Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова
2019, т. 119, № 8, вып. 2, с. 46-52
https://doi.org/10.17116/jnevro201911908246

S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry
2019, vol. 119, no 8, issue 2, pp. 46-52
https://doi.org/10.17116/jnevro201911908246

Прогностическое значение дисфункции эндотелия и фактора фон Виллебранда в остром и отдаленном периодах геморрагического инсульта полушарной локализации

© Е.И. ГУСЕВ, М.Ю. МАРТЫНОВ, И.А. КОЛЬЦОВ, А.Н. ЯСАМАНОВА, М.С. ФИДЛЕР, И.А. ЩУКИН

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Изучить динамику активности фактора фон Виллебранда (ФВ) и выраженности эндотелиальной дисфункции (ЭД) в остром и отдаленном периодах геморрагического инсульта (ГИ) полушарной локализации и их связь с клиническим состоянием и степенью восстановления.

Материал и методы. Обследованы 50 пациентов (средний возраст 61,6±11,2 года) с ГИ, составивших основную группу, и 30 — с артериальной гипертензией (АГ) (средний возраст 59,6±6,2 года) вошедших в группу сравнения. Пациенты с ГИ были обследованы при поступлении, на 6—8-е и 13—15-е сутки и через 11,1±0,9 мес; пациенты с АГ — при поступлении. Оценивалась динамика состояния пациентов по шкалам NIHSS, комы Глазго и по модифицированной шкале Рэнкина. Агрегация и активность ФВ определялась на агрегометре Биола LA230-2 AGGRWB, ристоцетин-индуцированная агрегация тромбоцитов (РИАТ) — по методу Борна и Габбасова, ристоцетин-кофакторная активность (РКА) ФВ — по Олсону.

Результаты. При ГИ РИАТ в остром периоде была достоверно выше, чем в конечной точке исследования и в группе сравнения, а также выше референтных значений. РИАТ отрицательно коррелировала с объемом гематомы при поступлении и смещением срединных структур ($r \geq -0{,}308$, $p \leq 0{,}035$). Показатели РКА ФВ у пациентов основной группы также были достоверно выше, чем у больных группы сравнения, у которых значения тоже превышали референтные. В остром периоде ГИ у пациентов основной группы РКА ФВ последовательно нарастала, достигая максимальных значений к 13—15-м суткам. В конечной точке наблюдения уровень РКА ФВ снижался относительно острого периода, но был больше, чем в группе с АГ и чем уровень референтных значений. В остром периоде увеличение РКА ФВ на 1% соответствовало повышению риска летального исхода в течение 1 года на 0,5% (95% ДИ 1,001—1,008, p=0,007).

Заключение. ЭД, оцененная на основании активности ФВ, предшествует ГИ, нарастает в остром периоде и сохраняется в отдаленном периоде ГИ, а также имеет важное значение в определении прогноза восстановления и выживаемости.

Ключевые слова: *инсульт, геморрагический инсульт, фактор фон Виллебранда, эндотелиальная дисфункция, эндотелий.*

Информация об авторах:
Гусев Е.И. — https://orcid.org/0000-0003-0742-6875
Мартынов М.Ю. — https://orcid.org/0000-0003-2797-7877; e-mail: m-martin@inbox.ru
Кольцов И.А. — https://orcid.org/0000-0002-9900-4073; e-mail: i-koltsov@mail.ru
Ясаманова А.Н. — e-mail: allaser1@yandex.ru
Фидлер М.С. — https://orcid.org/0000-0001-6464-521x; e-mail: rbmi@mail.ru
Щукин И.А. — https://orcid.org/0000-0002-6308-9706; e-mail: ivashchukin@gmail.com

Как цитировать:
Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Кольцов И.А., Ясаманова А.Н., Фидлер М.С., Щукин И.А. Прогностическое значение дисфункции эндотелия и фактора фон Виллебранда в остром и отдаленном периодах геморрагического инсульта полушарной локализации. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2019;119(8 вып. 2):46-52. https://doi.org/10.17116/jnevro201911908246

Prognostic value of endothelial dysfunction and von Willebrand factor in acute and chronic hemispheric intracerebral hemorrhage

© E.I. GUSEV, M.YU. MARTYNOV, I.A. KOLTSOV, A.N. YASAMANOVA, M.S. FIDLER, I.A. TSHUKIN

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

Objective. To study the changes in endothelial dysfunction and von Willebrand factor activity in acute and chronic stages of hemispheric intracerebral hemorrhage (ICH) and their influence on clinical severity and functional recovery.

Material and methods. Fifty patients with hemispheric ICH, aged 61.6±11.2 years, and 30 patients with AH, aged 59.6±6.2 years,

Автор, ответственный за переписку: Мартынов Михаил Юрьевич — e-mail: m-martin@inbox.ru

Corresponding author: Martynov M.Yu. — e-mail: m-martin@inbox.ru

(comparison group) were examined. Patients with ICH were examined on admission, 6—8th, 13—15th days, and 11.1±0.9 months after stroke onset. Patients with arterial hypertension (AH) were examined on admission. Changes in NIHSS, Glasgow coma scale, and modified Rankin scale were studied. Restocetin induced platelet aggregation (RIPA) was assessed by optical aggregometry (BIOLA LA230-2 AGGRWB) in modification by G. Born and Z. Gabbasov. von Willebrand factor (vWF) activity was examined as described by J. Olson.

Results. RIPA was significantly higher in acute ICH compared to chronic ICH, AH and reference values. RIPA values were negatively correlated with hematoma volume and midline shift ($r \geq -0.308$, $p \leq 0.035$). vWF activity was significantly higher in ICH patients than in AH and reference values. Patients with AH also had significantly higher vWF activity than reference values. In acute ICH, vWF activity steadily increased reaching maximal values by 13—15th day. In chronic ICH, vWF activity decreased compared to the acute phase, but still remained higher than in AH patients or reference values. In acute phase, 1% increment in vWF values resulted in 0.5% increase in the risk of death during the follow-up period (95% CI 1.001—1.008, $p=0.007$).

Conclusion. Endothelial dysfunction assessed by vWF activity increases during the acute hemispheric ICH and remains elevated in the chronic stage. vWF activity may be used as a marker in assessing stroke outcome and prognosis.

Keywords: *stroke, intracerebral hemorrhage, von Willebrand factor, endothelial dysfunction, endothelium.*

Information about the authors:
Gusev E.I. — https://orcid.org/0000-0003-0742-6875
Martynov M.Yu. — https://orcid.org/0000-0003-2797-7877; e-mail: m-martin@inbox.ru
Koltsov I.A. — https://orcid.org/0000-0002-9900-4073; e-mail: i-koltsov@mail.ru
Yasamanova A.N. — e-mail: allaser1@yandex.ru
Fidler M.S. — https://orcid.org/0000-0001-6464-521x; e-mail: rbmi@mail.ru
Tshukin I.A. — https://orcid.org/0000-0002-6308-9706; e-mail: ivashchukin@gmail.com

To cite this article:
Gusev EI, Martynov MYu, Koltsov IA, Yasamanova AN, Fidler MS, Tshukin IA. Prognostic value of endothelial dysfunction and von Willebrand factor in acute and chronic hemispheric intracerebral hemorrhage. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;119(8 vyp. 2):46-52. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro201911908246

Введение

Геморрагический инсульт (ГИ) является одной из наиболее тяжелых форм острых нарушений мозгового кровообращения. Ведущей причиной ГИ является артериальная гипертензия (АГ), которая сопровождается эндотелиальной дисфункцией (ЭД) [1, 2]. Одним из основных маркеров ЭД является фактор фон Виллебранда (ФВ). Содержание 75—80% ФВ в крови обусловлено его постоянной секрецией эндотелиальными клетками [3]. Повреждение эндотелия сопровождается дополнительным выделением активного ФВ за счет экзоцитоза телец Вейбеля—Паладе [4, 5], и именно этот крупноразмерный ФВ играет важную роль в развитии/усилении ЭД, в том числе при цереброваскулярной патологии [6]. В связи с этим изучение активности ФВ может использоваться для определения состояния эндотелия, включая ЭД [7, 8].

ФВ напрямую или косвенно участвует во многих физиологических процессах [9]. Он является ключевым звеном в адгезии тромбоцитов к поврежденной сосудистой стенке, регулирует коагуляционный гемостаз, секрецию и транспортировку различных соединений, воспаление и ангиогенез [10]. Его активность меняется при ряде состояний и заболеваний, при этом ее повышение даже до верхних границ физиологических значений, особенно в сочетании с другими сосудистыми факторами риска, может увеличивать риск развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний [11, 12]. Роль ФВ в развитии цереброваскулярной патологии достаточно полно изучена в условиях эксперимента. По данным H. Xu и соавт. [13], блокирование ФВ его протеазой (ADAMTS 13) улучшает ангионеогенез после экспериментального ишемического инсульта и способствует более быстрому восстановлению неврологических функций. При экспериментальном ГИ повышенная активность ФВ и выраженное его накопление в перифокальной области коррелируют с худшим исходом [14]. Введение экзогенного ФВ сопровождается усилением проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), вазогенным отеком, локальной воспалительной реакцией и дополнительным поражением нейронов [14]. В клинических условиях повышение активности ФВ отмечается в остром периоде ишемического инсульта [15, 16]. Кроме того, имеется связь между исходной тяжестью состояния пациента, определяемой по шкале NIHSS, и степенью повышения активности ФВ [16]. При ГИ изменения активности ФВ были отмечены в 1-е сутки заболевания [17—19] и в восстановительном периоде [20].

Цель настоящего исследования — изучение динамики активности ФВ и выраженности ЭД в остром и отдаленном периодах ГИ полушарной локализации, а также их связи с тяжестью клинического состояния и степенью восстановления функций больного.

Материал и методы

Обследованы 50 больных с ГИ полушарной локализации (основная группа) и 30 пациентов с эссенциальной АГ (группа сравнения). Пациенты обеих групп были сопоставимы по полу, возрасту, степени и продолжительности АГ, а также уровню артериального давления **(табл. 1)**.

Критериями включения в основную группу были первый ГИ в больших полушариях головного мозга, подтвержденный КТ, госпитализация в первые 24 ч заболевания, возраст 45—85 лет и эссенциальная АГ как причина инсульта. *Критериями включения в группу сравнения* служили отсутствие геморрагических/ишемических инсультов в анамнезе и по данным

***Таблица 1.* Демографическая/клиническая характеристика основной группы и группы сравнения**

***Table 1.* Demographic/clinical characteristics of patients in the main group and control patients**

Характеристика	Основная группа (n=50)	Группа сравнения (n=30)
Возраст, годы	61,6±11,2	59,6±6,2
Мужской пол, %	31 (62,0%)	18 (60,0%)
Степень АГ (I/II/III)	3/25/22	6/14/10
Продолжительность АГ, годы	21,8±9,5	19,6±10,8
САД, мм рт.ст.	167±30	157±14
ДАД, мм рт.ст.	97±16	95±6

КТ, эссенциальная АГ, нахождение в группе риска развития ГИ, возраст 45—85 лет. *Критериями невключения в обеих группах* были инсульты в анамнезе или по данным КТ, инфаркт миокарда (острый и в анамнезе), гемодинамически значимые стенозы магистральных артерий головы, декомпенсированный сахарный диабет, онкологические и гематологические заболевания с нарушением гемостаза, соматические заболевания в терминальной стадии, а также беременность. Кроме того, *критериями невключения в основной группе* являлись внутримозговое кровоизлияние вследствие разрыва артериальной аневризмы или артериовенозной мальформации, субарахноидальное или внутрижелудочковое кровоизлияния без внутримозговой гематомы.

Пациенты основной группы наблюдались на протяжении 11,1±0,9 мес и были обследованы 4 раза: при поступлении, на 6—8-е и 13—15-е сутки и через 11,1±0,9 мес после дебюта заболевания **(рис. 1)**. Пациенты группы сравнения обследовались однократно при поступлении. В обеих группах клиническое обследование наряду с оценкой соматического статуса включало изучение в динамике неврологической симптоматики по шкале NIHSS, уровня сознания по шкале комы Глазго (ШКГ) и исхода заболевания по модифицированной шкале Рэнкина (mRS). Лабораторное исследование включало: оценку абсолютного содержания тромбоцитов в крови (PLT), среднего объема тромбоцитов (MPV), относительной ширины распределения тромбоцитов по объему (PDW) и тромбокрита (PCT). Агрегацию и активность ФВ определяли на агрегометре Биола LA230-2 с программным обеспечением AGGRWB, ристоцетин-индуцированную агрегацию тромбоцитов (РИАТ) — по турбидиметрическому методу G. Born [21] и методу анализа флюктуаций светопропускания З.И. Габбасова с оценкой среднего размера агрегатов [22]. Скорость агрегации тромбоцитов рассчитывалась по углу нарастания оптической плотности. Выбор этой методики был обусловлен возможностью не только оценить способность ФВ к связыванию с интегрином тромбцитов $\alpha_{IIb}\beta_3$ [23], но и опосредованно определить выраженность активации эндотелия, поскольку ристоцетин вызывает образование тромбоцитарных агрегатов, в том числе за счет взаимодействия с CD62E+ эндотелиальными микрочастицами [24]. Ристоцетин-кофакторную активность (РКА) ФВ выявляли по максимальной скорости агглютинации с помощью калибровочного графика по методу J. Olson и соавт. [25], что позволяло оценивать выраженность ЭД в динамике по степени нарастания активности ФВ [7].

Статистический анализ проводили с применением программного обеспечения SPSS 23,0. Нормальность распределения данных оценивалась с использованием теста Шапиро—Уилка и графиков квантиль—квантиль. Наличие выбросов определялось по диаграммам размаха. В случае необходимости экстремальные значения исключались из расчетов. В зависимости от нормальности распределения непрерывные числовые данные в независимых выборках сравнивались при помощи *t*-теста

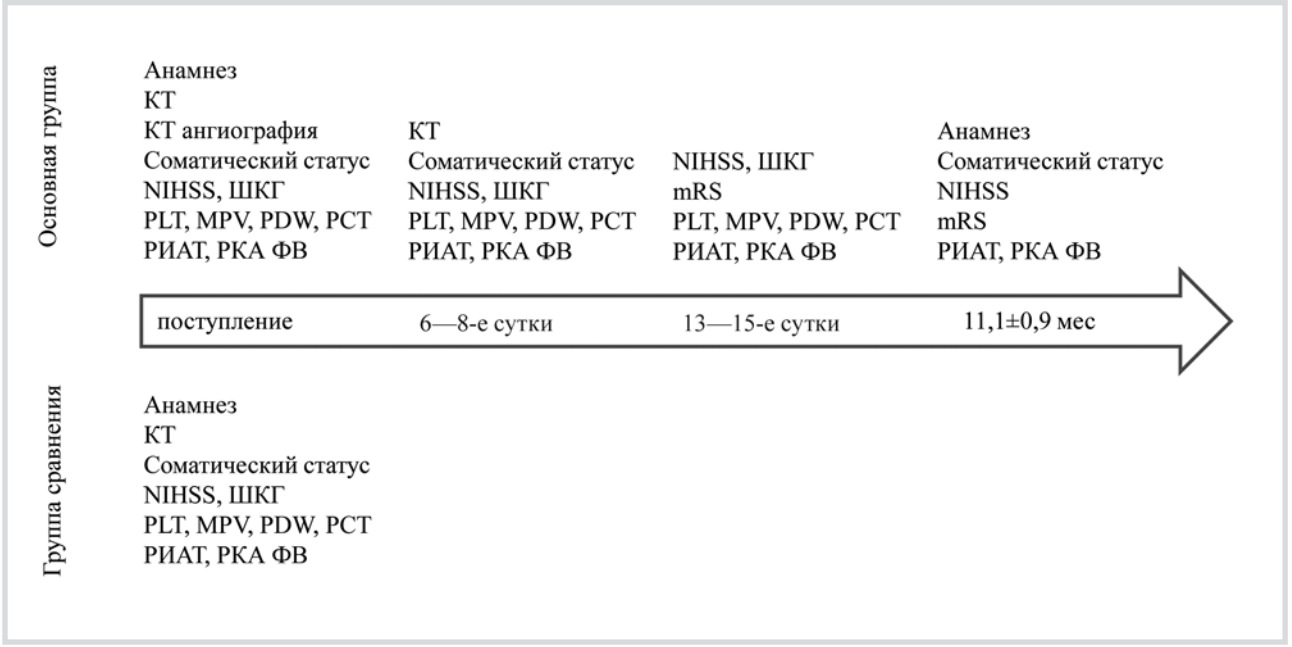

***Рис. 1.* Дизайн исследования.**

***Fig. 1.* Study design.**

***Таблица 2.* Динамика РИАТ в остром и отдаленном периодах полушарного ГИ**

***Table 2.* Changes in ristocetic-induced platelet aggregation in acute and chronic phases of hemispheric intracerebral hemorrhage**

Срок наблюдения	РИАТ (%)		
	основная группа (n=50)	группа сравнения (n=30)	референтные значения
Поступление	78,0±20,7*#	57,7±11,1	60±10
6—8-е сутки	82,0±23,9*#	—	—
13—15-е сутки	75,5±26,1*#	—	—
11,1±0,9 мес	64,6±17,5	—	—

Примечание. *— p<0,05 при сопоставлении с группой сравнения и референтными значениями; # — p<0,05 при сопоставлении с показателями через 11,1±0,9 мес.

Note * — p<0.05 compared to control group and reference values; # — p<0.05 compared to values after 11.1±0.9 months.

***Таблица 3.* Динамика РКА ФВ в остром и отдаленном периодах полушарного ГИ**

***Table 3.* Changes in ristocetic-cofactor activity of von Willebrand factor in acute and chronic phases of hemispheric intracerebral hemorrhage**

Срок наблюдения	РКА ФВ		
	основная группа (n=50)	группа сравнения (n=30)	референсная группа
Поступление	145,0% [117,5—198,0%]*	128,5% [115,8—142,3%]**	100±15%
6—8-е сутки	175,5% [94,3—237,3%]*	—	—
13—15-е сутки	209,0% [144,0—290,0%]*#	—	—
11,1±0,9 мес	158,0% [106,0—195,0%]*	—	—

Примечание. * — p<0,05 при сопоставлении с группой сравнения и с референтными значениями; ** — p<0,05 при сопоставлении с референтными значениями; # — p<0,05 при сопоставлении с показателями при поступлении, на 6—8-е сутки и через 11,1±0,9 мес.

Note. * — p<0.05 compared to control group and reference values; ** — p<0.05 compared to reference values; # — p<0.05 compared to values on admission, 6—8th day, and after 11.1±0.9 months.

для независимых выборок или критерия Манна—Уитни, а в парных выборках — t-теста для зависимых выборок или критерия Уилкоксона. Номинальные данные сравнивались по критерию χ^2 Пирсона с коррекцией по Йейтсу. Для исследования связи между изучаемыми параметрами применялся коэффициент корреляции Пирсона или Спирмена. Для оценки влияния изучаемых факторов на выживаемость и восстановление в остром и отдаленном периодах ГИ проводили регрессионный анализ Кокса и порядковый регрессионный анализ. Данные представлены в виде среднего значения со среднеквадратическим отклонением, в виде медианы и межквартильного размаха или в виде процентного соотношения. Во всех случаях выводы считались статистически значимыми при p<0,05.

Результаты

РИАТ

У пациентов основной группы при поступлении и на протяжении всего острого периода ГИ РИАТ была достоверно выше, чем в конечной точке исследования, в группе сравнения и выше референтных значений. В конечной точке исследования в основной группе РИАТ не отличалась достоверно от группы сравнения и от референтных значений, что свидетельствовало о преходящем характере повышения РИАТ в остром периоде ГИ **(табл. 2)**.

РИАТ в первые 3 сут отрицательно коррелировала с объемом гематомы при поступлении (r= –0,308, p=0,035) и смещением срединных структур (r= –0,376, p=0,009). Такая корреляция могла потенциально отражать обратную связь между активностью тромбоцитов и объемом гематомы, т.е. свидетельствовала о гемостатической роли активного ФВ вследствие усиления его взаимодействия с тромбоцитами в острейшем периоде заболевания.

РКА ФВ

При поступлении уровень РКА ФВ у пациентов основной группы был достоверно больше референсных значений и показателей группы сравнения **(табл. 3)**, что свидетельствовало о гиперактивации эндотелиальных клеток и повышении секреции ФВ уже непосредственно после развития инсульта. В группе сравнения РКА ФВ также была достоверно выше референсных значений, что отражало ЭД в этой группе вследствие АГ и соответствовало ранее проведенным исследованиям [12, 19].

В основной группе к 6—8-м суткам заболевания РКА ФВ достоверно возрастала по сравнению с 1—3-ми сутками и продолжала увеличиваться до 13—15 сут, достигая в этот период максимальных значений и достоверно отличаясь от показателей на 6—8-е сутки заболевания **(см. табл. 3)**. Полученные результаты свидетельствовали о нарастании ЭД на протяжении всего острого периода ГИ.

В конечной точке наблюдения (11,0±0,9 мес) отмечалось снижение РКА ФВ по отношению к острому периоду заболевания. В то же время значение РКА ФВ в конечной точке достоверно отличалось только от уровня активации на 13—15-е сутки и оставалось высоким как на 1—3-и, так и 6—8-е сутки заболевания. Необходимо также обратить внимание, что, несмотря на снижение РКА ФВ, даже в конечной точке исследования этот показатель в основной группе оставался на достоверно более высоком уровне, чем в группе сравнения. Таким образом, полной нормализации активности ФВ и регресса ЭД даже через 11,0±0,9 мес после ГИ не наблюдалось, т.е. перенесенный ГИ выводил ЭД на более высокий уровень не только в остром, но и в отдаленном периоде **(см. табл. 3)**.

РКА ФВ коррелировала со значениями по шкале NIHSS, с объемом гематомы и со смещением срединных структур (r⩾0,33, p⩽0,029), а также со значениями по ШКГ (r=–0,29, p=0,037), что являлось показателем связи между тяжестью

Таблица 4. **Демографическая/клиническая характеристика подгрупп выживших и умерших в остром периоде полушарного ГИ**

Table 4. **Demographic/clinical characteristics of patients in the acute stage of hemispheric intracerebral hemorrhage with favorable/unfavorable outcome**

Показатель	Выжившие (n=29)	Умершие (n=21)
Возраст, года	61,0±9,1	62,4±13,8
Мужской пол	17 (58,6%)	14 (66,7%)
САД, мм рт.ст.	167±28	166±33
ДАД, мм рт.ст.	97±18	97±14
NIHSS, баллы	8 [6—13]*	21 [18—37]
Уровень сознания по ШКГ, баллы	15 [14—15]*	10 [6—14]
РИАТ, оптическая плотность (%)	79,4±14,9	76,1±26,4
РИАТ, размер агрегатов (мкм)	5,27±1,33	5,04±1,50
РИАТ, скорость агрегации (%/мин)	123,1±32,9	118,4±46,7
PLT, тыс./мкл	203,0±50,4	205,3±67,9
MPV, фл	8,8±1,5	8,8±1,3
PDW, %	14,1±2,7	14,4±2,5
PCT, %	0,18±0,06	0,18±0,06
Объем гематомы, мл	12,0 [8,5—25,5]*	35,0 [21,5—62,5]
Смещение срединных структур, мм	0,0 [0,0—2,0]*	6,0 [0,0—8,0]
Ширина перифокального отека, мм	3,0 [2,0—7,0]	6,0 [3,0—7,5]

Примечание. * — p<0,05 при сопоставлении с группой сравнения.
Note. * — p<0.05 compared to control group.

Таблица 5. **Динамика РКА ФВ у выживших и умерших больных**

Table 5. **Changes in ristocetic-cofactor activity of von Willebrand factor in patients with favorable/unfavorable outcome**

Срок наблюдения	РКА ФВ	
	выжившие больные	умершие больные
Поступление	132,0% [94,0—160,5%]*#	169,5% [134,3—258,5%]
6—8-е сутки	142,5% [91,3—223,3%]*#	238,0% [199,5—550,8%]
13—15-е сутки	201,5% [151,0—271,5%]	—
11,1±0,9 мес	158,0% [106,0—195,0%]	—

Примечание. * — p<0,05 при сопоставлении с подгруппой умерших больных; # — p<0,05 при сопоставлении в динамике у выживших больных с показателями на 13—15-е сутки.
Note. * — p<0.05 compared to patients with unfavorable outcome; # — p<0.05 difference between values on admission/6—8th day and values on 13—15th day in patients with favorable outcome.

ГИ и выраженностью ЭД. РКА ФВ в обеих группах положительно коррелировала с возрастом (r=0,29, p=0,041), что могло отражать увеличение ДЭ с возрастом, которое было отмечено в ряде исследований [26, 27].

РКА ФВ и исход заболевания

Для оценки связи между РКА ФВ и исходом заболевания пациенты основной группы ретроспективно были разделены на подгруппы выживших и умерших. При поступлении в стационар пациенты подгрупп были сопоставимы по демографическим и лабораторным показателям, что позволило исключить влияние последних на результаты, однако больные подгрупп достоверно различались по сумме баллов по NIHSS и ШКГ, а также объему гематомы и степени смещения срединных структур **(табл. 4)**. В подгруппе умерших в остром периоде РКА ФВ на 1—3-и и 6—8-е сутки заболевания была достоверно выше, чем в подгруппе выживших, при этом к 6—8-м суткам разрыв между подгруппами усиливался **(табл. 5)**. Прирост РКА ФВ в подгруппе умерших в интервале от 1—3 до 6—8 сут заболевания составил 68,4±19,8% и был достоверно больше (p=0,0002), чем в подгруппе выживших — 10,3±6,5%.

В подгруппе выживших к 13—15-м суткам наблюдалось дальнейшее нарастание РКА ФВ **(см. табл. 5)**, которая достоверно превышала показатели этой же подгруппы на 6—8-е сутки, тем не менее не достигая значений подгруппы умерших на 6—8-е сутки.

Для подтверждения связи между РКА ФВ и вероятностью летального исхода в остром и отдаленном периодах ГИ был проведен регрессионный анализ Кокса. По результатам анализа было установлено, что увеличение РКА ФВ на 1% соответствовало увеличению риска летального исхода во время стационарного лечения на 0,4% (95% ДИ 1,001—1,008, p=0,023). С учетом умерших в отдаленном периоде увеличение РКА ФВ на 1% соответствовало повышению риска летального исхода в течение 1 года на 0,5% (95% ДИ 1,001—1,008, p=0,007), кроме того, результаты оставались аналогичными после добавления в модель возраста как фактора, связанного с повышением РКА ФВ.

Связь РКА ФВ на 1—3-и сутки с исходом заболевания и баллами по шкале mRS через 11,0±0,9 мес была изучена на основании одномерной порядковой регрессионной модели. Результаты анализа подтвердили прогностическую значимость РКА ФВ: на каждый 1 пункт увеличения РКА

ФВ отношение шансов для более неблагоприятного исхода с развитием стойкой инвалидности или летального исхода составило 1,010 (95% ДИ 1,001—1,018, p=0,027).

Заключение

ЭД является одним из интегральных показателей состояния сосудистой стенки и риска развития острой и хронической сосудистой патологии, включая цереброваскулярную недостаточность. ФВ рассматривается как один из значимых маркеров ЭД, и уровень его активности используется для оценки состояния в остром периоде инфаркта миокарда или церебрального инсульта, а также для прогнозирования восстановления в отдаленном периоде заболевания [28, 29]. В связи с этим комплексная оценка показателей активности ФВ имеет клинико-прогностическое значение.

В настоящем исследовании показано, что развитие ГИ полушарной локализации вследствие АГ сопровождалось повышением активности ФВ. Ранее L. Liu и соавт. [17] и P. Bath и соавт. [18] при однократном исследовании ФВ в первые 72 ч после ГИ выявили увеличение его активности. Анализ динамики активности ФВ показал поступательное ее усиление на протяжении острого периода ГИ, что свидетельствовало о нарастании ЭД. Похожие результаты были получены в исследованиях B. Horvath и соавт. [19] и N. Tóth и соавт. [29] при изучении динамики ФВ в первую неделю инфаркта миокарда или ишемического инсульта. Результаты настоящего исследования показали, что ГИ сопровождался нарастанием ЭД не только в остром периоде заболевания, изменения ЭД сохранялись на протяжении всего периода наблюдения (почти 1 год). При этом важно отметить, что РКА ФВ даже спустя 11,1±0,9 мес после инсульта была достоверно выше аналогичных показателей в группе сравнения, т.е. перенесенный инсульт способствовал усилению предшествовавшей ЭД.

Быстрое и выраженное повышение активности ФВ имело прогностическое значение: у пациентов с большей активностью ФВ отмечались более выраженная очаговая симптоматика, более тяжелая инвалидизация и чаще наступал летальный исход. Наиболее неблагоприятным для прогноза в отношении выживаемости оказался значительный прирост (>50%) ФВ в интервале от 1—3 до 6—8 сут заболевания. Таким образом, как исходно высокая активность ФВ, так и быстрое ее нарастание в остром периоде заболевания были связаны с неблагоприятными исходами ГИ. Полученные в настоящем исследовании результаты подтверждают данные ранее выполненной экспериментальной работы X. Zhu и соавт. [14], в которой была описана связь между повышением активности ФВ и неудовлетворительным восстановлением животных после ГИ.

Другим аспектом настоящего исследования является вопрос о наличии ЭД, предшествующей ГИ. Исходя из сопоставления активности РКА ФВ в группе ГИ и группе АГ при поступлении (отсутствие различий в возрасте, исходной тяжести и продолжительности АГ и уровня АД между группами), можно предположить, что ГИ развивался на фоне уже имеющейся ЭД, которая усиливалась в последующий период заболевания.

Увеличение РИАТ в остром периоде заболевания было преходящим и, вероятнее всего, носило компенсаторный характер. Необходимо отметить наличие обратной корреляционной связи между активностью РИАТ и объемом гематомы, а также смещением срединных структур, что отражало гемостатическую роль взаимодействия крупноразмерного ФВ с тромбоцитами и эндотелиальными микрочастицами $CD62E^{+}$. Полученные в настоящем исследовании результаты совпадают с экспериментальными данными, свидетельствующими, что блокирование взаимодействия ФВ с интегрином тромбоцитов $\alpha_{IIb}\beta_3$ моноклональными антителами приводит к более частой геморрагической трансформации ишемического очага [30].

Таким образом, у пациентов с ГИ вследствие АГ ЭД является фоновым состоянием, предшествующим сосудистому событию. ЭД усиливается во время развития инсульта и сохраняется в отделенном периоде, а ее выраженность может служить прогностическим признаком восстановления и исхода заболевания.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, Rangarajan S, Islam S, Pais P, McQueen MJ, Mondo C, Damasceno A, Lopez-Jaramillo P, Hankey GJ, Dans AL, Yusoff K, Truelsen T, Diener HC, Sacco RL, Ryglewicz D, Czlonkowska A, Weimar C, Wang X, Yusuf S; INTERSTROKE investigators. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet.* 2010;376(9735):112-123. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60834-3
2. Brandes RP. Endothelial dysfunction and hypertension. *Hypertension.* 2014;64(5):924-928. https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03575
3. Giblin JP, Hewlett LJ, Hannah MJ. Basal secretion of von Willebrand factor from human endothelial cells. *Blood.* 2008;112(4):957-964. https://doi.org/10.1182/blood-2007-12-130740
4. Tsai HM, Nagel RL, Hatcher VB, Seaton AC, Sussman II. The high molecular weight form of endothelial cell von Willebrand factor is released by the regulated pathway. *Br J Haematol.* 1991;79(2):239-245. https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1991.tb04528.x
5. Lopes da Silva M, Cutler DF. von Willebrand factor multimerization and the polarity of secretory pathways in endothelial cells. *Blood.* 2016;128(2):277-285. https://doi.org/10.1182/blood-2015-10-677054
6. Dhanesha N, Prakash P, Doddapattar P, Khanna I, Pollpeter MJ, Nayak MK, Staber JM, Chauhan AK. Endothelial cell-derived von Willebrand factor is the major determinant that mediates von Willebrand factor-dependent acute ischemic stroke by promoting postischemic thrombo-inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2016;36(9):1829-1837. https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.116.307660
7. Denis CV, Lenting PJ. von Willebrand factor: at the crossroads of bleeding and thrombosis. *Int J Hematol.* 2012;95(4):353-361. https://doi.org/10.1007/s12185-012-1041-x
8. Sabayan B, Westendorp RG, Grond Jv, Stott DJ, Sattar N, van Osch MJ, van Buchem MA, de Craen AJ. Markers of endothelial dysfunction and cerebral blood flow in older adults. *Neurobiol Aging.* 2014;35(2):373-377. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2013.08.020
9. Vischer UM. von Willebrand factor, endothelial dysfunction, and cardiovascular disease. *J Thromb Haemost.* 2006;4(6):1186-1193. https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.01949.x
10. Lenting PJ, Casari C, Christophe OD, Denis CV. von Willebrand factor: the old, the new and the unknown. *J Thromb Haemost.* 2012;10(12):2428-2437. https://doi.org/10.1111/jth.12008

11. Sadler JE. Von Willebrand factor: two sides of a coin. *J Thromb Haemost.* 2005;3(8):1702-1709. https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2005.01369.x

12. Iida M, Nihei M, Yamazaki M, Sawaguchi M, Honjo H, Kodama I, Kamiya K. Predictive value of von Willebrand factor for adverse clinical outcome in hypertensive patients with mild-to-moderate aortic regurgitation. *J Hum Hypertens.* 2008;22(4):275-281. https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1002321

13. Xu H, Cao Y, Yang X, Cai P, Kang L, Zhu X, Luo H, Lu L, Wei L, Bai X, Zhu Y, Zhao BQ, Fan W. ADAMTS13 controls vascular remodeling by modifying vWF reactivity during stroke recovery. *Blood.* 2017;130(1):11-22. https://doi.org/10.1182/blood-2016-10-747089

14. Zhu X, Cao Y, Wei L, Cai P, Xu H, Luo H, Bai X, Lu L, Liu JR, Fan W, Zhao BQ. von Willebrand factor contributes to poor outcome in a mouse model of intracerebral haemorrhage. *Sci Rep.* 2016;6:35901. https://doi.org/10.1038/srep35901

15. Суслина З.А., Танашян М.М., Домашенко М.А., Ионова В.Г., Чечеткин А.О. Дисфункция эндотелия при ишемических нарушениях мозгового кровообращения. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2008;2(1):4-11.
Suslina ZA, Tanashyan MM, Domashenko MA, Ionova VG, Chechetkin AO. Disfunktsiya endoteliya pri ishemicheskih narusheniyah mozgovogo krovoobratsheniya. *Annaly Klinicheskoi i Eksperimental'noi Nevrologii.* 2008;2(1):4-11. (In Russ.).

16. Prochazka V, Jonszta T, Czerny D, Krajca J, Roubec M, Macak J, Kovar P, Kovarova P, Pulcer M, Zoubkova R, Lochman I, Svachova V, Pavliska L, Vrtkova A, Kasprak D, Gumulec J, Weisel JW. The role of von Willebrand factor, ADAMTS13, and cerebral artery thrombus composition in patient outcome following mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke. *Med Sci Monit.* 2018;24:3929-3945. https://doi.org/10.12659/MSM.908441

17. Liu L, Lin Z, Shen Z. Changes of von Willebrand factor and antithrombin III levels in acute stroke: difference between thrombotic and haemorrhagic stroke. *Thromb Res.* 1993;72(4):353-358. https://doi.org/10.1016/0049-3848(93)90145-e

18. Bath PMW, Blann A, Smith N, Butterworth RJ. von Willebrand factor, P-selectin and fibrinogen levels in patients with acute ischaemic and haemorrhagic stroke, and their relationship with stroke subtype and functional outcome. *Platelets.* 1998;9(3-4):155-159. https://doi.org/10.1080/09537109876618

19. Horvath B, Hegedus D, Szapary L, Marton Z, Alexy T, Koltai K, Czopf L, Wittmann I, Juricskay I, Toth K, Kesmarky G. Measurement of von Willebrand factor as the marker of endothelial dysfunction in vascular diseases. *Exp Clin Cardiol.* 2004;9(1):31-34.

20. Мирсаева Г.Х., Хакимова Р.А. Эндотелиальная дисфункция у больных с артериальной гипертензией после перенесенного геморрагического инсульта. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2017;62(12):725-729.
Mirsaeva GKh, Khakimova RA. Endotelial'aya disfunktsiya u bol'nyh s arterial'noi gipertenziei posle perenesennogo gemorragicheskogo insulta. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika.* 2017;62(12):725-729. (In Russ.). https://doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-12-725-729

21. Born GVR. Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal. *Nature.* 1962;194(4832):927-929. https://doi.org/10.1038/194927b0

22. Gabbasov Z, Popov E, Gavrilov I, Pozin E. Platelet-aggregation — the use of optical-density fluctuations to study microaggregate formation in platelet suspension. *Thromb Res.* 1989;54(3):215-223. https://doi.org/10.1016/0049-3848(89)90229-6

23. Sadler JE. Biochemistry and genetics of von Willebrand factor. *Annu Rev Biochem.* 1998;67:395-424. https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.67.1.395

24. Jy W, Jimenez JJ, Mauro LM, Horstman LL, Cheng P, Ahn ER, Bidot CJ, Ahn YS. Endothelial microparticles induce formation of platelet aggregates via a von Willebrand factor/ristocetin dependent pathway, rendering them resistant to dissociation. *J Thromb Haemost.* 2005;3(6):1301-1308. https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2005.01384.x

25. Olson J, Brockway W, Fass D, Magnuson M, Bowie E. Evaluation of ristocetin-Willebrand factor assay and ristocetin-induced platelet-aggregation. *Am J Clin Pathol.* 1975;63(2):210-218. https://doi.org/10.1093/ajcp/63.2.210

26. Coppola R, Mari D, Lattuada A, Franceschi C. von Willebrand factor in Italian centenarians. *Haematologica.* 2003;88(1):39-43.

27. Albánez S, Ogiwara K, Michels A, Hopman W, Grabell J, James P, Lillicrap D. Aging and ABO blood type influence von Willebrand factor and factor VIII levels through interrelated mechanisms. *J Thromb Haemost.* 2016;14(5):953-963. https://doi.org/10.1111/jth.13294

28. Boos CJ, Balakrishnan B, Blann AD, Lip GY. The relationship of circulating endothelial cells to plasma indices of endothelial damage/dysfunction and apoptosis in acute coronary syndromes: implications for prognosis. *J Thromb Haemost.* 2008;6(11):1841-1850. https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2008.03148.x.

29. Tóth NK, Székely EG, Czuriga-Kovács KR, Sarkady F, Nagy O, Lánczi LI, Berényi E, Fekete K, Fekete I, Csiba L, Bagoly Z. Elevated factor VIII and von Willebrand factor levels predict unfavorable outcome in stroke patients treated with intravenous thrombolysis. *Front Neurol.* 2018;8:721. https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00721

30. De Meyer SF, Stoll G, Wagner DD, Kleinschnitz C. von Willebrand factor an emerging target in stroke therapy. *Stroke.* 2012;43(2):599-606. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.628867

Поступила 31.07.19

Received 31.07.19

Принята к печати 08.08.19

Accepted 08.08.19