Фармакологическая коррекция эндотелиальной дисфункции при атеросклеротической хронической ишемии головного мозга

А.И. ФЕДИН[1], Е.П. СТАРЫХ[1]*, А.С. ПАРФЕНОВ[2], О.П. МИРОНОВА[1], Е.К. АБДРАХМАНОВА[3], Е.В. СТАРЫХ[1, 3]

[1]Кафедра неврологии факультета усовершенствования врачей ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва; [2]Гематологический научный центр, Москва; [3]Центральная клиническая больница Святителя Алексия, Москва

Pharmacotherapy of endothelial dysfunction in patients with atherosclerotic brain ischemia

A.I. FEDIN, E.P. STARYKH, A.S. PARFENOV, O.P. MIRONOVA, E.K. ABDRAKHMANOVA, E.V. STARYKH

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; Hematologic Research Center, Moscow; Clinical Hospital Sv. Alekcia, Moscow

У пациентов с III стадией хронической ишемии головного мозга изучали влияние депротеинизированного гемодериват крови телят, тиоктовой кислоты и винпоцетина с пирацетамом на функцию эндотелия. При фармакологическом воздействии отмечалось улучшение свойств эндотелия как крупных, так и мелких сосудов. После курса лечения характеризующий функцию мелких сосудов показатель индекса окклюзии принимал нормальные значения, а сдвиг фаз референсных значений не достигал. Это может свидетельствовать о том, что изначально мелкие артерии при атеросклерозе сосудов головного мозга подвержены изменениям в меньшей степени по сравнению с артериями крупного и среднего калибров. Из используемых лекарственных препаратов наиболее эффективными для коррекции эндотелиальной дисфункции являются депротеинизированный дериват крови телят и тиоктовая кислота.

Ключевые слова: *эндотелиальная дисфункция, депротеинизированный гемодериват крови телят, тиоктовая кислота, винпоцетин, пирацетам.*

We studied the effect of deproteinized hemoderivative of calf blood, thioctic acid and vinpocetine with piracetam on the endothelial function in patients with chronic cerebral ischemia stage III. After pharmacological treatment, there was the improvement in the endothelium properties of both large and small blood vessels. The index of occlusion that characterized the function of small vessels reached normal values while the phase shift did not approach to the reference values. This notion indicates that in cerebral atherosclerosis small arteries initially are subject to alterations to a lesser extent compared to the arteries of large and medium caliber. The most effective medicines of those used for the correction of endothelial dysfunction are deproteinized hemoderivative of calf blood and thioctic acid.

Key words: *endothelial dysfunction, deproteinized hemoderivative of calf blood, thioctic acid, vinpocetine, piracetam.*

В ряде исследований [12, 17, 18] было показано, что основные факторы риска развития атеросклероза сопровождаются нарушением эндотелийзависимой вазодилатации. В ранее проведенной работе [9] у больных с атеросклерозом брахиоцефальных артерий наряду со снижением линейной скорости кровотока было выявлено уменьшение вязкоэластических свойств аорты, а также дисфункция эндотелия в крупных мышечных артериях, коррелирующая с изменением толщины комплекса интима—медия (КИМ) сонных артерий. Дисфункция эндотелия определяется уже на стадии начальных проявлений хронической ишемии головного мозга (ХИМ), позднее проявляется редукция кровотока в прецеребральных и церебральных артериях. Полученные ранее данные [6, 8, 11, 13, 16] позволяют утверждать, что повреждение эндотелия играет пусковую роль в развитии атеросклероза, и дисфункция эндотелия выявляется еще до развития атеросклеротических изменений артериальной стенки.

В настоящее время активно изучаются различные методы, главным образом фармакологические, коррекции функции эндотелия [1, 3, 5, 10, 14, 15]. Однако влияние фармакотерапии на функцию эндотелия изучено в недостаточной степени. В то же время эффективность лечения ХИМ может определяться способностью эндотелия восстанавливать функции, нарушенные в результате атеросклеротического поражения [2].

Цель настоящего исследования — изучение возможности фармакологической коррекции эндотелиальной дисфункции у больных с преимущественно атеросклеротической ХИМ.

Материал и методы

В исследование были включены 30 больных в возрасте от 57 до 80 лет с III стадией ХИМ преимущественно атеросклеротического генеза. Критерии включения: отсутствие

© Коллектив авторов, 2013

*e-mail: starykh-jane@mail.ru

острого нарушения мозгового кровообращения в анамнезе, перенесенный инсульт более чем за 1 год до проводимого исследования, гиперхолестеринемия и триглицеридемия по данным биохимического анализа крови (уровень холестерина крови более 5,2 ммоль/л, триглицеридов — более 2,3 ммоль/л), признаки церебрального атеросклероза при ультразвуковом дуплексном сканировании брахиоцефальных артерий (УЗДС) (толщина КИМ более 0,9 мм, стенозы брахиоцефальных артерий) и уровень АД, не превышающий 140/90 мм рт.ст. В неврологическом статусе у всех пациентов отмечалась очаговая симптоматика в виде вестибуло-атактического, пирамидного, амиостатического, псевдобульбарного или психопатологического синдромов. При МРТ было выявлено многоочаговое поражение мозга или последствия перенесенного инсульта. Критерии исключения пациентов из исследования: перенесенный инсульт менее чем за 1 год до настоящего исследования; ХИМ в стадии декомпенсации; сахарный диабет; заболевания крови; васкулиты; признаки экстравазальной компрессии вертебральных артерий и вен; наличие острых воспалительных заболеваний на момент исследования; прием нитратсодержащих и других препаратов, влияющих на функцию эндотелия и тонус артерий.

Всем пациентам проводили неврологическое обследование, контроль уровня АД, исследование крови (уровень общего холестерина, триглицеридов, глюкозы), МРТ головного мозга (на аппарате Tomikon S50, фирмы «Bruker»), УЗДС с определением линейной скорости кровотока и толщины КИМ (ультразвуковая система GE Medical Systems VIVID 7). Исследовали общую сонную (ОСА), внутреннюю сонную (ВСА), позвоночную (в экстракраниальном отделе — эПА, интракраниальном — иПА) и основную (ОА) артерии.

Оценку функции сосудистого эндотелия осуществляли с использованием фотоплетизмографического метода неинвазивным диагностическим комплексом АнгиоСкан-01 (фирма «Фитон»). Проводили контурный анализ пульсовой волны объема и пробу с реактивной гиперемией (окклюзионная проба). Исследование выполняли в утренние часы, строго натощак, перед процедурой не разрешали курить и употреблять кофе. При проведении исследования пациенты находились в положении лежа на спине. Датчики аппарата устанавливали на концевых фалангах указательных пальцев рук, манжету манометра располагали на правом предплечье на 2—3 см выше локтевого сгиба [7]. Первоначально проводили автоматизированный контурный анализ пульсовой волны, оценивали частоту пульса, индекс жесткости (SI, отражает вязкоэластические свойства крупных проводящих артерий, аорты), индекс отражения (RI, показатель состояния тонуса мелких резистивных артерий), индекс аугментации, нормализованный для частоты пульса 75 в минуту (AIp75, определяется жесткостью стенки аорты), центральное систолическое давление (SPa, величина систолического давления в проксимальном отделе аорты). В целях оценки функции эндотелия проводили окклюзионную пробу, в ходе которой анализировали изменение амплитуды пульсовой волны (индекс окклюзии, отражающий влияние синтезированного в ходе теста монооксида азота на гладкие мышцы артериальной стенки мелких резистивных артерий и артериол) и вычисляли запаздывание пульсовой волны на участке дистальнее места окклюзии (сдвиг фаз, определяемый влиянием монооксида азота на гладкомышечные клетки стенки крупных артерий).

После проведенного обследования по описанной выше схеме пациенты были разделены в зависимости от особенностей лечения на три группы. Всем пациентам проводили лечение в течение 10 дней: в 1-й группе — депротеинизированным дериватом крови телят по 1000 мг внутривенно капельно; во 2-й — тиоктовой кислотой по 600 мг внутривенно капельно; в 3-й — использовали широко распространенную схему с применением внутривенно винпоцетина по 2 мл капельно и пирацетама по 10 мл струйно. После курса лечения повторно проводили УЗДС и изучали функцию эндотелия.

Результаты анализировали с использованием программы Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение

По результатам исследования у пациентов определялась умеренная гиперхолестеринемия (показатели общего холестерина в 1-й, 2-й и 3-й группах соответственно 5,9±0,6; 6,2±0,4 и 6,3±0,3 ммоль/л). Содержание триглицеридов в крови также умеренно превышало референсные значения и соответствовало 2,9±0,1; 2,4±0,4 и 2,5±0,2 ммоль/л. Уровень глюкозы крови в трех группах был в референсных пределах (соответственно 5,3±0,2; 5,0±0,2 и 5,4±0,4 ммоль/л).

Толщина КИМ сонных артерий при УЗДС в исследуемых группах превышала нормальные значения и составляла 1,3±0,1; 1,2±0,1 и 1,2±0,1 мм.

На фоне применяемых лекарственных средств во всех группах наблюдалась тенденция к повышению ЛСК в ОСА, ВСА и эПА. Как показано в **таблице**, после проведения курса лечения депротеинизированным гемодериватом крови телят у пациентов при УЗДС было выявлено увеличение ЛСК в ОСА, ВСА, эПа, иПА и ОА ($p<0,05$).

В 1-й группе больных при проведении окклюзионной пробы было отмечено нарастание сдвига фаз ($p<0,01$) и индекса окклюзии ($p<0,05$). Показатель SI после проведенного курса лечения остался практически на прежнем уровне. Значения RI, Alp75 и SPa достоверно не изменились ($p>0,05$).

У пациентов 2-й группы после проведения курса лечения тиоктовой кислотой при УЗДС выявилось достоверное нарастание ЛСК в ВСА и эПА ($p<0,05$). Существенной динамики ЛСК в других артериях выявлено не было ($p>0,05$).

В этой группе больных определялись достоверные изменения функционального состояния эндотелия при проведении окклюзионной пробы с увеличением сдвига фаз и индекса окклюзии ($p<0,05$). Показатели контурного анализа достоверно не иземенялись ($p>0,05$). Отмечено несущественное снижение индекса резистентности, отвечающего за тонус мелких сосудов ($p>0,05$).

В обеих группах было обнаружено недостоверное ($p>0,05$) снижение индекса аугментации при ЧСС=75 в минуту.

В 3-й группе в динамике после лечения отмечалось существенное увеличение ЛСК в ОСА, ВСА и эПА ($p<0,05$). В других артериях существенная динамика ЛСК не наблюдалась ($p>0,05$).

Существенных изменений индексов резистентности, аугментации при ЧСС=75 в минуту, окклюзии и сдвига фаз в ходе окклюзионной пробы не определялось ($p>0,05$).

Была изучена корреляция между результатами УЗДС и показателями фотоплетизмографии после проведения

Динамика показателей кровотока и эндотелиальной дисфункции в исследуемых группах (*M±m*)

Показатель	Дериват крови телят		Тиоктовая кислота		Винпоцетин с пирацетамом	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
SI, мс	7,7±0,2	7,8±0,2	7,9±0,1	7,4±0,2	7,8±0,3	7,7±0,3
RI, %	43,5±3,9	38,9±5,5	31,2±3,3	28,7±2,4	38,5±4,0	33,6±3,1
AIp75, %	23,2±2,3	19,3±3,5	19,1±2,8	13,6±2,3	18,9±3,4	16,3±3,0
SPa, мм рт.ст.	132,6±5,6	129,6±5,0	127,5±4,5	123,5±4,0	134,1±4,3	134,9±3,7
Индекс окклюзии	1,6±0,2	2,3±0,2*	1,5±0,1	2,1±0,2*	1,6±0,3	1,9±0,1
Сдвиг фаз, мс	4,5±0,3	6,1±0,4**	4,1±0,7	6,2±0,5*	4,4±1,5	6,1±1,4
ЛСК по						
ОСА, см/с	38,2±2,9	55,3±6,7*	33,3±3,5	40,5±4,3	38,3±3,8	49,5±4,1
ВСА, см/с	42,1±2,5	49,7±0,9*	38,7±2,1	45,6±2,2*	34,7±2,7	42,3±2,5
эПА, см/с	32,8±2,2	43,6±2,5**	33,1±1,1	37,5±1,1*	39,7±1,8	43,5±1,2
иПА, см/с	33,4±1,9	42,3±2,0**	—	—	—	—
ОА, см/с	40,3±1,6	46,1±1,8*	—	—	—	—

Примечание. * — достоверные различия с контролем на уровне $p<0,05$; ** — достоверные различия с контролем на уровне $p<0,01$.

курса лечения. В 1-й группе было установлено наличие линейной корреляции между увеличением ЛСК в ПА и ОА и уменьшением выраженности эндотелиальной дисфункции (сдвиг фаз) в крупных мышечных артериях (r=0,99). В мелких мышечных артериях, несмотря на улучшение показателей функции эндотелия (индекс окклюзии), корреляции с данными УЗДС не обнаружено.

Во 2-й группе выявили значительную корреляционную связь между ЛСК в ОСА и ВСА и сдвигом фаз (соответственно r=0,44 и r=0,56). Установили также зависимость между изменениями скоростных показателей ОСА и ВСА и индексом окклюзии (соответственно r=0,74 и r=0,44).

В 3-й группе корреляционной связи между показателями УЗДС и фотоплетизмографии выявлено не было.

Таким образом, у пациентов с атеросклерозом магистральных прецеребральных артерий и ХИМ III стадии наряду со снижением ЛСК в магистральных артериях головы была отмечена дисфункция сосудистого эндотелия, коррелирующая с изменением толщины КИМ сонных артерий.

Индекс жесткости, отражающий вязкоэластические свойства крупных сосудов и аорты, ни в одной из групп существенно не менялся. Показатели RI и AIp75 также значительно не отклонялись от первоначальных значений. Наиболее наглядные изменения касались показателей, характеризующих функцию эндотелия (индекс окклюзии и сдвиг фаз). Достоверно повысились значения индекса окклюзии в группах пациентов, получавших дериват крови телят и тиоктовую кислоту. В этих же группах пациентов выявлялось достоверное нарастание значений сдвига фаз.

При фармакологическом воздействии депротеинизированным дериватом крови телят и тиоктовой кислотой отмечалось улучшение свойств эндотелия как крупных, так и мелких сосудов. Показатель индекса окклюзии, характеризующий функцию мелких сосудов, после курса лечения принимал нормальные значения, в то время как сдвиг фаз, улучшая свои показатели, референсных значений не достигал. Это может свидетельствовать о том, что изначально мелкие артерии при атеросклерозе сосудов головного мозга подвержены изменениям в меньшей степени по сравнению с артериями крупного и среднего калибров (эластический и мышечно-эластический тип) [4]. Несмотря на то что наблюдалась определенная коррекция эндотелия крупных сосудов у пациентов с III стадией ХИМ, лечение применяемыми средствами, вероятно, может быть более эффективным на ранних этапах заболевания. Значительное угнетение реактивности эндотелия при выраженной эндотелиальной дисфункции может быть причиной недостаточной эффективности фармакотерапии [2].

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бегма А.Н., Бегма И.В.* Нейротрофический аспект действия альфа-липоевой кислоты в терапии синдрома диабетической стопы. Эффективная фармакотерапия в эндокринологии 2009; 6: 24.
2. *Ваизова О.Е.* Фармакологическая и экстракорпоральная коррекция дисфункции сосудистого эндотелия при церебральном атеросклерозе: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Томск 2006; 333
3. *Ваизова О.Е., Венгеровский А.И., Алифирова В.М.* Влияние кавинтона на функцию эндотелия у больных с хронической ишемией головного мозга. Журн неврол и психиат (приложение Инсульт) 2006; 16: 46—50.
4. *Денисов И.Н., Улумбеков Э.Г.* Справочник-путеводитель практикующего врача. 2000 болезней от А до Я. М: ГЭОТАР-Медиа 2010; 1328.
5. *Карнеев А.Н., Соловьева Э.Ю., Федин А.И., Азизова О.А.* Использование препаратов α-липоевой кислоты в качестве нейропротективной терапии хронической ишемии мозга. Справочник поликлинического врача 2006; 8: 76—79.
6. *Кобалава Ж.Д.* Основы превентивной терапии заболеваний, обусловленных атеросклерозом. Практич врач 1996; 7: 10—12.
7. *Парфенов А.С.* Клиническая значимость современных методов оценки функции эндотелия: достижения и перспективы. Вестн МЕДСИ 2009; 3: 24—31.
8. *Стулин И.Д.* Ультразвуковые методы диагностики в неврологии. Клинический вестник кремлевской медицины 2003; 2: 23—28.
9. *Федин А.И., Старых Е.П., Парфенов А.С., Миронова О.П., Абдрахманова Е.К., Старых Е.В.* Корреляция между показателями кровотока в

церебральных артериях и функцией эндотелия у пациентов с атеросклерозом церебральных сосудов. Вестник РГМУ 2012; 6.

10. *Федорович А.А., Рогоза А.Н., Канищева Е.М., Бойцов С.А.* Динамика функциональной активности микрососудистого эндотелия в процессе острого фармакологического теста препаратом актовегин. Consilium Medicum 2010; 12: 2: 36—45.
11. *Шляхто Е.В., Беркович О.А., Моисеева О.М.* Клеточные и молекулярно-генетические аспекты эндотелиальной дисфункции. Вестник РАМН 2004; 10: 50—52.
12. *Bonetti P.O., Lerman L.O., Lerman A.* Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. Arterioscler Thromb Vascular Bio 2003; 23: 168—175.
13. *Falkon L., Gari M., Borell M.* The release of plasminogen activator (tPA and uPA) and plasminogen activator inhibitor (PAI-1) after venous stasis. Blood Coagul Fibrinolysis 1992; 3: 1: 33—38.
14. *Jernigan N.L., Walker B.R., Resta T.C.* Endothelial-derived reactive oxygen species and endothelin-1 attenuate NO-dependent pulmonary vasodilation following chronic hypoxia. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2004; 287: 4: 801—808.
15. *Michiels C., Arnould T., Remacle J.* Endothelial cell responses to hypoxia: initiation of a cascade of cellular interacrions. Biochim Biophys Acta 2000; 1497: 1: 1—10.
16. *Ross R., Glomset J.* The pathogenesis of atherosclerosis: part 1. N Engl J Med 1976; 295: 369—377: 420—428.
17. *Verma S., Buchanan M.R., Anderson T.J.* Endothelial Function Testing as a Biomarker of Vascular Disease. Circulation 2003; 108: 2054—2059.
18. *Widlansky M.E., Gokce N., Keaney J.F.Jr, Vita J.A.* The clinical implications of endothelial dysfunction. J Am Coll Cardiol 2003; 42: 1149—1160.