

На правах рукописи

КОСТЫРЕВА МАРИНА ВЛАДИМИРОВНА

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

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук

Специальность 14.01.11 - нервные болезни
03.01.04 - биохимия

Москва 2014 г.

**Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении
«Научный центр неврологии» Российской академии медицинских наук**

Научные руководители:

Варакин Юрий Яковлевич доктор медицинских наук, профессор

Ионова Виктория Григорьевна доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Савин Алексей Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры нервных болезней лечебного факультета Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации

Мазуров Алексей Владимирович доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории клеточной адгезии Федерального государственного бюджетного учреждения Российского кардиологического научно-производственного комплекса Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского

Защита диссертации состоится «13 » мая 2014 года в 11:00 часов на заседании диссертационного совета Д 001.006.01 при ФГБУ «НЦН» РАМН по адресу: 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «НЦН» РАМН

Автореферат разослан « » марта 2014 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 001.006. 01,
кандидат медицинских наук

Гнедовская Е.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

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 ЦВП, при которых лечебно-профилактические мероприятия наиболее эффективны.

В последние годы исследования патогенеза нарушений мозгового кровообращения (НМК) проводятся с применением системного подхода, который заключается в изучении церебрального кровообращения в рамках единой интегративной системы адекватного обеспечения метаболических процессов. Артериальная гипертония (АГ) является важнейшим фактором риска развития острых и хронических форм НМК: ишемического и геморрагического инсульта, транзиторных ишемических атак (ТИА), гипертонического церебрального криза (ГЦК), дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ), сосудистой деменции, ухудшающими прогноз жизни, работоспособность и качество жизни пациентов. (Шальнова С.А. 2005; Суслина З.А., Варакин Ю.Я., 2005)

Серьезное внимание во взглядах на артериальную гипертонию 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.).

На рубеже XX - XXI веков сформулирована концепция эндотелиальной дисфункции как принципиально важного звена патогенеза артериальной гипертонии и ее осложнений. Изменения клеточной рецепции, внутриклеточной сигнализации, а также нарушения гематовазальных взаимодействий и реологических свойств эритроцитов являются одним из решающих звеньев патогенеза артериальной гипертонии, атеросклероза, острых и хронических нарушений мозгового кровообращения.

В последние годы активно изучается роль про- и противовоспалительных цитокинов при цереброваскулярных заболеваниях. Было показано, что латентно протекающий воспалительный процесс может вызывать нарушение регуляции сосудистого тонуса, способствовать развитию дисфункции эндотелия и быть одним из патогенетических механизмов артериальной гипертонии и атеросклероза.

Несмотря на большое число работ, посвященных изучению этиологии и патогенеза ЦВЗ при АГ, биохимические механизмы развития и прогрессирования этой патологии

требуют дальнейшего изучения. Особенно перспективным представляется анализ состояния эндотелия, обеспечивающего адекватное состояние гемореологии и системы свертывания крови, контролирующего уровень асептического воспалительного процесса и регулирующего вазоактивные реакции. Изучение указанных процессов в клинике и особенно у пациентов с начальными проявлениями ЦВП позволит персонализировать подходы к профилактике развития данной патологии.

Цель работы

Определить значимость основных биохимических показателей, ассоциирующихся с дисфункцией эндотелия (фактор Виллебранда, про- и противовоспалительные цитокины, реологические характеристики эритроцитов, дислипотеинемия) у пациентов с начальными клиническими проявлениями ЦВП при АГ.

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 $\text{TNF-}\alpha/\text{IL-10}$, 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 $\text{TNF-}\alpha$, ффВ и ристоцетин-АТ, а также гомоцистеина, и отрицательная связь между ффВ и IL-10. У больных АГ с ЦВП повышенный уровень $\text{TNF-}\alpha$, 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 $\text{TNF-}\alpha$ 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 гипертензии 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 артериальной гипертензии 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 гипертензии в 30.6% случаев выявляются клинически асимптомные атеросклеротические бляшки сонных артерий и в 54.5% случаев мелкоочаговые асимптомные изменения 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 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.

Апробация работы: диссертационная работа апробирована и рекомендована к защите на совместном собрании научных сотрудников неврологических отделений, отделения реанимации и интенсивной терапии, научно-консультативного отделения, отделения лучевой диагностики, лаборатории ультразвуковых исследований, лабораторий молекулярно-генетических исследований, гемореологии и нейроиммунологии, нейрохимии эпидемиологии и профилактики заболеваний нервной системы, отделения нейрохирургии с группой сосудистой и эндоваскулярной хирургии ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН 09 августа 2013 года.

Материалы диссертации были представлены на Всероссийской конференции

«Тромбозы, кровоточивость, ДВС-синдром: современные подходы к диагностике и лечению» (Москва, 2011 г.); научно-практической конференции ФГБУ «НЦН» РАМН.

Публикации: по материалам диссертации опубликовано 6 печатных работ, из них 4 публикаций в изданиях, рекомендуемых ВАК Минобрнауки России.

Объем и структура диссертации: диссертация изложена на 99 страницах машинописного текста. Состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего работ отечественных и зарубежных источников. Работа иллюстрирована 11 рисунками и 21 таблицей.

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 артериальной гипертензии (АГ): степени АГ, выраженности атеросклероза МАГ, результатов СМАД, возникновения асимптомных очагов в головном мозге, степени ГЛЖ, гендерного признака, а также антигипертензивной терапии.

Общая и клиническая 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 ± 7 лет) и 28 практически здоровых лиц в возрасте от 40 до 62 лет (средний возраст 57.4 ± 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 соответствии 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., Танащян 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.

В группе больных с начальными проявлениями ХЦВП было 58 женщин, средний возраст которых составил 57 ± 7 года, и 40 мужчин со средним возрастом 58 ± 7 лет. Группу больных с НПНКМ 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.

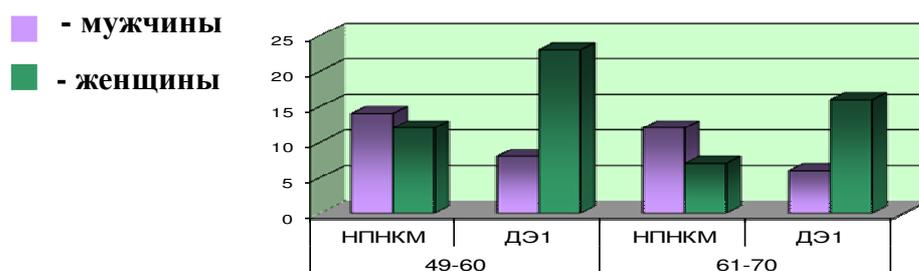


Рисунок 1. Распределение больных по возрасту и полу

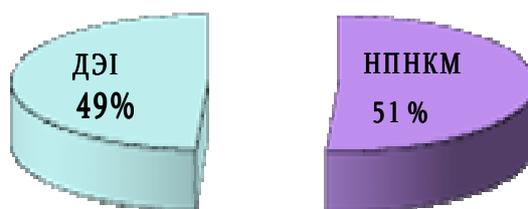


Рисунок 2. Распределение больных по степени ХЦВП

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.

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

Исходя из основной цели работы, всем больным было проведено исследование ряда реологических показателей эритроцитов, липидного спектра, маркеров воспаления и функции эндотелия.

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 фон 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.

Реологические характеристики эритроцитов. Исследовали следующие реологические параметры с использованием лазерного оптического ротационного агрегометра эритроцитов LORRCA (Нидерланды): амплитуду агрегации (Amp), время образования эритроцитарных монетных столбиков (Tf) и трехмерных агрегатов (Ts), индекс агрегации (AI), скорость полной дезагрегации (γ -dis) - параметр, отражающий силу, необходимую для разрушения эритроцитарных агрегатов и деформируемость эритроцитов (D_{max}). Для исследования реологических свойств крови, 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 (КА); 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- α) и интерлейкин-10 (IL-10) определяли иммуноферментным анализом прямого «сэндвичного» типа. Исследование проводилось с использованием микропланшетного ридера Victor², Perkin-Elmer (США). Для объективной оценки активности воспалительной реакции рассчитывали соотношение про- и противовоспалительных цитокинов (TNF- α 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 $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

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 1. Распределение больных по степени артериальной гипертонии.

Степень АГ	n=98	
	НПНМК (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 НПНМК 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).

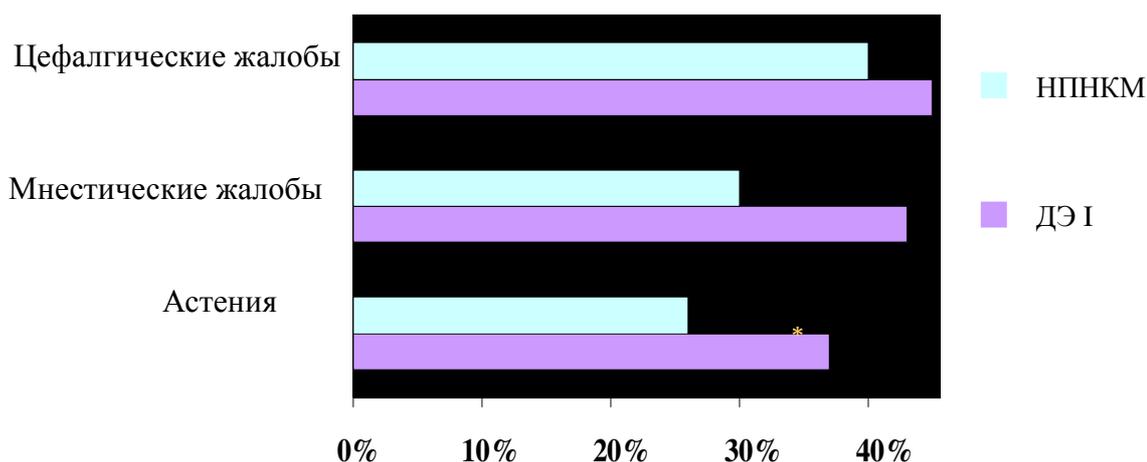


Рисунок 3. Субъективные нарушения у больных АГ с начальными проявлениями ЦВП

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 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 патологического 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.



Рисунок 4. 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 мелкоочаговыми асимптомными изменениями отмечались более высокие цифры АД, соответствующие II степени гипертонической болезни ($p=0.045$)

ПАЦИЕНТЫ С НПНКМ (n=50)

ПАЦИЕНТЫ С ДЭ -I (n=48)

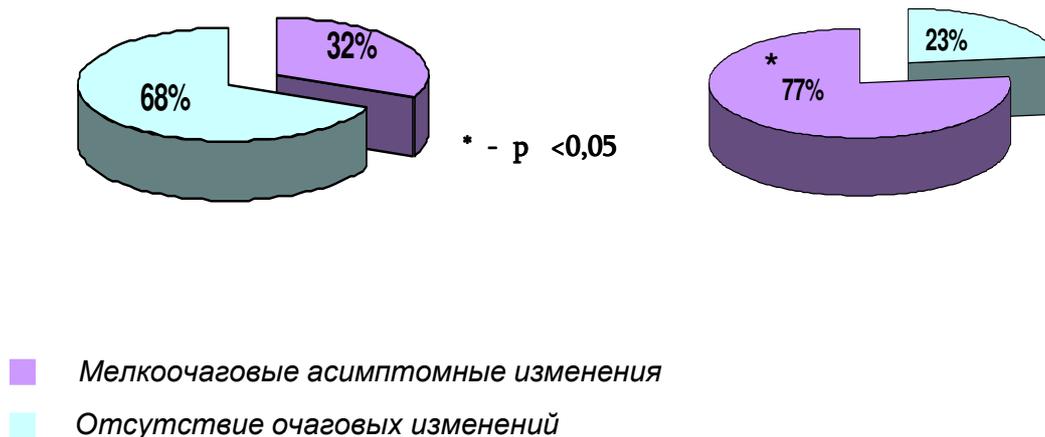


Рисунок 5. Распределение больных в зависимости от очаговых изменений при МРТ

Таблица 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

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.).

Таким образом, у больных с дисциркуляторной энцефалопатией I по сравнению с больными с начальными проявлениями недостаточности кровоснабжения мозга отмечалась более выраженная степень артериальной гипертонии, чаще встречающиеся неблагоприятные, с точки зрения развития сердечно-сосудистых осложнений, типы суточного профиля артериального давления, а также чаще выявлялись атеросклеротические изменения магистральных артерий головы, асимптомные изменения вещества мозга на МРТ и гипертрофия левого желудочка по данным Эхо-КГ (индекс массы миокарда левого желудочка).

Исследование показателей крови у больных с начальными проявлениями ХЦВП.

Функция эндотелия, маркеры воспаления, липидный спектр и реологические характеристики эритроцитов у пациентов с НПНКМ и ДЭ I.

Функция эндотелия оценивалась по содержанию в крови факторов, повреждающих эндотелий (ЛПНП, гомоцистеин, ффВ, цитокины и факторы воспаления).

При исследовании параметров, отражающих функцию эндотелия, было выявлено статистически значимое увеличение уровня фактора Виллебранда в группах больных с начальными формами цереброваскулярной патологии по сравнению с контролем. Одним из факторов, приводящим к дисфункции эндотелия и активации тромбообразования, является гипергомоцистеинемия. Однако уровень гомоцистеина в обследованных группах больных не отличался от контроля.

При исследовании активности воспалительного процесса в обеих группах больных было выявлено повышение провоспалительного цитокина TNF- α и повышение коэффициента TNF- α /IL-10 в 2.5 раза, а также статистически значимое увеличение АСЛЮ по сравнению с контролем. Однако уровень АСЛЮ во всех группах больных не превышал нормальных значений.

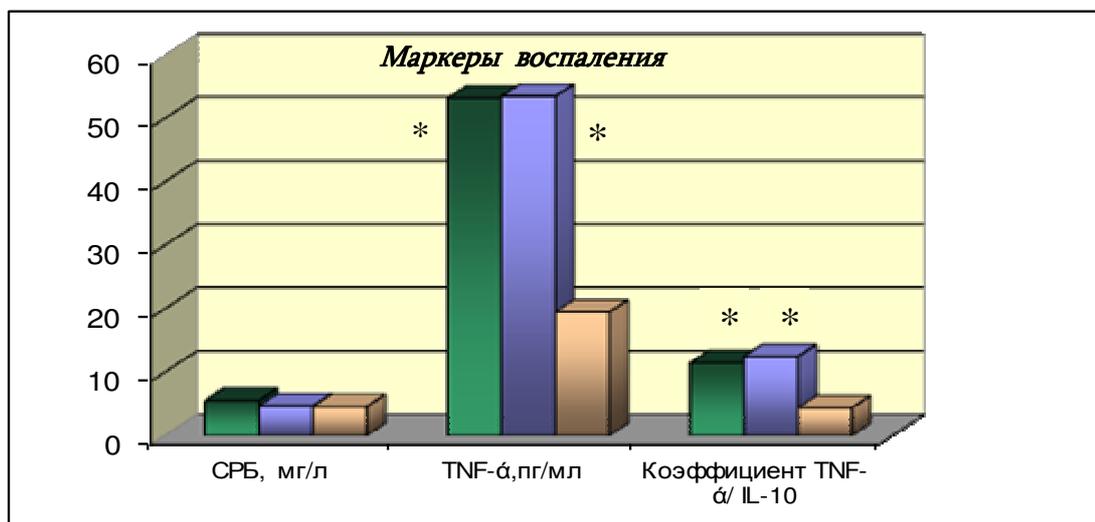
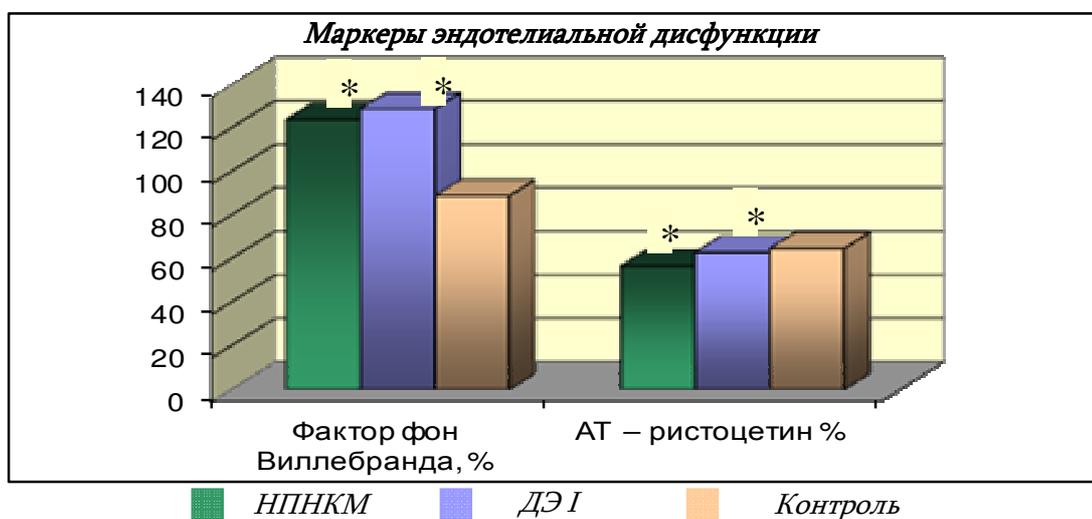


Рис. 6. Результаты лабораторных исследований у больных АГ с начальными клиническими проявлениями ХЦВП

Таблица 4. Показатели липидного обмена у больных АГ с начальными проявлениями ХЦВП.

Показатели, среднее значение	НПНКМ	ДЭ 1	Контроль
	n=50	n=48	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 *	2.9 ± 0.14 #	1.8 ± 0.16

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

Липидограмма у больных с начальными проявлениями ЦВП характеризуется увеличением уровня триглицеридов ($p=0.018$) и повышенным коэффициентом атерогенности ($p=0.014$), при нормальном содержании ЛПНП и ЛПВП. В группе больных с НПНКМ уровень триглицеридов и коэффициент атерогенности повышены относительно показателей контрольной группы, но находятся в пределах нормальных значений. Уровень общего холестерина имеет тенденцию к увеличению в группе с НПНКМ и статистически значимо повышается в группе больных с ДЭ 1 (Таб.4).

При исследовании реологических характеристик эритроцитов было выявлено, что деформируемость эритроцитов не отличалась от контроля во всех группах больных с начальными формами ЦВП. В группе больных НПНКМ наблюдается ускорение образования «монетных столбиков» (T_f сек.) на 41% ($p=0.013$), ускорение образования трехмерных агрегатов (T_s сек.) на 42% ($p=0.011$), увеличение конечной амплитуды агрегатов (A_{mp} усл.ед.) на 18% ($p=0.009$), а также индекса агрегации (AI %), характеризующего количественную на 49% вовлеченность эритроцитов в процесс агрегации ($p=0.012$). В этой же группе больных выявлено статистически значимое увеличение показателя γ -dis на 27%, ($p=0.024$), что указывает на замедление процесса разрушения (деагрегации) эритроцитарных агрегатов в условиях постоянно меняющихся сдвиговых напряжений. У больных с ДЭ I показатель конечной амплитуды агрегатов эритроцитов (A_{mp} усл.ед.) приближается к норме, как в контрольной группе, но при этом

происходит статистически значимое значительное увеличение показателя γ -dis не только по сравнению с контролем, но и с группой больных НПНКМ. Таким образом, несмотря на нормализацию величины эритроцитарных агрегатов, сами агрегаты становятся более плотными и имеют меньшую возможность к дезагрегации (Рис. 7).

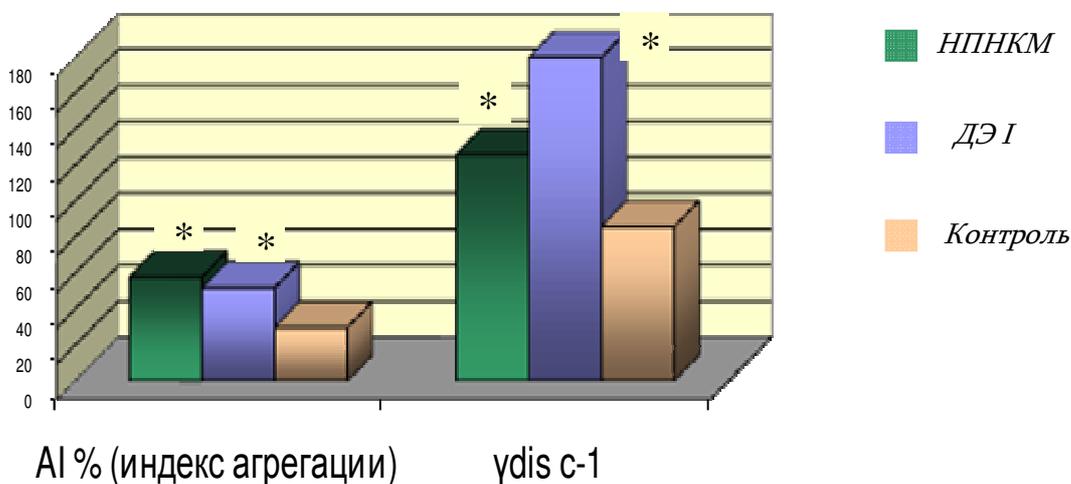


Рис. 7. Результаты лабораторных исследований у больных АГ с начальными клиническими проявлениями ХЦВП

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

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.

При исследовании показателей воспаления выявлены достоверные отличия TNF- α и коэффициента TNF- α /IL-10 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.

Исследование гемореологического профиля эритроцитов в группах больных с разной степенью АГ выявило статистически значимое различие только во времени образования «монетных столбиков» ($p=0.021$), 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.

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

Все больные с начальными проявлениями ЦВП разделены на три группы по степени выраженности атеросклероза. I группа (n=43) - без атеросклеротических изменений МАГ, II группа (n=20) с увеличением коэффициента интима/медиа (КИМ) и III группа (n=28) со степенью атеростеноза по данным ДС МАГ < 30%.

При исследовании параметров, отражающих функцию эндотелия, было выявлено статистически значимое увеличение уровня ффВ во всех группах больных по сравнению с контролем, однако имело лишь тенденцию к повышению по мере прогрессирования атеросклероза. Однако, ристоцетин-индуцированная агрегация тромбоцитов, отражающая кофакторную активность ффВ, не отличалась от контроля ни в одной из групп. Таким образом, нарушение функции эндотелия в группе больных с АГ и ЦВП проявляется увеличением уровня ффВ, при неизменной его активности.

Таблица 5. 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 (I гр.)	КИМ n=25 (II гр.)	АСБ n=30 (III гр.)	
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±10.1α	132.6±9.88#	89.1±7.5
АТ - ристоцетин	62±4.95	59.9±6.22	60.5±12.8	64.8±6.0

* - различие между группой без атеростеноза и контролем; α - различие между группой КИМ и контролем; # - различие между группой с атеростенозом и контролем; 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 повышение уровня фибриногена по сравнению с контролем. АСЛО имеет тенденцию к повышению в III-ей и во II-ой группах и достигает максимальных значений

у больных I-ой группы, в которой статистически значимо отличается от контрольных значений. Уровень РФ имел тенденцию к повышению во всех группах больных по сравнению с нормой, но не различался между группами. Обращает на себя внимание изменение TNF- α и IL-10. Так, уровень TNF- α был значительно выше 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 в 3.5 раза. При этом IL-10 также значимо 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. Для объективной оценки активности воспалительной реакции рассчитывали соотношение про- и противовоспалительных цитокинов TNF- α / IL-10 (Рис.8).

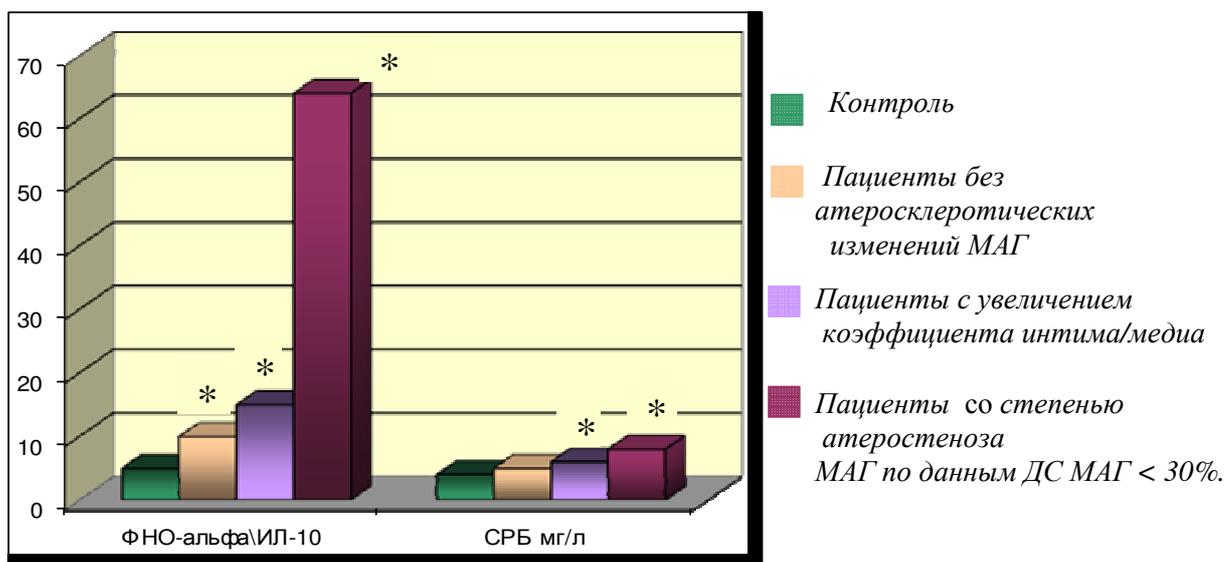


Рис. 8. Маркеры воспаления у больных АГ с начальными проявлениями ХЦВП при разной степени выраженности атеросклеротического повреждения МАГ.

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

У пациентов без атеросклеротических изменений МАГ в увеличении соотношения TNF- α / IL-10 (в 2 раза по сравнению с нормой), повышении уровня фибриногена и АСЛО.

У пациентов с изменением КИМ в увеличении соотношения TNF- α / IL-10 (в 2.5 раза по сравнению с контролем) за счет более низкой, чем в группе пациентов без атеростеноза МАГ продукции IL-10, повышении уровня фибриногена, и СРБ.

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

Среди показателей липидограммы у больных в группе с увеличением КИМ и атеростенозом <30% выявлены различия в уровне 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 атеростенозом МАГ эти показатели были статистически значимо выше, чем в группах больных с увеличением КИМ и без атеросклероза МАГ (Таб. 7).

Таблица 7. Показатели липидного обмена у больных АГ с начальными клиническими проявлениями ХЦВП.

Показатели	Больные разделены по наличию и степени атеросклероза			Контроль n=28
	Без АС n=43 (I гр.)	КИМ n=25 (II гр.)	АСБ n=30 (III гр.)	
Холестерин ммоль/л	5.8±0.71	6.3±0.60 α	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 ±0.2
ЛПНП ммоль/л	3.09±0.37	3.39±0.28	3.29±0.3	2.7 ± 0.45
Триглицериды ммоль/л	1.41±0.123*	1.5±0.11 α	1.87±0.19	0.9 ±0.1
Коэффициент атерогенности	2.3±0.17*	2.42±0.18 α	2.9±0.3	1.8 ±0.3

*- различие между группой без АС и контролем; α - различие между группой КИМ и контролем; # - различие между группой с атеростенозом и контролем; со степенью достоверности $p < 0.05$.

При исследовании реологических характеристик эритроцитов были получены следующие результаты. Агрегация эритроцитов достоверно увеличивается по мере прогрессирования атеросклеротического процесса. Высокие показатели агрегации эритроцитов отмечается у больных с атеростенозом МАГ. Величина конечной амплитуды агрегатов не имеет различий, как между отдельными группами больных, так и относительно контроля. Деформируемость эритроцитов также была одинаковой 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 микроциркуляторное русло. Во всех группах больных было выявлено равнозначное статистически значимое снижение скорости образования трехмерных агрегатов и монетных столбиков. γ -dis s^{-1} была увеличена во всех группах больных с НПЦВП, кроме того, ее значения статистически значимо отличались между всеми группами, достигая наибольших значений во II-ой группе больных. (Рис.9;Таб.8).

Таблица 8. 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 (I гр.)	КИМ n=25 (II гр.)	АСБ n=30 (III гр.)	
DI max (деформируемость)	0.51±0.048	0.51±0.036	0.5±0.046	0.54±0.0099
Амр усл. Ед. (конечная амплитуда агрегатов)	7.8±0.71	8.64±0.51	8.65±0.52	7.65±0.52
T1 сек. (время образования монетных столбиков)	4.28±0.33*	5.33±0.51	4.22±0.41#@	6.0±0.58
T2 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
γ 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.

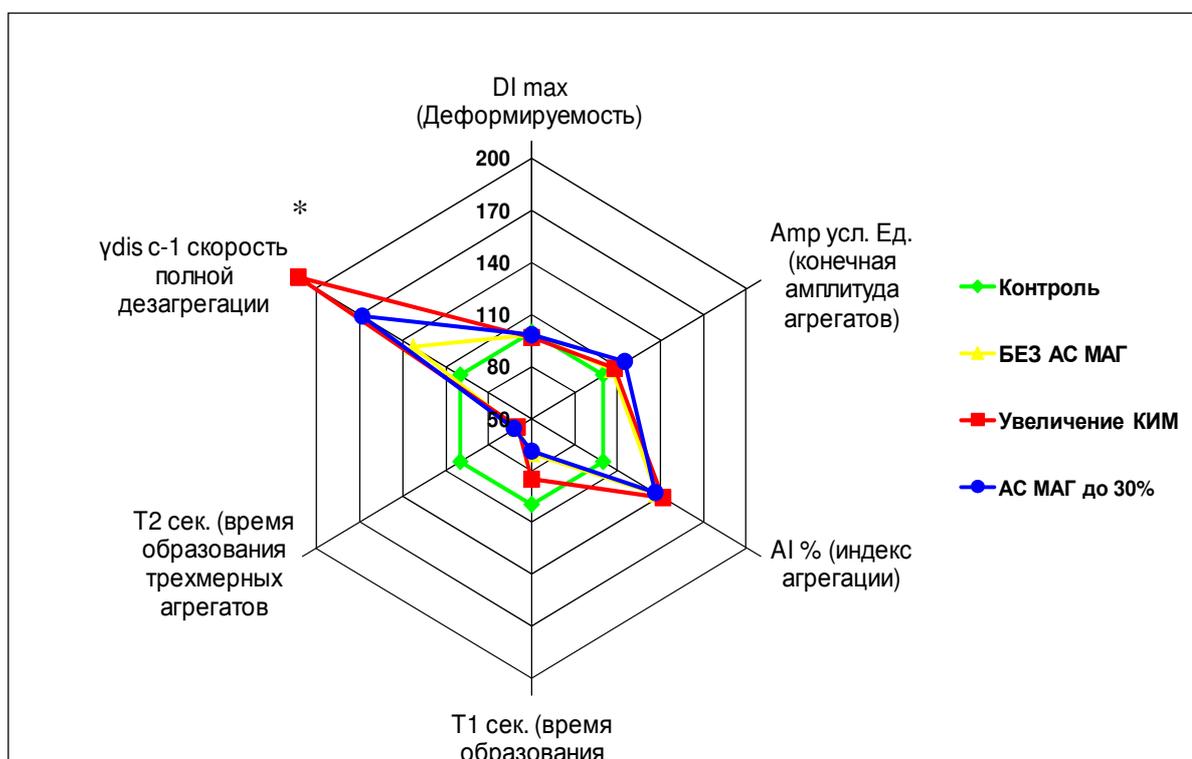


Рисунок 9. Реологический профиль эритроцитов на разной стадии атерогенеза МАГ у больных с начальными проявлениями ЦВП при АГ

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 мелкоочаговых асимптомных изменений не показал достоверных отличий. Различие в виде тенденции к увеличению такого реологического параметра эритроцитов, как γ -dis c^{-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.

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 ЦВП эти отличия не являются значимыми.

Как в контрольной группе, так и в группе больных АГ с начальными формами ЦВП сравнение таких параметров, как АСЛО, СРБ, TNF- α и фибриногена не выявило различий в зависимости от гендерного признака. При этом уровень противовоспалительного цитокина IL-10, который не отличался у практически здоровых мужчин и женщин, в группе больных увеличен у мужчин по сравнению с женской популяцией и контрольной группой в 1.7 раза (Рисунок 10).

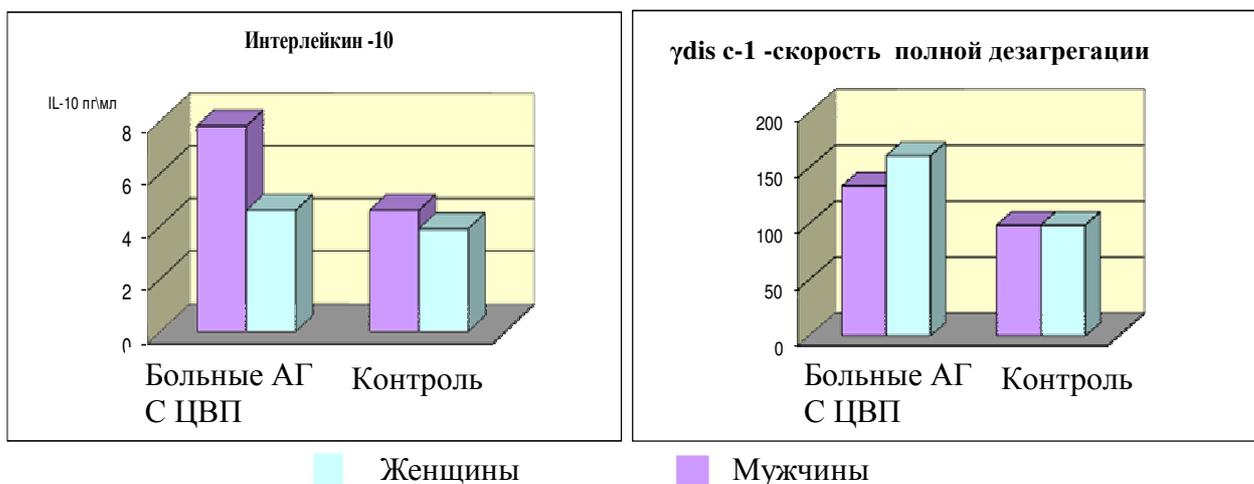


Рис.10. Особенности воспалительного процесса и реологии эритроцитов в зависимости от гендерного признака у больных АГ с начальными клиническими проявлениями ЦВП

Изменения липидного профиля мужчин и женщин в группе больных АГ и начальными формами ЦВП с группой контроля имеют сходные тенденции, и соответствуют общепринятым нормам, обусловленными 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 (Аmp 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 ($\gamma\text{-dis c}^{-1}$) эритроцитарных масс не отличается между мужчинами и женщинами у мужчин с АГ и начальными клиническими проявлениями ХЦВП скорость полной дезагрегации достоверно ниже (Рисунок 10), что скорее всего является компенсацией на более высокие, чем у женщин другие реологические характеристики.

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 ЦВП было выявлено повышение фактора фон 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. (Таб.9; Рис. 12)

Таблица 9. 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 $p < 0,05$.

Исследование влияния антигипертензивной терапии на маркеры воспаления показало достоверное снижение уровня TNF- α , во всех группах больных, при этом у пациентов, получавших терапию эпросартаном, уровень TNF- α , снижается более отчетливо. 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 нед. уровень IL-10 увеличился почти вдвое, тогда как в результате терапии эпросартаном увеличение уровня IL-10 произошло 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.10). (Рис.12)

Таблица 10. Динамика маркеров воспаления у больных АГ с начальными клиническими проявлениями ХЦВП на фоне антигипертензивной терапии.

Показатели	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 \pm 12.2	158.9 \pm 14.1	191.3 \pm 16.3	177.5 \pm 10.4	171.9 \pm 14.6	156.9 \pm 13.5
СРБ, мг/л	5.13 \pm 0.45	5.68 \pm 0.5	4.91 \pm 0.51	5.0 \pm 0.4	5.4 \pm 0.48	4.93 \pm 0.39
Ревматоидный фактор, ЕД/мл	7.2 \pm 0.86	7.0 \pm 0.71	6.8 \pm 0.72	7.2 \pm 0.64	8.8 \pm 0.95	9.1 \pm 0.86
TNF- α , пг/мл	53.10 \pm 4.21	42.6 \pm 4.05*	52.65 \pm 3.03	45.10 \pm 3.15*	53.04 \pm 4.49	37.8 \pm 3.26*
Фибриноген г/л	3.836 \pm 0.33	4.05 \pm 0.4	3.636 \pm 0.3	3.682 \pm 0.3	3.556 \pm 0.25	3.773 \pm 0.312
IL-10 пг/мл	3.65 \pm 0.24	7.06 \pm 0.46*	4.41 \pm 0.86	5.63 \pm 0.53	4.91 \pm 0.29	6.98 \pm 0.45*
Коэффициент TNF- α / IL 10	14.54 \pm 1.59	6.03 \pm 0.83*	11.93 \pm 1.9	8.01 \pm 0.85	10.8 \pm 1.85	5.48 \pm 0.62*

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

На такие маркеры воспаления, как СРБ, ревматоидный фактор и фибриноген антигипертензивная терапия существенного влияния не оказывает.

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 (γ dis), что приводит к улучшению микроциркуляции. (Рис.12)

Влияние терапии лизиноприлом на изучаемые реологические характеристики эритроцитов выявлено не было. (Таб.11)

Таблица 11. 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
Аmp 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*
γ 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 $p < 0.05$.

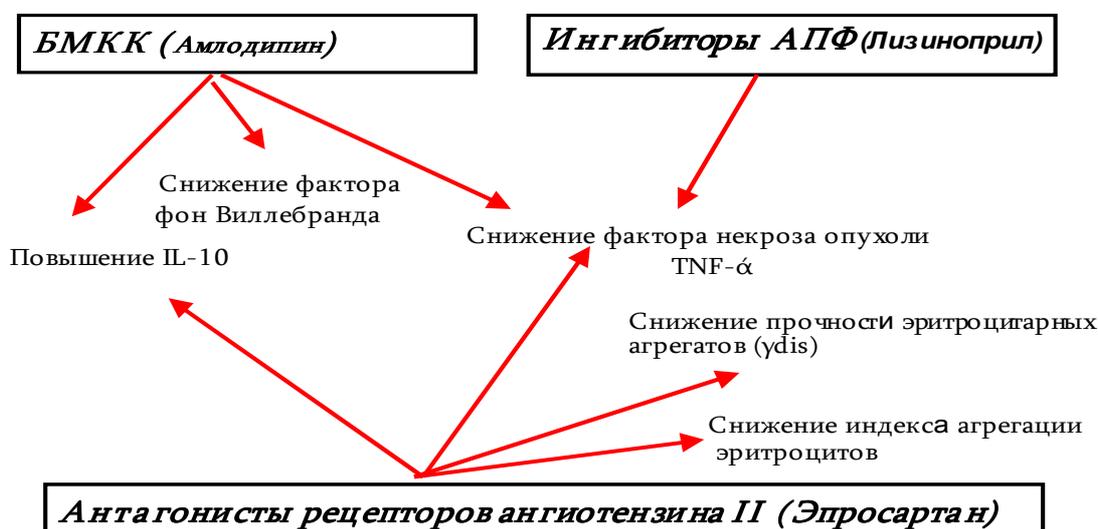


Рис. 12 Влияние антигипертензивной терапии на функцию эндотелия, маркеры воспаления, липидный обмен и реологию эритроцитов

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_{\max} 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 начальными клиническими признаками ХЦВП при повышении в плазме ХС, имеет место ухудшение деформационных свойств эритроцитов и ускоренное образование трехмерных агрегатов как следствие развития триглицеридемии.

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 ($r = 0.45$, $p=0.00052$).

Таким образом, у больных АГ с ХЦВП повышенный уровень TNF- α , 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 умеренные изменения в липидном спектре, которые направлены в сторону атерогенеза. Все это свидетельствует о компенсаторном характере изменений в этой группе больных.

Таким образом, у пациентов АГ с НПНКМ и ДЭ-І были выявлены следующие компенсаторно-приспособительные изменения:

- Функция эндотелия: на фоне повышения уровня ффВ ристоцитин-индуцированная агрегация тромбоцитов, отражающая его кофакторную активность, снижена, при этом уровень гомоцистеина остается нормальным.
- Воспалительный процесс: при заметном повышении уровня TNF- α , 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.

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

При изучении связи между изменением АД на фоне антигипертензивной терапии и воспалением у пациентов АГ с ХЦВП выявлена положительная корреляция между степенью снижения АД и уменьшением уровня TNF- α ($p=0.033$); 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- α не выявлено.

Выводы

1. При комплексном клинико-инструментальном обследовании пациентов с артериальной гипертонией 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- α 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 энцефалопатией 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 гипертонии.
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 артериальной гипертонии.
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 научных работ, опубликованных по теме диссертации

1. Максимова М.Ю., Ионова В.Г., Никонов А.А., Сыскина Е.Н., Костырева М.В., Шабалина А.А. Гемореологические и гемостатические показатели при артериальной гипертонии// **Кремлевская медицина. Клинический вестник.** 2010. № 4. С. 23-26.
2. Танашян М.М., Ионова В.Г., Орлов С.В., Омельченко Н.Г., Шабалина А.А., Костырева М.В. Хронические цереброваскулярные заболевания, метаболический синдром и состояние систем гемореологии и гемостаза.// **Терапевтический архив** 2010. № 10. стр.19-24.
3. Ю.Я. Варакин, Е.В. Гнедовская, Г.В. Горностаева, В.Г. Ионова, М.В. Костырева, М.А. Кравченко, А.А. Шабалина, З.А. Суслина Функция эндотелия у больных с начальными клиническими проявлениями хронической цереброваскулярной патологии при артериальной гипертонии.// **Анналы клинической и экспериментальной неврологии.** □□ 2013. □□ Том № 7. □□ №4. □□ стр. 10-15

4. Танашян М.М. Максюткина Л.Н., Лагода О.В., Раскуражев А.А., Шабалина А.А. Костырева М.В. Цереброваскулярные заболевания и каротидный атеросклероз: биомаркеры воспаления и коагуляции.// **Клиническая неврология.** □□ 2013. □□ №3. □□ стр. 16-23
5. Костырева М.В., Шабалина А.А., Лютова Л.В., Горностаева Г.В., Максимова М.Ю., Варакин Ю.Я., Ионова В.Г. Сравнительное изучение состояния систем гемостаза, фибринолиза и липидного спектра у больных острыми нарушениями мозгового кровообращения и дисциркуляторной энцефалопатией// **Тромбоз, гемостаз и реология** □□ 2010. □□ № 2. □□ стр.61-68.
6. Ионова В.Г., Костырева М.В., Шабалина А.А., Тарчокова М.Ф., Лютова Л.В., Горностаева Г.В., Варакин Ю.Я. Особенности реологии систем гемостаза, фибринолиза и липидного спектра у пациентов с начальными стадиями цереброваскулярной патологии.// **Тромбоз гемостаз и реология.** □□ 2011. □□ N3. □□ С.47-54

Список сокращений

DI_{max} – максимальный индекс деформируемости эритроцитов

Tf – время образования эритроцитарных «монетных столбиков»

TNF- α – фактор некроза опухоли α

t-PA – тканевой активатор плазминогена

Ts – время образования эритроцитарных трехмерных агрегатов

γ dis – скорость полной дезагрегации (сила, необходимая для дезагрегации)

АГ – артериальная гипертония

АГП – антигипертензивные препараты

АГТ – антигипертензивная терапия

АД – артериальное давление

Amr – амплитуда агрегации эритроцитов

АСЛО – антистрептолизин О

БМКК – блокаторы медленных кальциевых каналов

ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДЭ – дисциркуляторная энцефалопатия

ИЛ-10 – интерлейкин 10

КА – коэффициент атерогенности

КИМ - коэффициент интима-медиа
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
МАГ – магистральные артерии головы
НМК – нарушения мозгового кровообращения
НПНКМ – начальные проявления недостаточности кровоснабжения мозга
ОНМК – острые нарушения мозгового кровообращения
Рист-АТ – агрегация тромбоцитов под воздействием ристоцетина
РФ – ревматоидный фактор
САД – систолическое артериальное давление
СМАД – суточное мониторирование артериального давления
СРБ – С-реактивный белок
ТГ – триглицериды
ТИА – транзиторная ишемическая атака
ФГ – фибриноген
ффВ – фактор фон Виллебранда
ХС – холестерин
ХЦВП – хроническая цереброваскулярная патология
ЦВЗ – цереброваскулярные заболевания
ЦВП - цереброваскулярная патология