогенный сдвиг липидов, уровень процессов воспаления, а также гемореологические характеристики эритроцитов, были достоверно выше у пациентов с начальными проявлениями ЦВП по сравнению с группой контроля, но существенно не различались у пациентов с НПНКМ и ДЭ-I.

Артериальная гипертензия, как известно, приводит к изменениям сосудистого эндотелия и трансформирует его функции. Развивается дисбаланс между вазоконстрикторными и вазодилатационными влияниями на сосудистую стенку с преобладанием первых. Увеличивается общее сосудистое сопротивление, повышается АД. В этих процессах особое значение имеет хроническая нейрогуморальная стимуляция, связанная с повышением активации ренин–ангиотензин–альдостероновой системы и, в частности, ангиотензином II.

Одним из методов оценки эндотелиальной дисфункции является исследование содержания в крови факторов, повреждающих эндотелий, уровень которых коррелирует с выраженностью дисфункции. К таким факторам (медиаторам повреждения эндотелия) относятся: высокий уровень ффВ, гиперхолестеринемия, гипергомоцистеинемия, повышение уровня воспалительных цитокинов (IL-1 b , TNF- $\alpha$ , IL-8 и др.) и т.д. (Kim JS 1996) В исследуемой группе больных дисфункция эндотелия выражалась увеличением количества ффВ, при неизменной его активности. Такие изменения у больных АГ, осложненной ХЦВП, некоторые авторы объясняют несостоятельностью церебрального микроциркуляторного русла, вследствие начинающейся его редукции (Солодянкина М.Е. 2008).

Уровень кровотока в органах и тканях определяется не только состоянием сосудистого русла и проходимость сосудов, но и текучестью крови, которая в свою очередь зависит от ее вязкости, гидродинамического сопротивления и

реологических свойств эритроцитов. Эндотелий артериальных сосудов чутко реагирует на изменение вязкости, а также скорость кровотока и, в зависимости от этого, регулирует местный сосудистый тонус. Изменение реологических характеристик крови происходит как при АГ, так и при атеросклерозе, и влечет за собой нарушение микроциркуляции и развитие сосудистых осложнений. Гипертония отрицательно влияет на реологию крови. Важным механизмом гемореологических нарушений при АГ считается повышение агрегации эритроцитов (Морозов Ю.А с соавт. 2010) и другие изменения их реологических характеристик. Причины нарушения реологических характеристик эритроцитов могут заключаться в изменении белкового, электролитного и, безусловно, липидного состава плазмы, поскольку увеличение содержания холестерина в мембранах эритроцитов увеличивает их склонность к агрегации и уменьшает пластичность (деформируемость).

Рядом исследователей была показана зависимость липидного состава мембран эритроцитов человека от типа нарушения липидного обмена: значительное увеличение содержания холестерина в мембранах эритроцитов при гиперхолестеринемии и несколько менее значительное при триглицеридемии.

Огромное количество эритроцитов в организме, большая адсорбционная поверхность, интенсивный обмен холестерином между ними и плазмой крови создают мощный и быстрообменивающийся эритроцитарно-плазменный пул холестерина. (Морозов Ю.А с соавт. 2010) Гиперхолестеринемия и триглицеридемия могут приводить к нарушениям организации мембран эритроцитов и регуляции обмена холестерина между клеткой и кровотоком.

В исследуемой группе больных нарушения реологических характеристик эритроцитов проявляются в укорочении времени образования «монетных столбиков» и трехмерных агрегатов, наряду с увеличением индекса агрегации и скорости полной дезагрегации. Т.о. у больных АГ с ХЦВП факторы, продуцируемые измененным эндотелием - TNF- $\alpha$ , фибриноген, повышенный ффВ и т.д. могут в разной степени модифицировать мембраны эритроцитов, нарушая их состав и, соответственно, их реологические характеристики. Резистентность клеток снижается, приводя к избыточному гемолизу даже в условиях минимального стресса. Гемолизированные эритроциты обладают прокоагулянтными свойствами,

способствуя развитию вторичной гиперкоагуляции, благодаря рефлекторному выбросу в кровь тканевого тромбопластина. Появление в циркулирующей крови лизированных эритроцитов сопровождается выделением эндогенных аминов и активацией кининовой системы что, в свою очередь, приводит к повышению биохимической активности процесса гемостаза. (Кушнир И.Э. 1992)

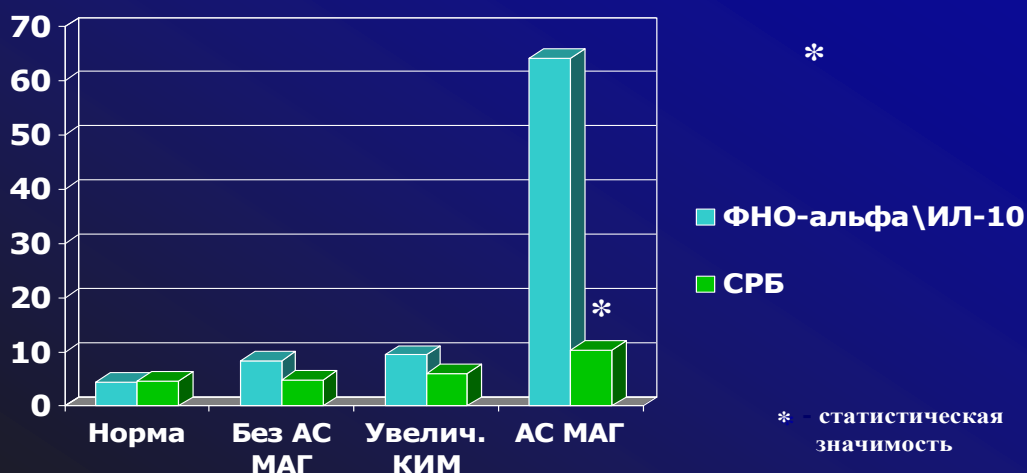
Изменения изучаемых показателей может быть как следствием «повреждающих» факторов, связанных с АГ, так и факторами асимптомно протекающего АС.

Развивающиеся при АГ и АС изменения в микроциркуляторном русле тесно связаны с гемореологическими нарушениями. Изменения микрососудов начинаются с рефлекторного спазма, сопровождающегося уменьшением просвета артериол и прекапилляров, последующей быстрой сменой противоположным эффектом расширения всей сосудистой сети зоны воспаления, прежде всего посткапилляров и венул. Развивающееся при этом повышение сосудистой проницаемости на уровне микроциркуляторного русла является одним из признаков воспаления (воспалительного выпота и воспалительного клеточного инфильтрата) (Kim JS 1996)

Учитывая патогенетическую значимость, рассмотренных выше биохимических маркеров, как в процессах атерогенеза магистральных артерий, так и в механизмах ремоделирования сосудов любого диаметра у пациентов с артериальной гипертонией, несомненный интерес представляют результаты корреляционного анализа, отражающего взаимосвязи как между отдельными гемореологическими характеристиками эритроцитов, так и с биохимическими параметрами.

Для объективной оценки активности воспалительной реакции рассчитывали соотношение про- и противовоспалительных цитокинов TNF- $\alpha$  / IL-10.

## МАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ АГ С ХЦВП НА РАЗНЫХ СТАДИЯХ АТЕРОГЕНЕЗА МАГ



**Рисунок 4.1. Показатели активности воспалительного процесса у больных АГ с начальными проявлениями ХЦВП при разной степени выраженности атерогенеза МАГ.**

Показано, что активность воспалительного ответа у больных с начальными проявлениями ХЦВП при АГ выражается:

У пациентов без изменения МАГ в увеличении соотношения  $TNF-\alpha / IL-10$  (в 2 раза по сравнению с нормой), повышении уровня фибриногена и АСЛО, при неизменном уровне СРБ,

У пациентов с изменением КИМ: в увеличении соотношения  $TNF-\alpha / IL-10$  (в 2/5 раза по сравнению с контролем) за счет более низкой, чем в группе пациентов без изменения МАГ продукции  $IL-10$ , повышении уровня фибриногена, и СРБ.

В группе больных со стенозом МАГ (менее 30%) в значительном увеличении соотношения  $TNF-\alpha / IL-10$  (в 14 раз по сравнению с нормой), повышении уровня фибриногена и в повышенном уровне СРБ.

Рядом исследований было показано активное участие СРБ и  $TNF-\alpha$  в развитии атеросклероза. Известно, что одним из индукторов СРБ является  $TNF-\alpha$ . Соответственно, повышение уровня  $TNF-\alpha$  должно стимулировать повышение

СРБ. Прямая корреляционная зависимость между уровнем TNF- $\alpha$  и СРБ была получена в группе больных с ХЦВП с измененным коэффициентом интима/медиа ( $p=0.013$ ) и в группе больных с атеросклерозом ( $p=0.0112$ ).

По-видимому, одним из патогенетических звеньев развития активности воспалительного процесса у больных с ХЦВП на фоне АГ является следующий:

У больных АГ с ХЦВП без изменений МАГ гиперпродукция IL-10 на фоне повышения TNF- $\alpha$ , является компенсаторно-защитным механизмом и препятствует индуцированию синтеза СРБ. Тогда как, в группе больных с ХЦВП при АГ с начальной стадией развития атеросклеротического процесса уровень IL-10 снижен при гиперпродукции TNF- $\alpha$ , что стимулирует образование СРБ. При дальнейшем развитии атеросклероза компенсаторно-защитный механизм IL-10 истощается и гиперпродукция TNF- $\alpha$  нарастает, что вызывает дальнейшее повышение уровня СРБ.

Проведенный корреляционный анализ, отражающий взаимосвязи как между отдельными гемореологическими характеристиками эритроцитов, так и биохимическими факторами в группе больных АГ с начальными проявлениями ХЦВП, выявил четкую отрицательную корреляцию показателя D<sub>max</sub> с уровнем ХС ( $r = -0,52$ ,  $p=0,0014$ ), демонстрируя, что рост холестерина в клетках, в том числе и эритроцитарных, ухудшает их деформационные свойства, и может стать одной из причин снижения оксигенации тканей. Выявленное наличие тесной отрицательной корреляционной связи между скоростью образования трехмерных агрегатов Ts - и концентрацией триглицеридов ( $r = -0,49$ ,  $p=0,0011$ ) демонстрирует, что наличие триглицеридемии способствует ускорению образования трехмерных агрегатов.

Таким образом, у пациентов с АГ и ранними клиническими признаками ХЦВП при повышении в плазме ХС, имеет место ухудшение деформационных свойств эритроцитов, с одной стороны, и, с другой, как следствие развития триглицеридемии, развивается ускоренное образование трехмерных агрегатов.

Большой интерес и практическое значение представляют установленные четкие корреляционные зависимости между отдельными показателями липидного обмена. Положительные связи - в парах: ХС/ЛПВП ( $r = 0.75$ ,  $p=0.0034$ ), ХС/ЛПНП ( $r = 0.65$ ,  $p=0,00068$ ), которые четко отражают проатерогенную направленность



количественных сдвигов липидных показателей. При этом сохраняется отрицательная корреляция между ЛПВП/КА ( $r = - 0.57$ ,  $p=0.00082$ ), что отражает сохранность липидного антиатерогенного потенциала в условиях количественного превалирования ЛПВП. Особое внимание обращает факт обнаружения достоверной прямой зависимости роста фактора Виллебранда от количественного уровня в крови триглицеридов (ТГ/ФФВ -  $r = 0.45$ ,  $p<0.00052$ ).

Таким образом, у больных АГ с ХЦВП повышенный уровень TNF- $\alpha$ , ффВ и триглицеридов могут стать причиной интенсификации формирования дисфункции эндотелия и способствовать активации тромбоцитарно-сосудистого гемостаза, что, при определенных условиях может увеличивать прокоагулянтный потенциал крови не только на уровне микроциркуляции, но и на всех уровнях кровоснабжения.

Большое значение имеет сохранность деформируемости эритроцитов и амплитуды агрегации, повышение уровня противовоспалительного цитокина IL-10, при неизменном уровне СРБ, а также умеренное изменение в липидном спектре, которое хоть и направлено в сторону атерогенеза, но не имеет фатального характера. Все это свидетельствует о реализации компенсаторных механизмов в данной группе больных.

Т.о. у пациентов АГ с НПНКМ и ДЭ-І были отмечены следующие компенсаторно-приспособительные изменения:

- Функция эндотелия: на фоне повышения уровня ффВ ристоцитин-индуцированная агрегация тромбоцитов, отражающая его кофакторную активность, достоверно снижена, при этом уровень гомоцистеина остается нормальным.
- Воспалительный процесс: при заметном повышении уровня TNF- $\alpha$ , наблюдается повышение IL-10, уровень СРБ не изменен.
- Липидный обмен: при повышении уровня триглицеридов и КА сохраняется нормальный уровень антиатерогенных ЛПВП.
- Гемореологические характеристики эритроцитов: при ускоренном образовании эритроцитарных агрегатов и увеличении их прочности сохраняется нормальная амплитуда агрегации и деформируемость эритроцитов.

Исследования показали, что АГ следует рассматривать не только как болезнь хронически повышенного АД, но и как сложный комплекс взаимосвязанных гемодинамических, метаболических и нейрогуморальных нарушений. Поэтому оценка эффекта антигипертензивной терапии должна сводиться не только к достижению целевого уровня АД, но и влиянию на ряд метаболических и гемодинамических параметров, а также на когнитивные функции и должно привести к улучшению качества жизни.

Всем пациентам, включенным в исследование, проводили АГТ современными препаратами с индивидуальным подбором доз и комбинаций для достижения целевого уровня АД. Применяли хорошо зарекомендовавшие себя лекарственные средства: антагонист кальция - амлодипин, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) - лизиноприл, блокатор рецепторов ангиотензина – эпросартан.

После 9-месячного проведения АГТ у больных в целом было достигнуто достоверное снижение АД, как по данным клинических измерений, так и по результатам СМАД.

**Таблица 4.1. Динамика основных параметров клинического АД после проведения 9-месячной АГТ**

Показатель	Первичное обследование	Заключительное обследование	P
Среднее САД	151,5±15,0	135,5±11,1	0,0001
Среднее ДАД	96,1±8,2	86,6±6,4	0,0001
Среднее гемодинамическое АД	114,6±9,6	102,9±7,1	0,0001
Пульсовое АД	55,4±11,2	48,9±8,8	0,0001

Исследование влияния антигипертензивной терапии показало, что улучшение функции эндотелия, за счет снижения ффВ, происходит на фоне терапии амлодипином, а наибольшее положительное влияние на реологию эритроцитов оказывает терапия эпросартаном, в результате которой удлиняется время образования как монетных столбиков, так и трехмерных эритроцитарных агрегатов, адекватно снижается индекс агрегации и прочность эритроцитарных агрегатов ( $\gamma$ dis), что приводит к улучшению микроциркуляции в целом.

Исследование влияния антигипертензивной терапии на продукцию маркеров воспаления показало достоверное снижение уровня TNF- $\alpha$ , во всех группах больных, при этом у пациентов, получавших терапию эпросартаном, уровень TNF- $\alpha$ , снижается наиболее эффективно. На увеличение противовоспалительного цитокина IL-10 положительное влияние оказывают амлодипин и эпросартан.

На такие маркеры воспаления, как СРБ, ревматоидный фактор и фибриноген, а также на липидный спектр влияния вышеуказанной терапии выявлено не было.

При изучении связи между изменением АД на фоне антигипертензивной терапии и системным воспалением у пациентов АГ с ХЦВП выявлена положительная корреляция между степенью снижения АД и уменьшением уровня TNF- $\alpha$  ( $p=0.033$ ); в группах больных, принимавших амлодипин и эпросартан ( $p=0.0042$  и  $p=0.0038$  соответственно), в то время как в группе больных принимавших лизиноприл достоверных корреляций между снижением АД и уровнем TNF- $\alpha$  не выявлено.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные биохимические показатели, позволяющие выявлять и оценивать такие нарушения, как дисфункция эндотелия, атерогенный сдвиг липидов, интенсивность процессов воспаления, а также изменения реологии эритроцитов, были достоверно выше у пациентов АГ с начальными проявлениями ЦВП по сравнению с группой контроля, но существенно не различались у пациентов с НПНКМ и ДЭ-І. Оценка указанных показателей чрезвычайно важна, так как тестируемые с их помощью процессы имеют непосредственное отношение к патогенезу острых и хронических форм ЦВП (атерогенез, ауорегуляция мозгового

кровотока, микроциркуляция и др.). Важным является тот факт, что выявленные изменения изучаемых показателей у многих пациентов АГ с начальными проявлениями ЦВП имеют компенсированный характер, что позволяет рассчитывать на положительный эффект целенаправленного профилактического и лечебного вмешательства.

## Выводы

1. При комплексном клинико-инструментальном обследовании пациентов с АГ и начальными проявлениями цереброваскулярной патологии у большинства из них выявлены нарушения, ассоциирующиеся с неблагоприятным течением артериальной гипертонии. Такие как: изменения циркадных ритмов артериального давления (54%), асимптомные атеросклеротические бляшки магистральных артерий головы (30,6%), гипертрофия левого желудочка (75, 5%).
2. Показано, что атеросклеротические повреждения магистральных артерий головы ассоциируются с такими связанными с дисфункцией эндотелия биохимическими изменениями, как увеличение содержания фактора фон Виллебранда, повышение уровня провоспалительного цитокина TNF- $\alpha$  при одновременном снижении уровня противовоспалительного цитокина IL-10, повышение уровня С-реактивного белка, триглицеридов, коэффициента атерогенности и усиление агрегации эритроцитов.
3. Сопоставительный анализ основных характеристик артериальной гипертонии показал, что у больных дисциркуляторной энцефалопатии I по сравнению с пациентами с начальными проявлениями недостаточности кровоснабжения мозга достоверно чаще отмечалась более выраженная степень артериальной гипертонии, а также такие проявления субклинической цереброваскулярной патологии, как атеростеноз магистральных артерий головы, асимптомные мелкоочаговые повреждения вещества мозга и гипертрофия левого желудочка.
4. Основные биохимические показатели, отражающие дисфункцию эндотелия: усиление интенсивности неспецифического воспалительного процесса, атерогенный сдвиг липидов, ухудшение реологических свойств эритроцитов, были изменены в равной степени у пациентов с начальными проявлениями недостаточности кровоснабжения мозга и дисциркуляторной энцефалопатией-I при артериальной гипертонией.
5. Проведение адекватной контролируемой антигипертензивной терапии в течение 9 месяцев привело к улучшению реологических характеристик эритроцитов и снижению выраженности неспецифического воспалительного

процесса, свидетельствующих об улучшении функции эндотелия - уменьшении дисбаланса биологически активных регуляторных веществ.

6. Начальные проявления цереброваскулярной патологии, ассоциирующиеся с дисфункцией эндотелия, приводящей к нарушению адекватных гематовазальных взаимодействий, нередко сопровождаются асимптомными атеросклеротическими повреждениями магистральных артерий головы и вещества мозга. Это указывает на необходимость персонифицированного подхода к профилактике развития и прогрессирования цереброваскулярных заболеваний при артериальной гипертонии.

### **Практические рекомендации.**

1. Выявление начальных проявлений недостаточности кровоснабжения головного мозга у пациентов с артериальной гипертонией (по критериям ФГБУ «НЦН» РАМН) позволяет предполагать развитие у них дисциркуляторной энцефалопатии при отсутствии или минимальной выраженности неврологической симптоматики. Таким образом, пациентам этой категории требуется тщательный контроль за артериальной гипертонией.
2. Выявленная в данном исследовании атерогенная направленность метаболических процессов у пациентов с начальными проявлениями хронической цереброваскулярной патологии при артериальной гипертонии требует регулярного контроля липидного профиля крови.
3. Полученные данные о продолжительном влиянии адекватной антигипертензивной терапии (постоянный прием препаратов, достижение целевого уровня артериального давления, проведение при необходимости комбинированной терапии) на баланс цитокинов и реологию эритроцитов являются дополнительными аргументами (для врача и пациента) для проведения лечения артериальной гипертонии.

## **Список литературы.**

- 1.** Амоаший М.С. Дислипидемия и нарушения реологических свойств крови у лиц с начальными проявлениями недостаточности кровоснабжения мозга (по данным одномоментного эпидемиологического исследования) Автореферат на соискание ученой степени доктора медицинских наук. М., 1986
- 2.** Ахвледиани М.А. Характеристика начальных проявлений недостаточности кровоснабжения мозга по данным реологических и некоторых гуморальных свойств крови. Автореферат на соискание ученой степени доктора медицинских наук. М., 1987
- 3.** Балаболкин М.И. Роль ИР в патогенезе сахарного диабета 2-го типа. Тер. Архив. 2003, №1, с. 72-77;
- 4.** Борисов Д.В. Реологические свойства и транспортная функция крови при разных состояниях организма. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук. Ярославль 2006 г
- 5.** Варакин Ю.Я., Горностаева Г.В., Кравченко М.А., Манвелов Л.С. Материалы XIV Международной конференции «Возрастные аспекты неврологии» Судак 18-20 апреля 2012, с. 2-5
- 6.** Верещагин Н.В. Ангioneврология: гетерогенность ишемических нарушений мозгового кровообращения. В кн.: АМН СССР 60-я сессия. Л., 1990, с. 69-71.
- 7.** Верещагин Н.В. Нейронауки и клиническая ангионеврология: проблема гетерогенности ишемических поражений мозга. //Вестн. РАМН. – 1993; 7: 40-42.
- 8.** Верещагин Н.В., Гулевская Т.С., Моргунов В.А. Системный подход как основа методологии изучения сосудистых заболеваний головного мозга Очерки ангионеврологии Под ред. члена-корр. РАМН Суслиной З.А. М.: Атмосфера, 2005.
- 9.** Верещагин Н.В., Калашникова Л.А., Гулевская Т.С., Миловидов Ю.К. Болезнь Бинсвангера и проблема сосудистой деменции: к столетию первого описания. Журн. неврол. и психиатр. им. С.С.Корсакова. 1995; 1: 98–103.
- 10.** Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001.
- 11.** Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр) РМОАГ, ВНОК, М. 2010

- 12.** Джибладзе Д.Н., Покровский А.В., Гулевская Т.С., Моргунов В.А., Ануфриев П.Л., Лагода О.В. Роль структурных компонентов атеросклеротических бляшек синуса внутренней сонной артерии в патогенезе ишемических нарушений мозгового кровообращения (по результатам исследования биоптатов, полученных при каротидной эндартерэктомии. //Тезисы докладов XI-ого Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов. //Бюллетень НЦССХ имени Бакулева РАМН. - 2005. - №5. - С.138
- 13.** Егорова Е.Н., Кузьмина М.И., Мазур В.В., Калинин М.Н.,Мазур Е.С. динамика факторов системного воспаления и аминотерминального мозгового натрийуретического пропептида при лечении хронической сердечной недостаточности Тер. Архив Том: 83Номер: 1 Год: 2011 Страницы: 56-59
- 14.** Дмитриев В.А., Ощепкова Е.В., Титов В.Н., Балахонова Т.В., Трипотень М.И. Рогоза А.Н., Ширяева Ю.К. Неспецифическое воспаление и структурные изменения артерий у мужчин с гипертонической болезнью среднего и высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений Терапевтический архив Том: 84 Номер: 9 Год: 2012 Страницы: 53-57
- 15.** Долгушина Н.Н., Волкова Э.Г. Влияние гипертрофии миокарда на показатели суточного профиля АД у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с артериальной гипертензией. Вестник аритмологии 15.12.2003 стр.36
- 16.** Дорофеев А.Э., Нечипуренко Т.Б, Мягкова Т.В. Клиническая эффективность антигипертензивной терапии у пациентов с патологией печени. Медико-социальные проблемы семьи 2011, Т16, №2, С 107-111
- 17.** Дюкова А.С. Реологические свойства крови и изменения объема сосудистого русла скелетных мышц при разных состояниях организма. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук. Ярославль 2003 г.
- 18.** Задионченко В.С., Т.В. Адашева, А.П. Сандомирская МГМСУ им. Н.А. Семашко Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия: терапевтические возможности, статья на Medlinks.ru //Рус. мед. журн. - 2002. - Т.10. №1. - С.11-15
- 19.** Замышляева М.В. Патогенетические механизмы и сигнальные пути изменения агрегации эритроцитов и адгезии лейкоцитов при нарушениях сосудистого тонуса и воспалении. Кан. Диссертация Москва 2007 г.



- 20.** Зинчук В.В., Борисюк М.В. Роль кислородосвязывающих свойств крови в поддержании прооксидантно-антиоксидантного равновесия организма. Успехи физиологических наук. 199, Е 30, №3, с. 38-48;
- 21.** ИONOBA B.Г. Патогенетические аспекты гемореологических нарушений при ишемических сосудистых заболеваниях мозга. Дис... докт. мед. наук. – М., 1994. - 340 с.
- 22.** Катюхин Л.Н. Реологические свойства эритроцитов. Современные методы исследования. Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 1995, Т 81, №6, с. 122-129;
- 23.** Кистенев Б.А., Максимова М.Ю., Брюхов В.В. Варианты нарушений мозгового кровообращения при артериальной гипертензии. //Анналы неврологии. – 2007. – №3. – С. 49-55.
- 24.** Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Моисеев В.С. Артериальная гипертензия. Ключи к диагностике и лечению Москва ГЭОТАР-Медиа, 2009. с. 149-156
- 25.** Корочкин И.М., Чукаева И.И., Аронов Л.С., Прохорова Т.Ф., Речнова Н.П. Антиишемический и противовоспалительный эффекты ингибиторов АПФ и их роль в ремоделировании сердца у больных, перенесших инфаркт миокарда Кардиология, 2000, 11, 17–23.
- 26.** Котовская Ю.В. Метаболический синдром: прогностическое значение и современные подходы к комплексной терапии. Сердце. 2005, Т4, №5, с. 236 – 241;
- 27.** Кушаковский М.С. Гипертоническая болезнь (эссенциальная гипертензия): причины, механизмы, клиника, лечение. СПб.: СО ТИС, 1995.
- 28.** Кушнир И.Э., Метаболизм основных макроэргических соединений эритроцитов больных хроническими гепатитами и циррозами печени по данным <sup>31</sup>P-ЯМР-спектроскопии. Автореферат к диссертации на соискание уч. степени канд. мед. наук. Харьков 1992
- 29.** Левин Г.Я., Соснина Л.Н. Исследование реологических свойств эритроцитов, модифицированных для направленного транспорта лекарственных веществ  
Фундаментальные исследования № 2 за 2013 год (часть 1)
- 30.** Ломакина С.В. Маркеры тромбофилии при цереброваскулярных нарушениях  
Автореферат на соискание ученой степени кандидата биологических наук Санкт-Петербург, 2009

- 31.** Максимова М.Ю. Малые глубинные (лакунарные) инфаркты головного мозга при артериальной гипертензии и атеросклерозе. Автореферат дис. докт. мед. наук. М. 2002.
- 32.** Мамедов М.Н. Опыт комбинированной антигипертензивной терапии у больных с метаболическим синдромом. Российский кардиологический журнал № 4 (60) / 2006
- 33.** Мамедов М.Н., Перова Н.В., Косматова О.В и др. Перспективы коррекции проявлений метаболического синдрома влияние сочетанной гипотензивной и гиполипидемической терапии на уровень суммарного коронарного риска и тканевую инсулинорезистентность. Кардиология. 2003, Т 43, №3, с. 13-19;
- 34.** Метаболический синдром. Под редакцией Г.Е. Ройтберг. Москва, «МЕДпресс-информ», 2007;
- 35.** Морозов Ю.А., Чарная М.А., Дементьева И.И., Агрегация эритроцитов: роль в патологии и пути профилактики М., 2010.
- 36.** Ндоуми Т.М. Эндотелиальная дисфункция и реологические свойства крови при артериальной гипертензии у лиц молодого возраста. Кандидатская Диссертация. Иваново 2008 г.
- 37.** Очерки ангионеврологии под редакцией члена-корреспондента РАМН З.А. Суслиной. – М.: Изд-во «Атмосфера», 2005.
- 38.** Писарев В.В., Алейников А.В., Васин И.В., Модин А. С., Захряпин С. Н. Реологические свойства эритроцитов у больных с диафизарными переломами костей голени Современные проблемы науки и образования Научный электронный журнал № 2, 2013
- 39.** Постнов Ю.В. К истокам первичной гипертензии: подход с позиции биоэнергетики. Кардиология. 1998; 12: 41–8.
- 40.** Российское медицинское общество по артериальной гипертензии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (3-й пересмотр). Кардиоваск. тер. и проф. 2008; 6, Прил. 2.
- 41.** Скворцова В.И. Артериальная гипертензия и цереброваскулярные нарушения. с. 217–246 Руководство по артериальной гипертензии /Под ред. Е.И.Чазова и И.Е.Чазовой- М.: Медиа Медика, 2005.-с.784.

- 42.** Скворцова В.И. Инсульт. Участие апоптоза в формировании инфаркта мозга. Приложение к Журн. неврол и психиатр им. С.С.Корсакова. 2001; 2: 12–9.
- 43.** Скворцова В.И., Боцина А.Ю., Кольцова К.В. и др. Артериальная гипертензия и головной мозг. Невропатол и психиатр 2006; 10: 68—78.
- 44.** Скворцова В.И., Чазова И.Е., Стаховская Л.В. Вторичная профилактика инсульта. М.: ПАГРИ, 2002.
- 45.** Смирнова И.Н., Фёдорова Т.Н., Танашян М.М., Суслина З.А. Клиническая эффективность и антиоксидантная активность Мексидола при хронических цереброваскулярных заболеваниях Атмосфера. Нервные болезни: журнал для практических врачей. 2006. N 1 с. 33-36
- 46.** Снегирева Л.В., Иванов В.П. Реологические свойства эритроцитов в их онтогенезе. Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье» 2007 г. с. 35-44.
- 47.** Солодянкина М.Е. Теоретические и клинические аспекты программы профилактики и поэтапной медицинской реабилитации мужчин трудоспособного возраста с ранними формами хронической цереброваскулярной патологии на фоне артериальной гипертензии. Автореферат на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Екатеринбург 2008.
- 48.** Струков А.И., В. В.Серов Патологическая анатомия, Москва, Медицина, 1995
- 49.** Суслина З.А. Сосудистые заболевания головного мозга в России: достижения и перспективные вопросы. В Кн.: I Национальный конгресс. Кардионеврология. М., 2008.- С. 7-10
- 50.** Суслина З.А., Варакин Ю.Я. «Очерки ангионеврологии» 2005 г. с 298-326
- 51.** Суслина З.А., Варакин Ю.Я. Артериальная гипертензия и профилактика цереброваскулярных заболеваний. Позиция невролога. Атмосфера. Нервные болезни 2004; 4: 2—9.
- 52.** Суслина З.А., Гераскина Л.А., Фонякин А.В. Артериальная гипертензия, сосудистая патология мозга и антигипертензивное лечение. М 2006.
- 53.** Суслина З.А., Танашян М.М., Ионова В.Г. Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка, антитромботическая терапия. – М.: Медицинская книга, 2005. с. 248

- 54.** Сыртланова Э.Р., Гильмутдинова Л.Т. Опыт применения моксонидина у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с метаболическим синдромом. Кардиология. 2003, Т 43, №3, с. 33-35;
- 55.** Темирханова Д.М. Влияние антигипертензивной терапии бета-блокаторами третьего поколения на функцию эндотелия и протромботический статус. Эффекты курения. Российский кардиологический журнал, 2011.-N 2.-С.86-93.
- 56.** Хаджиева М.Х., Скворцова В.И., Шерстнев В.В. и др. Изучение нейротрофических факторов и аутоантител к ним у больных с хронической ишемией головного мозга. В кн.: Современные подходы к диагностике и лечению нервных и психических заболеваний. СПб, 2000.
- 57.** Хвеледиани Д. Я. Ультраструктурные изменения артериол при гипертензии у человека. Кардиология 1977; 17 (2): 100–5.
- 58.** Чазова И.Е. Инсульт. (Приложение). Невропатол и психиатр 2001; 3: 3—7.
- 59.** Чазова И.Е. Инсульт. Лечение артериальной гипертензии как профилактика ишемического инсульта. Приложение к Журн. неврол. и психиатр. им. С.С.Корсакова. 2001; 3: 3–7.
- 60.** Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа и артериальная гипертензия. Сердце: журнал для практикующих врачей. 2003, Т2, №3, 102-144;
- 61.** Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Роль суточного мониторирования артериального давления в оценке эффективности антигипертензивной терапии М, Гинекология Том 3/N 5/2001
- 62.** Шальнова С.А. Эпидемиология артериальной гипертензии. В Кн.: Руководство по артериальной гипертензии / Под ред. Е.И.Чазова, И.Е.Чазовой М., 2005.- С. 79-94.
- 63.** Шальнова С.А. 2005 г. Руководство по артериальной гипертензии с 79-94.
- 64.** Шевченко О.П., Праскурничий Е.А., Шевченко А.О. Артериальная гипертензия и ожирение. Москва Реофарм. 2006;
- 65.** Шилов А.М., Мельник М.В. Артериальная гипертензия и реологические свойства крови. Москва. «БАРС». 2005;
- 66.** Штарк М.Б. Мозгоспецифические белки (антигены) и функция нейрона. М.: Медицина, 1989.

- 67.** Banati RB, Gehrman J, Kreutzberg GW. Early glial reactions in ischemic lesions, In: Cellular and Molecular Mechanisms of Ischemic Brain Damage, B.K. Siesjo and T. Wieloch, *Advances in Neurology* 1996; 71: 329–37.
- 68.** Banerjee R., Nageshwari K., Puniyani R.R. The diagnostic relevance of red cell rigidity. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 1988. Vol.19, №1, 21-24;
- 69.** Bennett MR, Boyle JJ. Apoptosis of vascular smooth muscle cells in atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1998; 138 (1): 3–9.
- 70.** Blinzinger K, Kreutzberg G. Displacement of synaptic terminals from regenerating motoneurons by microglial cells. *Z Zellforsch Mikrosk Anat* 1968; 85: 145–57.
- 71.** Cai H, Griendling KK, Harrison DG. The vascular NAD(P)H oxidases as therapeutic targets in cardiovascular diseases. *Trends Pharmacol Sci* 2003; 24: 471–8.
- 72.** Chavakis T, Kanse SM, Yutzy B et al. Vitronectin concentrates proteolytic activity on the cell surface and extracellular matrix by trapping soluble urokinase receptor-urokinase complexes. *Blood* 1998; 91 (7): 2305–12.
- 73.** Chillon JM, Baumbach GL. Autoregulation: arterial and intracranial pressure. In: Edvinsson L, Krause DN, eds. *Cerebral Blood Flow and Metabolism*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002; 395–412.
- 74.** Chillon JM, Baumbach GL. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a beta-blocker on cerebral arteriolar dilatation in hypertensive rats. *Hypertension* 2001; 37: 1388–93.
- 75.** Chowdhary S, Townend JN. Nitric oxide and hypertension: not just an endothelium derived relaxing factor. *J Hum Hypertens* 2001; 15 (4): 219–27.
- 76.** Cupini LM, Pasqualetti P, Diomedi M et al. Carotid artery intima-media thickness and lacunar versus nonlacunar infarcts. *Stroke* 2002; 33: 689.
- 77.** D. K. Kaul, A. Koshkaryev, G. Artmann, G. Barshtein and S. Yedgar. *Am J Heart and Circulatory Physiology* 295:1788-1793, 2008.
- 78.** De Vries HE, Moor AC, Blom-Roosemalen MC et al. Lymphocyte adhesion to brain capillary endothelial cells in vitro. *J Neuroimmunol* 1994; 52 (1): 1–8
- 79.** Dempsey RJ, Diana AL, Moore RW. Thickness of carotid artery atherosclerotic plaque and ischemic risk. *Neurosurgery*. 1990; 27 (3): 343–8.

- 80.** Dupire J, Socol M, Viallat A. Full dynamics of a red blood cell in shear flow. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012 Dec 18;109(51):20808-13. doi: 10.1073/pnas.1210236109. Epub 2012 Dec 3.
- 81.** Elblbesy MA, Hereba AR, Shawki MM. Int J Effects of aspirin on rheological properties of erythrocytes in vitro. *Biomed Sci*. 2012 Sep;8(3):188-93.
- 82.** Emans ME, Gaillard CA, Pfister R, Tanck MW, Boekholdt SM, Wareham NJ, Khaw KT. Red cell distribution width is associated with physical inactivity and heart failure, independent of established risk factors, inflammation or iron metabolism; the EPIC-Norfolk study. *Int J Cardiol*. 2013 May 24. pii: S0167-5273(13)00911-X. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.05.002.
- 83.** Ferrario CM. Use of angiotensin II receptor blockers in animal models of atherosclerosis. *Am J Hypertens* 2002; 15: 9–13.
- 84.** FIELD Study Investigators. *Lancet* 2005, e-publication November 14;
- 85.** Gadeau AP, Campan M, Millet D et al. Osteopontin overexpression is associated with arterial smooth muscle cell proliferation in vitro. *Arterioscler Thromb* 1993; 13: 120–5.
- 86.** Gardiner SM., Compton AM., Bennet T., Palmer RMJ., Moncada S. Control of regional blood flow by endothelium-derived nitric oxide. *Hypertension* 1990; 15: 486-492
- 87.** George C., Thao Chan M., Weill D. and all. De la deformabilite erythrocytaire a l'oxygenation tissulaire. *Med. Actuelle*. 1983, Vol. 10, №3, 100-103;
- 88.** Goldstein LB, Adams R, Becker K et al. Primary prevention of ischemic stroke: A statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Stroke* 2001; 32: 280.
- 89.** Gorelick PB. New horizons for stroke prevention: PROGRESS and HOPE. *Lancet Neurol* 2002; 1: 149–56.
- 90.** Grandner MA, Sands-Lincoln MR, Pak VM, Garland SN. Sleep duration, cardiovascular disease, and proinflammatory biomarkers. *Nat Sci Sleep*. 2013 Jul 22;5:93-107. doi: 10.2147/NSS.S31063. Print 2013.
- 91.** Guidelines Committee. 2007 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2007; 21: 1011–1053.
- 92.** Gusev EI, Skvortsova VI. *Brain Ischemia*. New York - London - Berlin, Kluwer Academic Publishers, 2003.

- 93.** Iadecola C, Zhang P, Casey R et al. Inducible nitric oxide synthase gene expression in vascular cells after transient focal cerebral ischemia. *Stroke* 1996; 27: 1373–80.
- 94.** Intengan HD, Schiffrin EL. Structure and mechanical properties of resistance arteries in hypertension: role of adhesion molecules and extracellular matrix determinants. *Hypertension* 2000; 36: 312–8.
- 95.** Jung JM, Fridman A, Cho DJ, Cho YI. Reduction of low-density lipoprotein cholesterol, plasma viscosity, and whole blood viscosity by the application of pulsed corona discharges and filtration. *Rev Sci Instrum.* 2013 Mar;84(3):034301. doi: 10.1063/1.4797478.
- 96.** Kataoka C, Egashira K, Inoue S et al. Important role of Rho-kinase in the pathogenesis of cardiovascular inflammation and remodeling induced by long-term blockade of nitric oxide synthesis in rats. *Hypertension* 2002; 39: 245–50.
- 97.** Kazama K, Anrather J, Wang G et al. Angiotensin II alters neurovascular coupling via production of reactive oxygen species. *Cereb Blood Flow Metab* 2003; 23 (1): 83–8.
- 98.** Kim JS. Cytokines and adhesion molecules in stroke and related diseases. *J Neural Sci* 1996; 137: 69–78.
- 99.** Klahr S, Morrissey J. Angiotensin II and gene expression in the kidney. *Am J Kidney Dis* 1998; 31 (1): 171–6.
- 100.** Kliche S, Waltenberger VEGF receptor signaling and endothelial function. *J Life* 2001; 52 (1–2): 61–6.
- 101.** Kojima K, Berger T, Lassmann H et al. Experimental autoimmune panencephalitis and uveoretinitis transferred to the Lewis rat by T lymphocytes specific for the S100 beta molecule, a calcium binding protein of astroglia. *J Exp Med* 1994; 180 (3): 817–29.
- 102.** Krasnova TN, Georginova OA, Rykova SI, Sokolova IA, Mukhin NA. Changes in rheological blood properties in patients with lupus nephritis and IgA-nephropathy *Ter Arkh.* 2012;84(6):41-4.
- 103.** Levy BI, Safar ME. Remodelling of the vascular system in response to hypertension and drug therapy. *Clin Exp Pharmacol Physiol Suppl* 1992; 19: 33–7.
- 104.** Linder L., Kiowski W., Buhler FR., Luscher TF. Indirect evidence for release of endothelium-derived relaxing factor in human forearm circulation in vivo: blunted response in essential hypertension. *Circulation.* 1990;81:1762-1767

- 105.** Loftus IM, Naylor AR, Bell PRF, Thompson MM. Matrix metalloproteinases and atherosclerotic plaque instability. *Br J Surg* 2002; 89 (6): 680–94.
- 106.** Lyons D., Webster J., Benjamin N. The effect of antihypertensive therapy on responsiveness to local intrarterial NGmonomethylLarginine in patients with essential hypertension. *J Hypertens.* 1994;12:10471053
- 107.** M. Karsheva, P. Dinkova, I. Pentchev, T. Ivanova. Blood rheology- a key for blood circulation in human body. *J. of University of Chemical Technology and Metallurgy*, 44, 1, 2009, c. 50-54.
- 108.** Mac Mahon S, Peto R, Cutler J et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 1. Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765–74.
- 109.** MacMahon S. Blood pressure and the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2000; 342: 50–2.
- 110.** Marleen Straat, Robin van Bruggen, Dirk de Korte, and Nicole P. Juffermans Red Blood Cell Clearance in Inflammation *Transfus Med Hemother.* 2012 October; 39(5): 353–361.
- 111.** Molkenin JD, Lu J-R, Anros CL et al. A calcineurin-dependent transcriptional pathway for cardiac hypertrophy. *Cell* 1988; 93: 215–28.
- 112.** Morgan JI, Curran T. Stimulus-transcription coupling in the nervous system: involvement of the inducible proto-oncogenes fos and jun. *Annu Rev Neurol* 1991; 14: 421–51.
- 113.** Nag S, Robertson DM, Dinsdale HB. Cerebral cortical changes in acute experimental hypertension: An ultrastructural study. *Lab Invest* 1977; 36 (2): 150–61.
- 114.** Nag S. Cerebral changes in chronic hypertension: combined permeability and immunohistochemical studies. *Acta Neuropathol (Berl)* 1984; 62 (3): 178–84.
- 115.** Nag S. Cerebral endothelial plasma membrane alterations in acute hypertension. *Acta Neuropathol (Berl)* 1986; 70 (1): 38–43.
- 116.** Nag S. Localisation of calcium-activated adenosine-triphosphatase (Ca<sup>2+</sup>-ATPase) in intracerebral arterioles in acute hypertension. *Acta Neuropathol (Berl)* 1988; 75 (6): 547–53.
- 117.** Nagai Y, Kitagawa K, Matsumoto M. Implication of earlier carotid atherosclerosis for stroke and its subtypes. *Prev Cardiol* 2003; 6 (2): 99–103.



- 118.** Nawroth PP, Stem DM. Modulation of endothelial cell hemostatic properties by tumor necrosis factor. *Exp Med J* 1986; 163: 740–5.
- 119.** Nogawa S, Zhang F, Ross ME, Iadecola C. Cyclo-oxygenase-2 gene expression in Neurons contributes to ischemic brain damage. *J Neurosci* 1997; 17: 2746–55.
- 120.** Nordan R, Potter M. Macrophage-derived factor required by plasmacytomas for survival and proliferation in vitro. *Science* 1986; 233 (4763): 566–9.
- 121.** Oguz K. Baskurt, M.D., P.h. D. and Herbert J. Meiselman, Sc. D. Blood rheology and hemodynamics. *Clinical Hemorheology and Microcirculation* 20. (1999)/181-188
- 122.** O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA et al. Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study. The CHS Collaborative Research Group. *Stroke* 1992 Dec; 23 (12): 1752–60.
- 123.** Panza JA. Endothelial dysfunction in essential hypertension. *Clin Cardiol* 1997 Nov;20(11 Suppl 2):II2633
- 124.** Panza JA., Casino PR., Kilcoyne CM., Quyyumi AA. Role of endothelium-derived nitric oxide in the abnormal endothelium-dependent vascular relaxation of patients with essential hypertension *Circulation*. 1993; 87: 1468-1474
- 125.** Panza JA., Quyyumi AA., Brush JE., Epstein SE. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med*. 1990;323:2227
- 126.** Petito CK, Olarte J-P, Roberts B et al. Selective glial vulnerability following transient global ischemia in rat brain. *J Neuropathol Exp Neurol* 1998; 57: 231–8.
- 127.** Ramírez M.M Alvarado C. Sánchez Roitz Tumor necrosis factor- $\alpha$ , insulin resistance, the lipoprotein metabolism and obesity in humans *Nutr. Hosp.* vol.27 no.6 Madrid Nov.-Dec. 2012
- 128.** Reckelhoff JF, Romero JC. Role of oxidative stress in angiotensin-induced hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003; 284: 893–912.
- 129.** Resnick H.E., Jones K., Ruotolo G. and all. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular disease in nondiabetic American Indians. 118. The Strong Heart Study. *Diabetes Care*. 2003. 26: 861-867:
- 130.** Rizzoni D., Porteri E., Castellano M., Bettoni G., Muiesan ML., Tiberio G., Giulini SM., Rossi GP., Bernini G., Agabiti-Rosei E. Endothelial dysfunction in hypertension is independent from the etiology and from vascular structure. *Hypertension*. 1998;31(pt 2):335-341.

- 131.** Rodgers A, Mac Mahon S, Gamble G et al. Blood pressure and risk of stroke in patients with cerebrovascular disease. The United Kingdom Transient Ischaemic Attack Collaborative Group. *BMJ* 1996; 313: 147.
- 132.** Saavedra JM, Nishimura Y. Angiotensin and cerebral blood flow. *Cell Mol Neurobiol* 1999; 19: 553–73.
- 133.** Sadoshima J., Izumo S. The cellular and molecular response of cardiac myocytes to mechanical stress. *Ann Rev Physiol* 1997; 59: 551–71.
- 134.** Schwanzel-Fukuda M, Abraham S, Crossin KL et al. Immunocytochemical demonstration of neural cell adhesion molecule (NCAM) along the migration route of luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) neurons in mice. *J Comp Neurol* 1992 Jul 1; 321 (1): 1–18.
- 135.** Simon A., Garipey J., Chironi G. et al. Intima-media thickness: a new tool for diagnosis and treatment on cardiovascular risk // *J. Hypertens.* - 2002. - 20. - 159-69
- 136.** Siren A-L, McCarron RM, Liu Y et al. Adhesion receptor expression and perivascular monocyte accumulation in carotid arteries and brains of hypertensive rats. In: *Microcirculatory stasis in the brain* (Tomita M, Mchedlishvili G, Rosenblum WL., Heiss W-D, Fukuuchi Y eds.). Amsterdam, Excerpta Medica 1993; 169–75.
- 137.** Skvortsova VI, Gusev EI, Sherstnev VV et al. Neuroimmune mechanisms in pathogenesis of ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2000; 10 (2): 67–8.
- 138.** Steng M, Greenberg ME. The regulation and function of c-fos and other immediate early genes in the nervous system. *Neuron* 1990; 4: 477–85.
- 139.** Stepanova V, Jerke U, Sagach V et al. Urokinase-dependent human vascular smooth muscle cell adhesion requires selective vitronectin phosphorylation by ectoprotein kinase CK2. *J Biol Chem* 2002; 277 (12): 10265–72.
- 140.** Taddei S., Virdis A., Mattei P., Salvetti A. Vasodilation to acetylcholine in primary and secondary forms of hypertension. *Hypertension.* 1993;21:929-933
- 141.** Thyberga J, Blomgren K, Royb J et al. Phenotypic modulation of smooth muscle cells after arterial injury Is associated with changes in the distribution of laminin and fibronectin. *J Histochem Cytochem* 1997; 45: 837–46.
- 142.** Tkachuk V, Stepanova V, Little PJ, Bobik A. Regulation and role of urokinase plasminogen activator in vascular remodelling. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1996; 23 (9): 759–65.

- 143.** Tomita M, Fukuuchi Y, Terakawa S. Differential behavior of glial and neuronal cells exposed to hypotonic solution. *Acta Neurochir* 1994; 1 (60): 31–3.
- 144.** Touyz RM, Schiffrin EL. Signal transduction mechanisms mediating the physiological and pathophysiological actions of angiotensin II in vascular smooth muscle cells. *Pharmacol Rev* 2000; 52: 639–72.
- 145.** Tsiamis AC, Morris PN, Marron MB, Brindle NP. Vascular endothelial growth factor modulates the Tie-2:Tie-1 receptor complex. *Microvasc Res* 2002; 63 (2): 149–58.
- 146.** Vayá A, Rivera L, de la Espriella R, Sanchez F, Suescun M, Hernandez JL, Fácila L. Red blood cell distribution width and erythrocyte deformability in patients with acute myocardial infarction *Clin Hemorheol Microcirc.* 2013 Jun 10
- 147.** Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction in hypertension *J Hypertens Suppl* 1996 Dec;14(5):S8393
- 148.** Vemmos KN, Tsivgoulis G, Spengos K et al. Common carotid artery intima-media thickness in patients with brain infarction and intracerebral haemorrhage. *Cerebrovasc Dis* 2004; 17 (4): 280–6.
- 149.** Waters C. Mechanisms of neuronal cell death. An overview. *Mol Chem neuropathol* 1996; 28 (1–3): 145–51.
- 150.** Wilson P.W.F., Grandy S.M. The metabolic syndrome: practical guide to origins and treatment: part I. *Circulation.* 2003. 108: 1422-1425.
- 151.** Wolf PA. Hypertension. In: Norris J, Hachinski VC, eds. *Stroke Prevention.* New York: Oxford University Press 2001; 93–105.
- 152.** Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA* 2003; 289: 2363–9.
- 153.** Wood P. Differential regulation of IL-1 alpha and TNF alpha release from immortalized murine microglia (BV-2). *Life Sci* 1994; 55 (9): 661–8.
- 154.** Zanchetti A. On behalf of the ELSA investigators. Prevalence of carotid atherosclerosis in hypertension: preliminary baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA) // *Blood Pressure.* - 1996. - 5 (Suppl. 4). - 30-35