

Эндотелиальная дисфункция у пациентов с хронической ишемией мозга при атеросклеротическом стенозе внутренних сонных артерий

Е.В.Старых[✉], О.А.Баранова, И.В.Цой

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1
✉starykh_elena@mail.ru

Цель исследования – изучение функции эндотелия у пациентов с хронической ишемией мозга при атеросклеротическом стенозировании внутренних сонных артерий (ВСА).

Материалы и методы. Проведено обследование 69 пациентов. Оценку функции эндотелия осуществляли с использованием фотоплетизмографического метода неинвазивным диагностическим комплексом «АнгиоСкан-01» («Фитон»). Наряду с этим проводилось исследование молекул межклеточной адгезии VCAM и E-селектина.

Результаты. Выявлено прогрессирование неврологической симптоматики по мере нарастания степени стеноза внутренних сонных артерий, что отражалось в увеличении нарушений черепных нервов, двигательной, чувствительной и вегетативной систем. Нарастание неврологической симптоматики сопровождалось снижением вязко-эластических свойств аорты, повышением жесткости крупных артерий, повышением тонуса мелких резистивных артерий и дисфункцией эндотелия в крупных и мелких мышечных артериях. Наибольшие значения E-селектина и vCAM наблюдались у пациентов с атеросклеротическим поражением внутренних сонных артерий до 30%.

Заключение. Нарушение функции эндотелия в мелких резистивных и в крупных проводящих артериях наблюдается у пациентов с разной степенью стенозов ВСА, начиная со стенозов до 30%. Процессы сосудистого воспаления наиболее выражены на начальных стадиях атеросклеротического стенозирования ВСА.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, хроническая ишемия мозга, атеросклеротический стеноз, сонные артерии.

Для цитирования: Старых Е.В., Баранова О.А., Цой И.В. Эндотелиальная дисфункция у пациентов с хронической ишемией мозга при атеросклеротическом стенозе внутренних сонных артерий. Consilium Medicum. 2017; 19 (2.2. Неврология и Ревматология): 27–31.

ORIGINAL ARTICLE

Endothelial dysfunction in patients with chronic cerebral ischemia in atherosclerotic stenosis of the internal carotid arteries

Е.В.Старых[✉], О.А.Баранова, И.В.Цой

N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1
✉starykh_elena@mail.ru

Abstract

The aim of the study was to study endothelial function in patients with chronic cerebral ischemia in atherosclerotic stenosis of the internal carotid arteries (ICA). **Materials and methods.** A total of 69 patients were examined. Evaluation of the function of the endothelium was carried out using the photoplethysmographic method by the non-invasive diagnostic complex AngioScan-01 (Fiton). Along with this, a study was made of molecules of intercellular adhesion of VCAM and E-selectin.

Results. Progression of neurological symptoms was revealed as the degree of stenosis of the internal carotid arteries increased, which was reflected in an increase in disorders of cranial nerves, motor, sensitive and autonomic systems. The increase in neurologic symptoms was accompanied by a decrease in the visco-elastic properties of the aorta, increased stiffness of large arteries, increased tonus of small resistive arteries and dysfunction of the endothelium in large and small muscle arteries. The highest values of E-selectin and vCAM were observed in patients with atherosclerotic lesions of the internal carotid arteries up to 30%.

Conclusion. Violation of endothelial function in small resistive and in large conductive arteries is observed in patients with different degrees of stenosis of the ICA, starting with stenoses up to 30%. The processes of vascular inflammation are most pronounced at the initial stages of atherosclerotic stenosis of the ICA.

Key words: endothelial dysfunction, chronic cerebral ischemia, atherosclerotic stenosis, carotid arteries.

For citation: Starykh E.V., Baranova O.A., Tsoi I.V. Endothelial dysfunction in patients with chronic cerebral ischemia in atherosclerotic stenosis of the internal carotid arteries. Consilium Medicum. 2017; 19 (2.2. Neurology and Rheumatology): 27–31.

По данным мировой литературы, в 40–60% случаев стенозы брахиоцефальных артерий являются причиной очаговой или диффузной ишемии ткани головного мозга [1, 2].

Точный уровень распространенности в популяции стенозов внутренних сонных артерий (ВСА) трудно отследить в связи с периодически асимптомным течением данной патологии. Изучение окклюзирующего поражения ВСА выявило асимптомное течение у 1/3 пациентов, а среди «симптомных» окклюзий наблюдался довольно высокий процент инсультов с летальным исходом – от 25 до 55% [3]. Компенсаторные механизмы, в частности развитие коллатерального кровотока, могут предотвратить развитие ишемии при окклюзии ВСА [4]. Кроме того, по всей видимости, у пациентов с асимптомным стенозом ВСА более 70% основным механизмом компенсации является цереброваскулярная ауторегуляция. При сниженном уровне

перфузии вследствие неадекватности кровообращения компенсаторно происходит уменьшение сосудистого сопротивления за счет дилатации церебральных артерий, и уровень компенсации определяется возможностью дальнейшего их расширения [5, 6].

Снижение цереброваскулярного резерва (способности церебральных сосудов к вазодилатации на фоне провокационных проб) обусловлено уменьшением способности артерий мозга к расширению и увеличению кровотока в условиях снижения перфузионного давления, что может быть связано с высоким риском развития ишемии мозга, в том числе и при асимптомных окклюзирующих процессах в ВСА [7, 8].

Учитывая тот факт, что дисфункция эндотелия по-прежнему является еще до развития атеросклеротических изменений артериальной стенки, целью нашего исследования явилось изучение эндотелиальной дисфункции у пациентов с хро-

Распределение исследуемых больных в зависимости от степени стеноза						
Распределение больных	Стенозы ВСА до 30%		Стенозы ВСА 30–70%		Стенозы ВСА 70% и более	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Общее число	21	100	30	100	18	100
Мужчины	12	57,1	17	56,7	13	72,2
Женщины	9	42,9	13	43,3	5	27,8

Рис. 1. Суммарная оценка неврологических синдромов (баллы) в соответствии со шкалой А.И. Федина в зависимости от степени стеноза ВСА ($p < 0,05$).

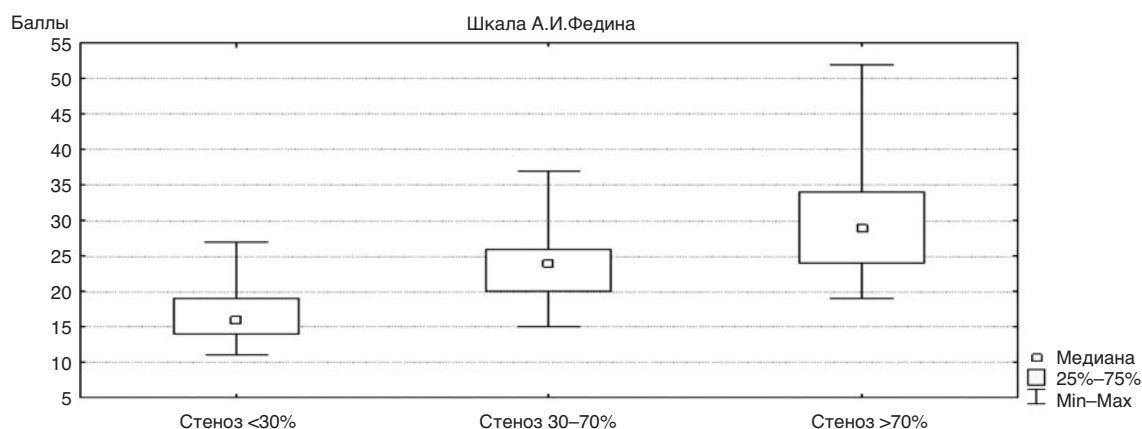


Рис. 2. Индекс окклюзии у пациентов с разной степенью стеноза ВСА ($p > 0,05$).

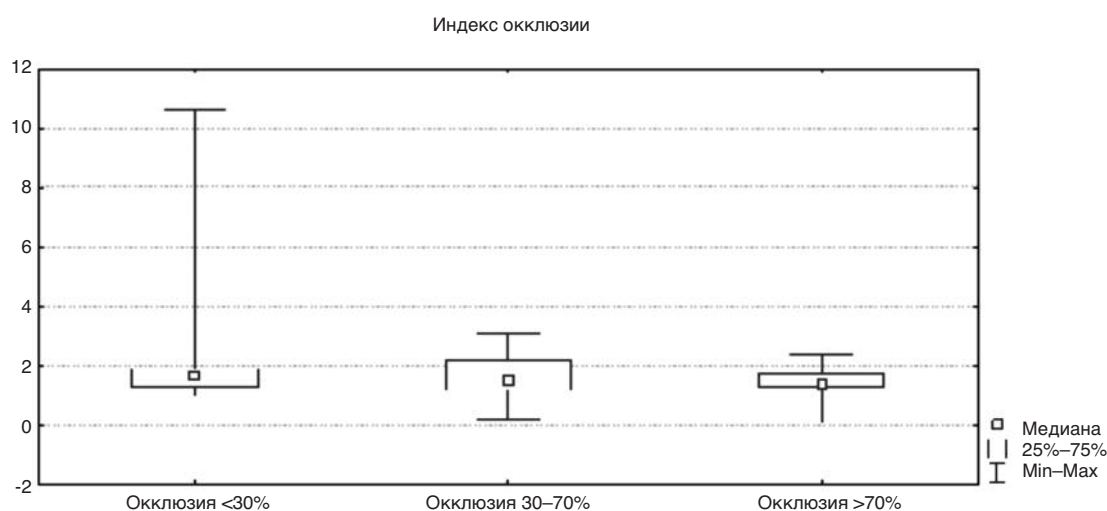
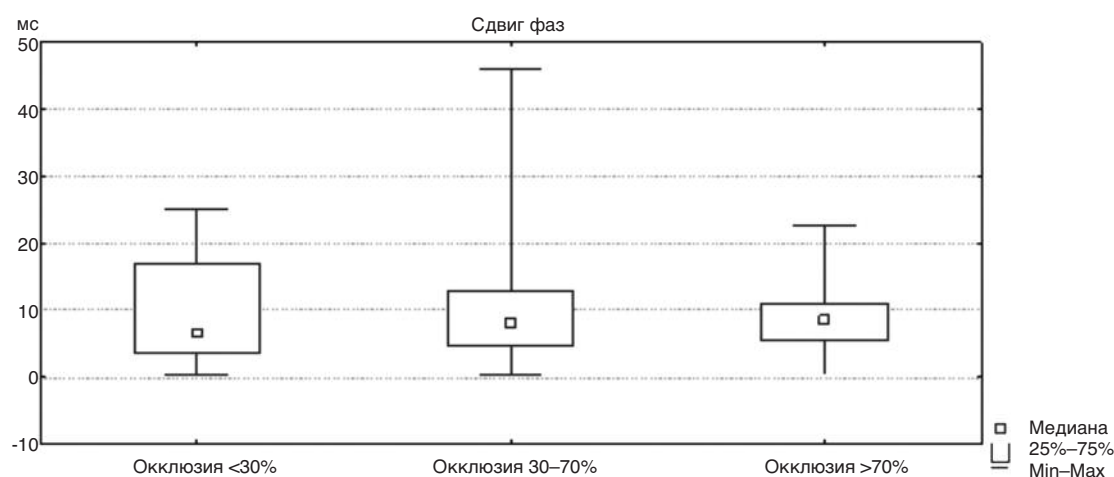


Рис. 3. Сдвиг фаз у пациентов с разной степенью стеноза ВСА ($p > 0,05$).



нической ишемией головного мозга при атеросклеротическом стенозировании ВСА [9–13].

Материалы и методы

Всем больным, включенным в исследование, исследовали соматическое, неврологическое и нейропсихологическое состояние с помощью качественных и количественных шкал:

а) адаптированная количественная неврологическая шкала А.И.Федина;

б) краткая шкала оценки психического статуса (Mini Mental State Examination – MMSE). Этим пациентам проводились магнитно-резонансная томография головного мозга (Tomicon S50, Bruker), ультразвуковое дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий с определением скорости линейного кровотока и толщины комплекса интима-медиа.

Оценку функции эндотелия осуществляли с использованием фотоплетизмографического метода неинвазивным диагностическим комплексом «АнгиоСкан-01» («Фитон»). В первую очередь на аппарате проводили контурный анализ пульсовой волны, где оценивались частота пульса, индекс жесткости (SI), характеризующий вязкоэластические свойства крупных проводящих артерий, индекс отражения (RI), свидетельствующий о состоянии тонуса мелких резистивных артерий, индекс аугментации (Alp) при частоте пульса 75 уд/мин (жесткость стенки аорты). Значение Alp представляет собой отношение разности кровенаполнений периферийных капилляров в поздней и средней систоле к амплитуде пульсовой волны, выражается в процентах и вычисляется по формуле:

$Alp = 100\% \times (D[T_2] - D[T_1]) / D[T_{max}]$, где $D[T_n]$ – значение данных в момент n.

Путем проведения манжеточной пробы оценивали состояние функции эндотелия: индекс окклюзии отражает влияние синтезированного в ходе теста монооксида азота на гладкие мышцы артериальной стенки мелких резистивных артерий и артериол, сдвиг фаз определяет влияние NO на гладкомышечные клетки артериальной стенки крупных мышечных артерий.

Наряду с этим проводилось исследование молекул межклеточной адгезии VCAM и E-селектина. Количественное определение молекул межклеточной адгезии VCAM-1 и E-селектина проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа по стандартной методике, используя набор Bender MedSystems (Австрия), кат. № BMS232 human VCAM-1 ELISA и BMS205 human E-selectin ELISA. Кровь забирали утром натощак и центрифугировали при 1200g. Полученную плазму разливали в пластиковые пробирки объемом 1,5 мл и замораживали при температуре -20°C. Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica (StatSoft, США), версия 6. При статистической обработке оценивались такие параметры, как медиана (Me), нижний квартиль (LQ) и верхний квартиль (UQ), также производился расчет верхних и нижних процентилей. В качестве критерия достоверности использовали статистический критерий Манна–Уитни для двух несвязанных групп и Краскелла–Уоллиса ANOVA для трех и более несвязанных групп. Достоверными принимались значения при $p < 0,05$.

Результаты

Распределение исследуемых больных по полу и возрасту представлено в таблице.

В соответствии с амбулаторной шкалой хронической ишемии мозга А.И.Федина проводилась оценка неврологического статуса с изучением общемозговых и астенических симптомов, черепных нервов, двигательной, чувствительной и вегетативной системы, речи и других когнитивных функций. При увеличении степени стеноза выявлено

прогрессирование неврологической симптоматики. Были получены достоверные отличия по суммарному баллу между всеми группами исследуемых; $p < 0,05$ (рис. 1).

При стенозах ВСА менее 30% суммарный балл неврологических симптомов составлял 16 [14; 19]; от 30 до 70% – 24 [20; 26]; свыше 70% – 29 [24; 34].

Для оценки общемозговой симптоматики производился опрос жалоб пациентов по следующим критериям: регулярность, характер и интенсивность головных болей и головокружения. Достоверных различий по группам пациентов выявлено не было. При изучении функции черепно-мозговых нервов определялись достоверные отличия между всеми исследуемыми группами пациентов; $p < 0,05$. Значения среднего балла по черепным нервам составляли 2 [2; 3] в 1-й группе, 4 [3; 5] – во 2-й, 5 [5; 5] – в 3-й. Наибольшие изменения выявлены в группе пациентов со стенозами свыше 70%, что свидетельствует о непосредственной вовлеченности ВСА в кровоснабжение ключевых отделов головного мозга.

Анализ двигательной системы включал в себя способность к самообслуживанию, произвольным движениям в конечностях, мышечную силу и мышечный тонус, кожные (брюшные), сухожильные, патологические рефлексы, координацию движений и походку. Достоверные отличия также были получены между всеми тремя группами пациентов ($p < 0,05$) с максимальным проявлением двигательных расстройств при степени стеноза свыше 70%. При этом средний балл данных нарушений составлял 5 [4; 6], 8 [5; 11], 12 [8; 16] в разных группах больных. Данные изменения свидетельствуют об усугублении пирамидной недостаточности при прогрессировании атеросклеротического процесса.

При изучении вегетативных нарушений акцентировали внимание на таких проявлениях, как терморегуляция, гипергидроз, диссомния, синдром Горнера. По мере прогрессирования степени стеноза наблюдалось нарастание вегетативной симптоматики: 3 [3; 4], 4 [3; 5], 5 [5; 5] соответственно; $p < 0,05$.

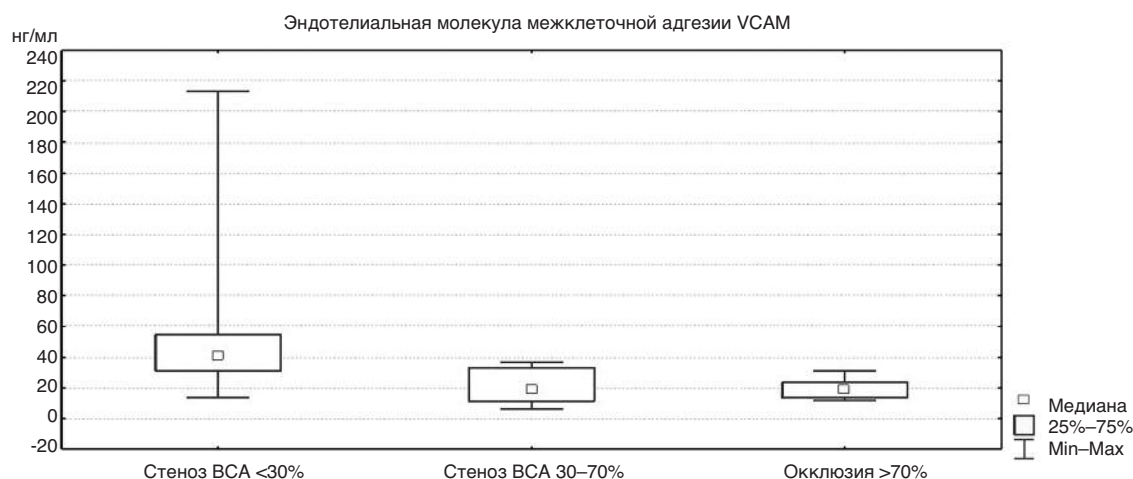
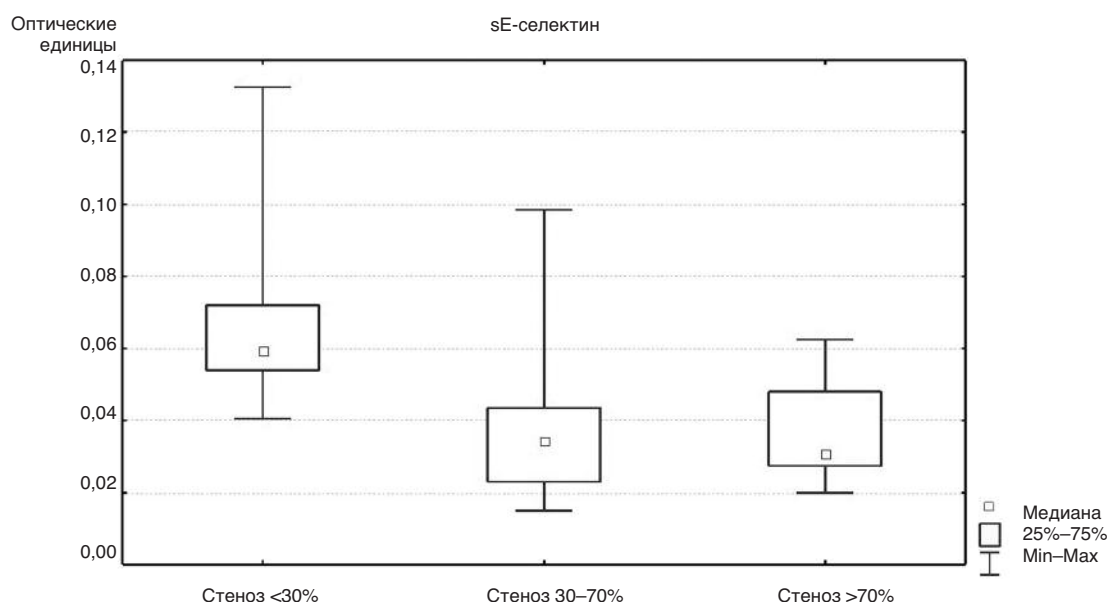
Достоверных отличий по группам при анализе речевых и психических функций, таких как восприятие, продукция речи, калькулятивные способности (счет), амнестические изменения, выявлено не было.

Таким образом, согласно полученным данным, в неврологическом статусе отмечались более выраженные изменения в двигательной системе, патологии черепно-мозговых нервов и вегетативной системе при стенозе ВСА более 70%, в то время как общемозговая симптоматика, речевые и психические функции существенно не отличались по группам.

Изучение показателей контурного анализа «АнгиоСкана 01» выявило различия по ряду исследуемых параметров в 3 группах пациентов. SI крупных проводящих артерий различался наиболее достоверно между 1 и 3-й группами со стенозами ВСА до 30% и со стенозами ВСА 70% и более. У больных с увеличением степени стеноза ВСА возрастали медианы: 7,4 м/с [LQ=7,1; UQ=8,5]; 8,45 м/с [LQ=7,0; UQ=10,5]; 9,5 м/с [LQ=8,9; UQ=10,65] соответственно; $p < 0,05$. Учитывая, что референтные пределы SI колеблются в пределах от 5 до 8 м/с, данные изменения свидетельствуют о нарастании жесткости сосудистой стенки крупных резистивных артерий при усугублении атеросклеротического поражения.

При анализе значений Alp при частоте пульса 75 отмечается тенденция к возрастанию данного показателя с увеличением степени стеноза. Значения данного показателя в 1-й группе составили 17%, во 2-й – 20,32% и в 3-й – 23,24%.

RI в мелких резистивных артериях различался по группам с тенденцией к возрастанию с увеличением степени стеноза. Согласно полученным результатам, RI во всех

Рис. 4. Изучение эндотелиальных молекул межклеточной адгезии VCAM у пациентов с разными степенями атеросклеротического стеноза ВСА ($p < 0,05$).**Рис. 5. Изучение Е-селектина у пациентов с различными степенями атеросклеротического стеноза ВСА ($p < 0,05$).**

трех группах превышал нормальные значения, составляя более 30%: в 1-й группе 36%, во 2-й – 41% и в 3-й – 44%.

Проведение манжеточной пробы не выявило существенных отличий по группам по параметрам индекса окклюзии и сдвига фаз. При анализе индекса окклюзии обращает на себя внимание то, что значения данного показателя во всех трех группах были ниже нормальных и при увеличении степени стеноза ВСА наблюдалась дальнейшая их тенденция к снижению (1,7 – при стенозе ВСА до 30%, 1,55 – при стенозе ВСА 30–70%, 1,4 – при стенозе ВСА более 70%); рис. 2. Данные изменения косвенно свидетельствуют о нарушении функции эндотелия в мелких резистивных артериях у пациентов всех групп, начиная со стенозов до 30%.

Параметр сдвига фаз, отражающий вазомоторный отклик в крупных проводящих артериях, по аналогии с индексом окклюзии, не выявил существенных различий в 3 группах исследуемых. Однако его значения по всем трем группам были ниже 10 мс, что косвенно свидетельствует о нарушении функции эндотелия в крупных мышечных артериях. Значения сдвига фаз в группе больных со стеноза-

ми до 30% составляли 6,6 мс [17; 3,7]; при стенозах от 30 до 70% – 8,05 мс [12,95; 4,6]; при стенозах свыше 70% – 8,55 мс [10,95; 5,55], $p < 0,05$ (рис. 3).

Повышение адгезивности имеет большое значение в патогенезе дисфункции эндотелия при воспалении и атеросклерозе. Общеизвестно, что процесс формирования атеросклеротической бляшки сопровождается сосудистым воспалением. Определение количества эндотелиальной молекулы межклеточной адгезии VCAM свидетельствует о более выраженном процессе сосудистого воспаления при атеросклеротическом поражении ВСА менее 30% по сравнению со стенозами ВСА более 30%, что проиллюстрировано на рис. 4. Медианы [UQ; LQ] при стенозах до 30% составляли 41 нг/мл [58,4; 35,2]; 30–70% – 19,98 нг/мл [37,2; 14,3]; более 70% – 20,1 нг/мл [22,3; 15,1].

Аналогичная тенденция отмечалась при исследовании маркера эндотелиальной дисфункции Е-селектина. Наибольшие значения данного показателя наблюдались у пациентов с атеросклеротическим поражением ВСА до 30%, что свидетельствует о наиболее выраженном процессе воспаления у данной группы больных (рис. 5). Значения Е-се-

лектина в группе больных со стенозами до 30% составляли 0,059 оптические Ед [0,072; 0,054]; от 30 до 70% – 0,034 оптические Ед [0,0435; 0,023]; свыше 70% – 0,03075 оптические Ед [0,048; 0,0275].

Таким образом, в процессе исследования нами было выявлено прогрессирование неврологической симптоматики по мере нарастания степени стеноза ВСА, что отражалось в увеличении нарушений черепных нервов, двигательной, чувствительной и вегетативной системы. Нарастание неврологических симптомов сопровождалось снижением вязкоэластических свойств аорты, повышением жесткости крупных артерий, тонуса мелких резистивных артерий и дисфункцией эндотелия в крупных и мелких мышечных артериях. Изучение показателей контурного анализа «АнгиоСкана 01» и окклюзионной пробы, свидетельствующих об изменениях как в крупных, так и мелких сосудах, могут быть объяснены тем, что сужение просвета сосуда (стеноз) возникает только на II стадии атеросклероза (липосклероз) и вследствие нарушения микроциркуляции по причине отложения жировых скоплений в артериальной стенке [14]. Наибольшие значения Е-селектина и VCAM – у пациентов с атеросклеротическим поражением ВСА до 30%, что свидетельствует о наиболее выраженном процессе воспаления у данной группы больных.

Литература/References

1. Куперберг Е.Б. Окклюзирующие поражения брахиоцефальных артерий (Клиника, ультразвуковая доплерография, ангиография). Автореф. дис. ... канд. мед. наук. 1981; с. 2–24. / Kuperberg E.B. Okklyuziruiushchie porazheniia brakhiocefal'nykh arterii (Klinika, ul'trazvukovaia dopplerografiia, angiografiia). Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. 1981; s. 2–24. [in Russian]
2. Albers GW, Caplan LR, Easton JD et al; TIA Working Group. Transient ischemic attack: proposal for a new definition. *N Engl J Med* 2002; 347: 1713–6.
3. Moore W, Barnett H, Beebe H et al. Guidelines for carotid endarterectomy. A multidisciplinary consensus statement from the Ad Hoc Committee, American Heart Association. *Circulation* 1995; 91 (2): 566–79.
4. Никифоров А.С., Коновалов А.Н., Гусев Е.И. Клиническая неврология. Учебник. Т. II. 2002; с. 54–5. / Nikiforov A.S., Kononov A.N., Gusev E.I. Klinicheskaia nevrologiia. Uchebnik. T. II. 2002; s. 54–5. [in Russian]
5. Deredeyn C, Grubb R., Powers W. Cerebral hemodynamic impairment: methods of measurements and association with stroke risk. *Neurology* 1999; 53: 251–9.
6. Schroeder T. Hemodynamic significance of internal carotid artery disease. *Acta Neurol Scand* 1988; 77: 353–72.
7. Шверд И.Ю., Лишманов Ю.Б. Радионуклеидные методы исследования в оценке цереброваскулярного резерва. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 1999; 5 (1): 63–71. / Shvera I.Iu., Lishmanov Iu.B. Radionukleidnye metody issledovaniia v otsenke tserebrovaskuliarnogo rezerv. *Angiologiia i sosudistaia khirurgiia*. 1999; 5 (1): 63–71. [in Russian]
8. Orosz L, Fulesdi B, Hoksbergen A et al. Assessment of cerebrovascular reserve capacity in asymptomatic and symptomatic hemodynamically significant carotid stenoses and occlusions. *Surg Neurol* 2002; 57 (5): 333–9.
9. Кобалава Ж.Д. Основы превентивной терапии заболеваний, обусловленных атеросклерозом. Справ. практич. врача. 1996; 7: 10–2. / Kobalava Zh.D. Osnovy preventivnoi terapii zabolevani, obuslovlennykh aterosklerozom. Sprav. praktich. vracha. 1996; 7: 10–2. [in Russian]
10. Стулин И.Д. Ультразвуковые методы диагностики в неврологии. *Кремлевская медицина. Клин. вестн.* 2003; 2: 23–8. / Stulin I.D. Ul'trazvukovye metody diagnostiki v nevrologii. *Kremlevskaia meditsina. Klin. vestn.* 2003; 2: 23–8. [in Russian]
11. Шляхто Е.В., Беркович О.А., Моисеева О.М. Клеточные и молекулярно-генетические аспекты эндотелиальной дисфункции. *Вестн. РАМН*. 2004; 10: 50–2. / Shliakhto E.V., Berkovich O.A., Moiseeva O.M. Kletochnye i molekuliarno-geneticheskie aspekty endotelial'noi disfunktsii. *Vestn. RAMN*. 2004; 10: 50–2. [in Russian]
12. Ross R, Glomset J. The pathogenesis of atherosclerosis: part 1. *N Engl J Med* 1976; 295: 369–77, 420–8.
13. Федин А.И., Старых Е.П., Парфенов А.С. и др. Корреляция показателя мозгового кровотока и функций сосудистого эндотелия при атеросклерозе церебральных артерий. *Вестн. РГМУ*. 2012; 4: 27–31. / Fedin A.I., Sarykh E.P., Parfenov A.S. i dr. Korreliatsii pokazatel'ia mozgovogo krovotoka i funktsii sosudistogo endoteliiia pri ateroskleroze tserebral'nykh arterii. *Vestn. RGMU*. 2012; 4: 27–31. [in Russian]
14. Струков А.И., Серов В.В., Саркисов Д.С. Общая патология человека. Руководство для врачей. В 2 т. Т. 2., изд., перераб. и доп. М.: Медицина, 1990. / Strukov A.I., Serov V.V., Sarkisov D.S. Obshchaia patologiiia cheloveka. Rukovodstvo dlia vrachei. V 2 t. T. 2., izd., pererab. i dop. M.: Meditsina, 1990. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Старых Елена Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. неврологии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова». E-mail: sarykh_elena@mail.ru

Баранова Ольга Александровна – канд. биол. наук, зав. учебной лаб. каф. неврологии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова». E-mail: oabaranova@yandex.ru

Цой Ирина Владимировна – аспирант каф. неврологии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова», врач невролог неврологического отделения ЦКБ РАН. E-mail: irine.tsoy@mail.ru