

**ЦОЙ Ирина Владимировна**

**Окислительный стресс и состояние сосудистого эндотелия при  
атеросклеротических стенозах внутренних сонных артерий  
(14.01.11 – нервные болезни)**

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва

2020 г.

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научный руководитель**  
доктор медицинских наук

**Старых Елена Владимировна**

**Официальные оппоненты:**

Доктор медицинских наук, профессор **Котов Сергей Викторович**  
Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского», заведующий неврологическим отделением по разделу «Наука», заведующий кафедрой неврологии факультета усовершенствования врачей

доктор медицинских наук **Захаров Владимир Владимирович**  
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), кафедра нервных болезней и нейрохирургии, профессор кафедры

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2020 года в 14.00 часов на заседании Диссертационного совета Д 208.072.09 на базе ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1. и на сайте: <http://rsmu.ru>.

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2020 года.

Ученый секретарь диссертационного совета

Доктор медицинских наук, профессор

**Боголепова Анна Николаевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность проблемы

Цереброваскулярные болезни (ЦВБ) составляют одну из наиболее значимых проблем современной медицины и расцениваются как многофакторные состояния, которые могут проявляться как острыми, так и хроническими нарушениями мозгового кровообращения. Хронические и острые формы нарушения мозгового кровообращения приводят к высокому проценту летальности и инвалидизации, значительному ухудшению качества жизни людей [Верещагин Н.В., 1996; Гусев Е.И., Скворцова В.И., 2002; Федин А.И., 2005; Котов С.В., Стаховская Л.В., 2018]. Смертность от цереброваскулярных болезней стоит на втором месте в мире после сердечно-сосудистых заболеваний [Feigin et al. 2014].

Чаще всего причиной цереброваскулярной болезни становится атеросклеротическое поражение сосудов, что может приводить к развитию ишемических инсультов. Доля ишемического инсульта в общей структуре ОНМК составляет 80-88% [Стаховская Л.В., 2013г; Пирадов М.А. с соавт., 2017]. По обобщенным данным различных авторов патология сонных артерий (стеноз, тромбоз) является причиной от 20 до 40% ишемических нарушений мозгового кровообращения [Джибладзе Д.Н., 1987; Никитин Ю.М., 1987; Стулин И.Д., 1991, 2003; AbuRahma et al., 2003]. Среди них важное место отводится атеросклерозу бифуркации общей сонной артерии, который в 80% случаев может протекать без предшествующей симптоматики, что подчеркивает необходимость превентивного обследования пациентов групп риска [Суслина З.А. с соавт., 2003; Максимова М.Ю. с соавт., 2018; Inzitari et al. 2000].

Согласно многочисленным данным, в последнее время в качестве предиктора церебрального атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний важное значение отводится эндотелиальной дисфункции [Бувальцев В.И., 2001 г.; Сидоренко Б.А., Затейщиков Д.А., 2001; Шестаков М.В., 2001; Петрищев Н.Н., 2005; Белоусов Ю.Б., Намсараев Ж.Н., 2006 г.; Парфенов А.С., 2009 г.; Федин А.И. с соавт., 2014; Cines, Pollak, 1998; Versari., 2009; Tak, 2010]. Дисфункция эндотелия, как наиболее ранняя фаза повреждения сосуда и как ключевое звено в патогенезе атеросклероза, связана, прежде всего, с нарушением равновесия между образованием вазодилатирующих, атромбогенных, антипролиферативных факторов, с одной стороны, и вазоконстриктивных, протромботических и пролиферативных веществ, которые

синтезирует эндотелий, — с другой [Мартынов А.И. с соавт., 2005; Мельникова Ю.С., Макарова Т.П., 2015 г.]. При атеросклерозе сосудов любой локализации эндотелиальная дисфункция приводит к комплексу вторичных клеточных и гуморальных реакций, включая местное воспаление в атеросклеротической бляшке и системные воспалительные процессы, а также сопровождается нарушением антикоагулянтных свойств [Воронков А.В., 2011; Hansen et al., 2005].

Развитие и прогрессирование эндотелиальной дисфункции в значительной мере определяется оксидативным стрессом, при котором происходит накопление в крови большого количества активных форм кислорода [Болдырев А.А., 2001; Федин А.И., 2002; Heitzer et al., 2001; Taddei S., Ghiadoni et al., 2008]. Выявление окислительного стресса было признано рядом авторов одним из ключевых критериев диагностики хронической ишемии мозга, как одного из наиболее значимых предшественников развития ОНМК [Дюмаев К.М., 1995; Соловьева Э.Ю., 2003; Соловьева с соавт., 2016]. В связи с вышеизложенным становится очевидным важность изучения функции эндотелия и окислительного стресса у пациентов с ХИМ при атеросклеротических стенозах ВСА с целью предупреждения дальнейших осложнений.

**Цель работы.** Целью исследования является изучение окислительного стресса и эндотелиальной дисфункции у пациентов с хронической ишемией мозга при атеросклеротическом стенозе ВСА.

**Задачи исследования:**

1. Обследование пациентов с клиническими проявлениями ХИМ с использованием клинических, лабораторных, инструментальных методов и формирование групп больных с различной степенью стеноза ВСА.
2. Исследование маркеров окислительного стресса у пациентов с ХИМ при стенозирующем атеросклерозе ВСА различной степени выраженности.
3. Изучение состояния сосудистого эндотелия у пациентов с ХИМ при стенозирующем атеросклерозе ВСА различной степени выраженности.
4. Проведение корреляционного анализа между клиническими проявлениями ХИМ, показателями окислительного стресса и функциональным состоянием сосудистого эндотелия при прогрессировании атеросклеротических стенозов ВСА.

**Научная новизна.** Впервые изучена взаимосвязь между клиническими проявлениями ХИМ, функциональным состоянием сосудистого эндотелия, показателями окислительного стресса и системы гемостаза у пациентов с ХИМ при различных степенях стеноза ВСА.

Установлено нарушение функции эндотелия крупных сосудов и сосудов микроциркуляторного русла, начиная с атеросклеротических стенозовнизкой степени (до 30%), а также структуры крупных сосудов при стенозах свыше 30%.

Определена максимальная активность процессов сосудистого воспаления у пациентов с наименьшей выраженностью стеноза ВСА (до 30%) по сравнению с более выраженными стенозами, что проявляется максимальными значениями E-селектина и vCAM в этой группе больных.

Выявлена недостаточность фактора Виллебранда, особенно в группе больных со стенозом до 30%, что может свидетельствовать об активности компенсаторно-приспособительных процессов в этой группе.

**Практическая значимость работы.** Выявлено, что нарастание неврологических симптомов при увеличении степени стеноза ВСА у пациентов с ХИМ сопровождается снижением вязко-эластических свойств аорты, повышением жесткости крупных артерий, повышением тонуса мелких резистивных артерий и дисфункцией эндотелия в крупных и мелких мышечных артериях. Данные изменения сопровождаются усугублением выраженности окислительного стресса, изменениями сосудистого воспаления и системы гемостаза.

Наибольшая активность сосудистого воспаления и компенсаторно-приспособительных процессов проявляется на стадии стеноза до 30%. На более поздних стадиях стенозирования ВСА наблюдаются структурные изменения сосудистого русла. Полученные данные могут свидетельствовать о том, что на начальных этапах стенозирования ВСА должна проводиться максимальная профилактика и коррекция сосудистых изменений. На данном этапе полезными могут быть препараты, влияющие на сосудистое воспаление и, соответственно, на функцию эндотелия. В дальнейшем, в результате структурных изменений гладкомышечной ткани кровеносных сосудов способность их к релаксации ухудшается.

**Положения выносимые на защиту:**

1. Стенозирующий процесс ВСА у пациентов с ХИМ сопровождается прогрессирующим неврологической симптоматики, структурными изменениями сосудистого русла и функцией эндотелия, нарастанием окислительных процессов.

2. При низкой степени атеросклеротического стенозирования ВСА у пациентов с ХИМ (до 30%) выявляется наибольшая активность компенсаторно-приспособительных процессов по сравнению со стенозами большей выраженности.

3. Наименьшая выраженность стеноза ВСА (до 30%) сопровождается максимальной активностью процессов сосудистого воспаления у пациентов с ХИМ. Стенозы свыше 30% характеризуются прогрессирующим структурных нарушений сосудистой стенки, что затрудняет их коррекцию.

**Личный вклад автора в исследование.** Автором лично проведена оценка соматического и неврологического статусов пациентов, исследование функции эндотелия с помощью фотоплетизмографического метода неинвазивным диагностическим аппаратно-программным комплексом «АнгиоСкан-01». Осуществлялась интерпретация результатов лабораторных исследований, нейровизуализационных методов диагностики, анализ данных литературы по теме диссертации, статистическая обработка полученных результатов и анализ полученных результатов.

Работа выполнена на кафедре неврологии (зав.кафедрой – профессор А.И.Федин) ФДПО ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова при методической и консультативной помощи научного руководителя профессора кафедры., д.м.н. Е.В. Старых и научного консультанта к.б.н., старшего научного сотрудника НИЛ биомедицинских методов исследования в неврологии РНИМУ им. Н.И.Пирогова О.А.Барановой.

**Публикации.** По материалам диссертации опубликовано 7 научных работ, из них 6 рецензируемых ВАК, 1 в международной базе SCOPUS.

**Апробация.** Диссертационная работа рекомендована к защите на научно-практической конференции сотрудников кафедры неврологии ФГБОУ ВО РНИМУ им Н. И. Пирогова и врачей неврологических отделений ЦКБ РАН, АНО ЦКБ Святителя Алексия, ГКБ № 15 им. О.М. Филатова 10.09.2019 года (протокол №75). Основные положения диссертации докладывались и обсуждались на 8-й межвузовской

конференции молодых врачей исследователей РНИМУ им. Н. И. Пирогова 05.04.2017 г., на 28-й итоговой ежегодной конференции аспирантов и клинических ординаторов РНИМУ им. Н. И. Пирогова 29.06.2017 г., на III Российском конгрессе лабораторной медицины «Лабораторная служба», г. Москва 12.10.2017 г.

**Внедрение в практику.** Полученные результаты внедрены в практику работы неврологических отделений Центральной клинической больницы Российской академии наук и Центральной клинической больницы Святителя Алексия г. Москвы, используются в педагогическом процессе, лекциях и практических занятиях при подготовке слушателей на кафедре неврологии факультета дополнительного профессионального образования Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 145 страницах, включает 4 главы: обзор литературы, материалы и методы, результаты собственных исследований, обсуждение результатов, выводы, практические рекомендации, клинические примеры, библиографический указатель, содержащий 320 источников (166 отечественных и 154 зарубежных) и список сокращений. Диссертация содержит 11 таблиц и 33 рисунка.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Общая характеристика исследования.** В исследование включено 99 человек: из них 69 пациентов с ХИМ и различным степеням стеноза ВСА на экстракраниальном уровне мозга и 30 практически здоровых добровольцев. Данные пациенты не имели острого нарушения мозгового кровообращения в анамнезе или перенесли инсульт более чем за 1 год до проводимого исследования.

Пациенты с ХИМ были разделены на 3 группы: 1) пациенты с атеросклеротическим стенозом ВСА до 30% - 21 человек; 2) пациенты со стенозом от 30% до 70% - 30 человек; 3) пациенты с гемодинамически значимым стенозом 70% и более - 18 человек.

В исследование не включались пациенты с выраженной сопутствующей патологией, а также принимающие препараты, влияющие на функцию эндотелия, тонус сосудов, на оксидантную/антиоксидантную системы. Кроме того, критериями

исключения являлись выраженные когнитивные нарушения, окклюзии позвоночных артерий, двусторонние окклюзии ВСА и стенозы на интракраниальном уровне. Уровень АД должен был соответствовать менее 140/90 мм рт. ст. при многократном измерении. Медиана возраста пациентов (Me) в исследовании составила 75,72 года.

В исследование включено 30 практически здоровых добровольцев в возрасте от 20 до 45 лет без атеросклеротического стеноза ВСА: 20 человек для диагностики показателей Ангиоскана; 10 человек для изучения SH- групп.

**Методы обследования больных.** Пациентам проводилось соматическое обследование, оценка неврологического и нейропсихологического статусас помощью адаптированной количественной неврологической шкалы ХИМ А.И .Федина и краткой шкалы оценки психического статуса (MiniMentalStateExamination - MMSE); МРТ головного мозга на аппарате "SiemensMagnetom C"; УЗДС магистральных артерий головы с помощью ультразвуковой системы "GE MedicalSystems, VIVID 7"; изучение функции сосудистого эндотелия; исследование клинического, биохимического анализов крови, показателей липидного обмена, свертываемости крови (МНО, ПТИ); исследование маркеров окислительного стресса и антиоксидантной активности (концентрация восстановленных SH-групп, суммарная антиокислительная устойчивость плазмы); исследование маркеров эндотелиальной дисфункции (VCAM, E-селектин, фактор Виллебранда).

Для определения функции эндотелия использовался неинвазивный диагностический аппаратно-программный комплекс «АнгиоСкан 01» (Фитон). Исследование проводилось в два этапа: 1) изучался контурный анализ пульсовой волны; 2) проба с реактивной гиперемией (окклюзионная проба). В ходе контурного анализа оценивались такие параметры, как SI – индекс жесткости (отражает вязко-эластичные свойства крупных проводящих артерий); RI – индекс отражения (состояние тонуса мелких резистивных артерий); APr 75 – индекс аугментации при частоте пульса = 75/мин (определяется жесткостью стенки аорты); SPa – величина систолического давления в проксимальном отделе аорты. При проведении окклюзионной пробы оценивались: индекс окклюзии (отражающий влияние синтезированного в ходе теста монооксида азота на гладкие мышцы артериальной стенки мелких резистивных артерий и артериол); сдвиг фаз (определяется влиянием NO на гладкомышечные клетки артериальной стенки крупных мышечных артерий).



**Лабораторные методы исследования.** Исследование коагуляционного звена гемостаза проводилось определением международного нормализованного отношения (МНО) и протромбинового индекса (ПТИ) с применением реагента «Neoplastine R 15, DiagnosticaStago (lot 109991)» (Анализатор STACompact).

Активность фактора Виллебранда изучалась на стандартном лабораторном коагулометре "Instrumentation Laboratory" ACL Top 700. Количественное определение молекул межклеточной адгезии human VCAM-1 и человеческого E-селектина проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа по стандартной методике, используя набор BenderMedSystems (Австрия), кат. № BMS232 human VCAM-1 ELISA и BMS205 human E-selectin ELISA. Кровь забирали утром натощак центрифугировали при 1200g, полученную плазму разливали в пластиковые пробирки объемом 1,5 мл и замораживали при -20С.

Измерение антиоксидантной активности плазмы проводилось с помощью метода люминол-зависимой хемилюминесценции при комнатной температуре на хемилюминометре SMARTLUM 5773 («Interoptika-S», Россия) при постоянном перемешивании образца.

Стандартный образец содержал: 10 мМ Боратный буфер (pH 10,0), 10 мкМ люминола, 100 мкл плазмы разбавленной в 100 раз, 10 мкМ водорастворимого азоинициатора ААРН. Объем пробы составлял 1000 мкл. Реакция запускалась добавлением через диспенсер 10 мкМ ААРН. Измеряли интеграл спектра хемилюминесценции. Степень тушения хемилюминесценции рассчитывалась как отношение значения интеграла Хл в присутствии плазмы к величине интеграла Хл в контроле,

$$[100 - ([X_{\text{л}} \text{ образца} / [X_{\text{л}} \text{ Контроля}])] \%$$

Длительность измерения составляла 10 минут.

Методика определения количеств SH-групп. При помощи данного метода определяется степень окисленности белков плазмы. Реактивы: DTNB (дитионитробензойная кислота) 10 mM (4mg/ml) в метаноле; Tris-EDTA (20mM) буфер, pH 8,2.

200 мл плазмы смешивали в 10-мл пробирках с 0,6мл Tris-EDTA буфера с последующим добавлением 40 мкл 10mM DTNB и 3,16мл метанола. Смесь перемешивали и помещали в темноту, где наблюдали развитие окраски в течение 15-20

мин., после чего центрифугировали при 3000g 10 минут при комнатной температуре. Отбирали супернатант и измеряли оптическую плотность при 412 нм. В качестве бланка использовали смесь с отсутствием в своем составе DTNB. Далее проводили расчет концентрации SH-групп по формуле:  $(A - B - 0,03) \cdot 1,47 \text{ mM}$ , где 1,47 – коэффициент молярной экстинкции.

**Статистическую обработку** результатов проводили с использованием пакета прикладных программ STATISTICA (StatSoft, USA) версия 6. 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 ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### Оценка неврологического и нейропсихологического статуса

Оценка неврологического статуса, проведенная с помощью амбулаторной шкалы ХИМ А. И. Федина, отражает общую клиническую характеристику каждой группы больных. В соответствии с этой шкалой изучались общемозговые и астенические проявления, речь, черепные нервы, двигательная, чувствительная и вегетативная системы. При увеличении степени стеноза выявлено прогрессирование неврологической симптоматики. Суммарная оценка выраженности неврологических синдромов в баллах в зависимости от степени стеноза ВСА представлена в таблице 1.

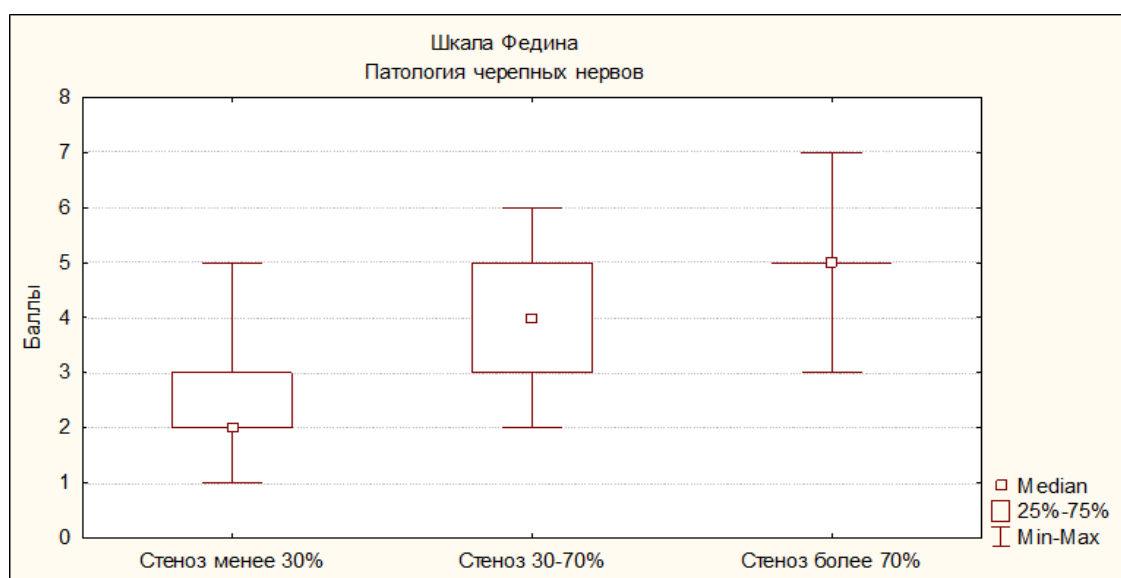
**Таблица 1.** Тяжесть неврологических проявлений в соответствии с амбулаторной шкалой ХИМ А.И.Федина у больных с ХИМ в зависимости от степени стеноза ВСА.

	<b>Стенозы ВСА менее 30%</b>	<b>Стенозы ВСА 30-70%</b>	<b>Стенозы ВСА 70% и более</b>
<b>Тяжесть клинических синдромов в баллах Me [LQ;UQ]</b>	16 [14;19]	24 [20;26]	29 [24;34]

Суммарные баллы включают в себя клинические проявления по всем неврологическим синдромам. Отличия достоверны ( $p < 0,05$ ) между всеми исследуемыми группами.

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

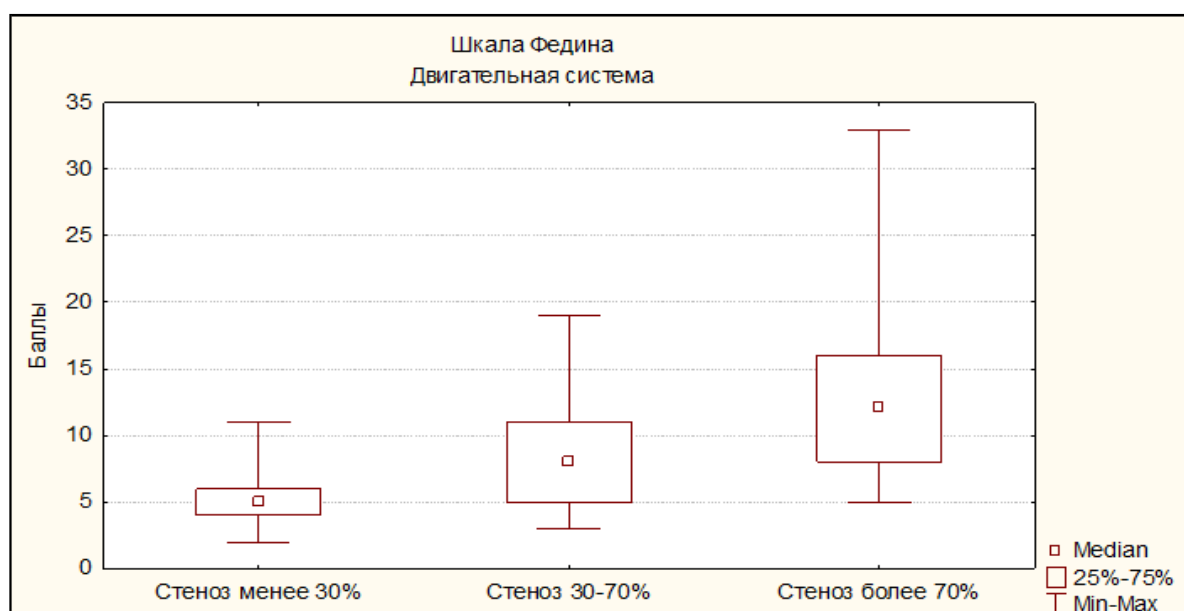
При изучении функции ЧМН определялись достоверные отличия между всеми группами пациентов,  $p < 0,05$ . Значения среднего балла по черепным нервам составляли 2 [2; 3] в 1-й группе; 4 [3; 5] во 2-й группе; 5 [5; 5] в 3-й группе. Наибольшие изменения выявлены в группе пациентов со стенозами 70% и выше, что свидетельствует о непосредственной вовлеченности ВСА в кровоснабжение ключевых отделов головного мозга. На рис. 1 представлена динамика состояния черепно-мозговых нервов.



**Рис. 1.** Состояние черепно-мозговых нервов в зависимости от степени стеноза ВСА.

Анализ двигательной системы включал в себя способность к самообслуживанию, произвольным движениям в конечностях, мышечную силу и мышечный тонус, кожные (брюшные), сухожильные, патологические рефлексy, координацию движений и походку. При исследовании определялись достоверные отличия по степени выраженности двигательных нарушений между всеми группами с усилением двигательных расстройств при нарастании степени стеноза ( $p < 0,05$ ). 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. Сравнение двигательных нарушений представлено на рис.2.



**Рис. 2.** Оценка состояния двигательной системы в баллах в соответствии с амбулаторной шкалой ХИМА.И. Федина в зависимости от степени стеноза в ВСА.

Ввиду исключения из исследования пациентов с ХИМ в стадии декомпенсации, речь и другие психические функции больных существенно не отличались в разных группах.

По шкале MMSE выраженность когнитивных нарушений у всех исследуемых пациентов соответствовала умеренным: в 1-й группе больных составила 27 баллов [26; 27]; во 2-й 25 баллов [25; 26]; в 3-й 25 баллов [24; 25]. По результатам статистической обработки когнитивные нарушения более выражены при стенозах ВСА более 30%. Достоверные отличия наблюдались между 1-й и 2-й и 1-й и 3-й группами. Существенных различий между двумя последними группами не выявлено.

Таким образом, прогрессирование неврологической симптоматики по мере нарастания степени стеноза ВСА у пациентов с ХИМ сопровождается увеличением кортико-нуклеарной пирамидной недостаточности, расстройствами вегетативной нервной системы.

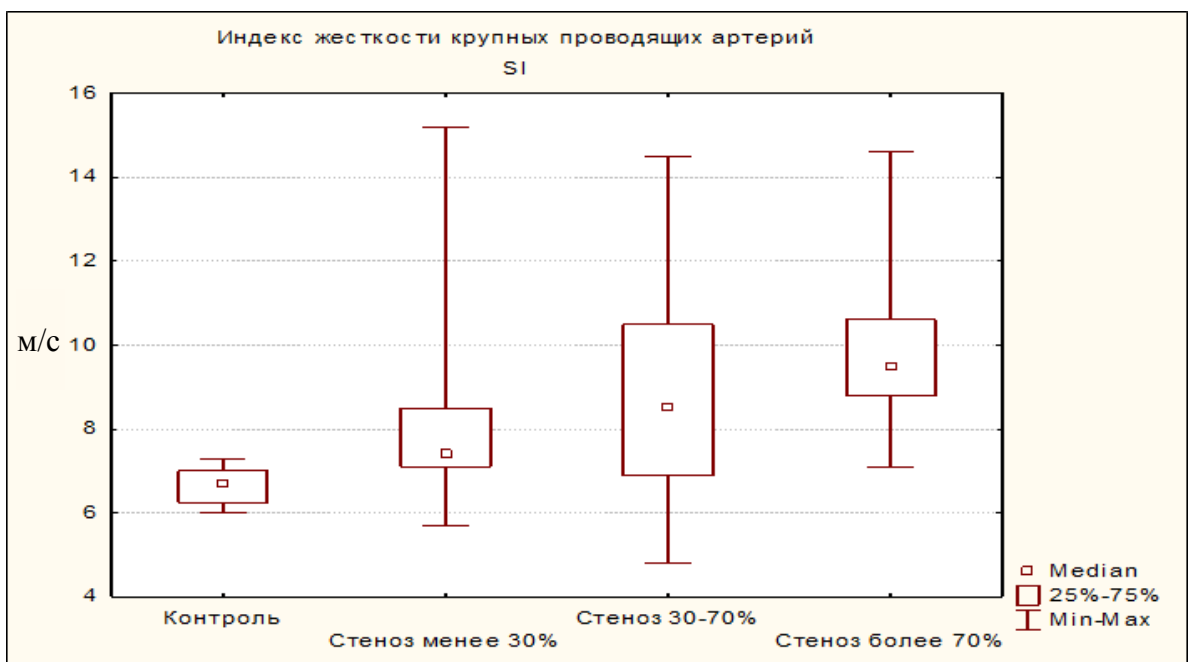
### Результаты исследования сосудистого эндотелия

Анализ показателей контурного анализа пульсовой волны «Ангиоскана 01» выявил различия по ряду параметров в исследуемых группах пациентов. Индекс

жесткости крупных проводящих артерий SI оказался ниже в контрольной группе по сравнению с другими — 6,7 м/с [LQ=6,25; UQ=7,0], что соответствовало норме у здоровых людей [Парфенов А.С., 2009].

Индекс жесткости различался достоверно между группой контроля и группами со стенозами ВСА до 30% и со стенозами ВСА 70% и более,  $P < 0,05$ . У больных с увеличением степени стеноза ВСА индекс жесткости также увеличивался (рис. 3), составляя при стенозе ВСА до 30% 7,4 м/с [LQ=7,1; UQ=8,5]; при стенозе от 30% до 70% 8,45 м/с [LQ=7,0; UQ=10,5]; при стенозе 70% и более 9,5 м/с [LQ=8,9; UQ=10,65].

Учитывая, что референсные значения SI колеблются в пределах от 5 до 8 м/сек, полученные нами изменения свидетельствуют о нарастании жесткости сосудистой стенки крупных проводящих артерий при усугублении атеросклеротического поражения. Таким образом, наилучшие значения индекса жесткости наблюдались в контрольной группе и у пациентов со стенозом до 30%, у пациентов с большей выраженностью стенозов ВСА этот показатель несколько превышал нормальные величины.



**Рис. 3.** Индекс жесткости при различной степени стеноза ВСА.

Индекс отражения, характеризующий тонус мелких резистивных артерий, различался по группам с тенденцией к возрастанию при увеличении выраженности стеноза ВСА. Согласно полученным результатам, средние показатели превышают

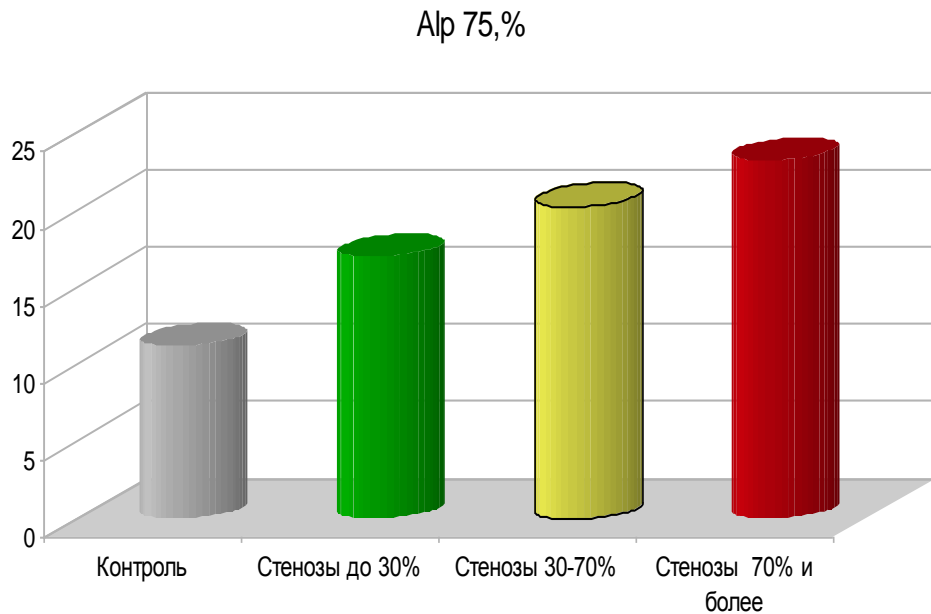
референсные значения во всех 3-х группах со стенозами ВСА, составляя более 30%. В контрольной группе среднее значение данного показателя составило 20,9%, в группе с минимальной выраженностью стеноза ВСА 36%, при стенозе 30%-70% - 41% и при стенозе ВСА 70% и более - 44%. Таким образом, вазореактивность микроциркуляторного русла возрастает с нарастанием степени атеросклеротического поражения ВСА.

Центральное систолическое давление в исследуемых группах достоверно отличалось от группы контроля, а также получены достоверные отличия между группой пациентов со стенозами до 30% и пациентами со стенозами от 30% до 70%,  $p < 0,05$ .

Анализируя показатель индекса аугментации при частоте сокращений ЧП=75, отмечается тенденция к его возрастанию с увеличением степени стеноза ВСА (рис. 4). В контрольной группе среднее значение данного показателя равнялось 11,2%, что соответствует типу пульсовой волны "С" при сохранённой эластичности сосудов. При этом максимум давления прямой волны существенно превосходит максимум давления отражённой волны.

При повышении артериальной жёсткости отражённые волны достигают сердца раньше, в фазе сердечной систолы. Максимумы давления прямой и отражённой волн будут постепенно сравниваться, что графически будет отражаться в формировании пульсовой волны типа "В". При совпадении глобального максимума кривой исходного сигнала с точкой максимума поздней систолической волны формируется тип кривой "А", наблюдаемый при сочетании высокой жесткости крупных проводящих артерий с высоким тонусом мелких резистивных артерий.

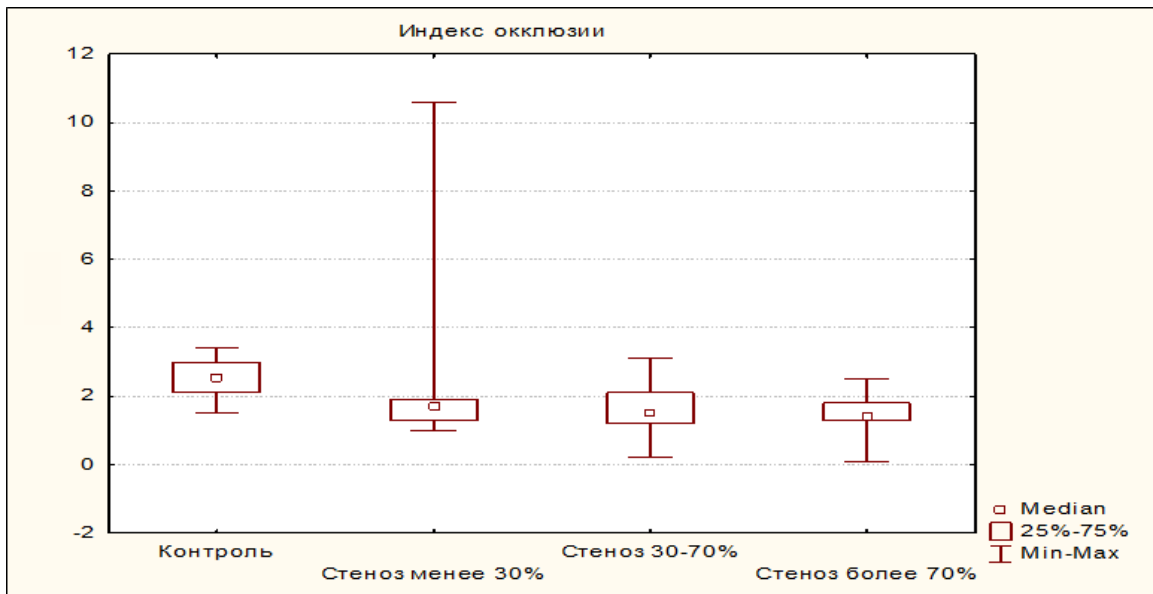
В группе пациентов со стенозами менее 30% данный показатель составил 17%, при стенозах от 30% до 70% - 20,32% и при максимальной выраженности стеноза — 23,24%. Полученные результаты индекса аугментации при частоте сокращений ЧП=75 при стенозах менее 30% соответствуют типам пульсовых волн "С" и "В", по мере прогрессирования стеноза преобладают волны типа "А".



**Рис. 4.** Индекс аугментации при ЧСС 75 в мин. у пациентов при различной степени стеноза ВСА.

Проведение манжеточной пробы не выявило существенных отличий по группам больных со стенозами относительно индекса окклюзии и сдвига фаз. При анализе индекса окклюзии обращает на себя внимание то, что значения данного показателя во всех трех группах со стенозами ВСА были ниже нормальных и при увеличении степени стеноза ВСА наблюдалась дальнейшая их тенденция к снижению: 1,7 [1,3; 1,9] — при стенозе ВСА до 30%, 1,55 [1,2; 2,1] — при стенозе ВСА 30-70%; 1,4 [1,3; 1,8] — при стенозе ВСА 70% и более (рис. 5). Достоверные отличия по индексу окклюзии,  $p < 0,05$ , были выявлены между контрольной группой и группами больных со стенозирующими изменениями ВСА.

Данные изменения косвенно свидетельствуют о нарушении функции эндотелия в мелких резистивных артериях у пациентов всех групп, начиная со стенозов минимальной выраженности (до 30%).



**Рис. 5.** Индекс окклюзии у пациентов при различной степени стеноза ВСА.

Параметр сдвиг фаз, отражающий вазомоторный отклик в крупных проводящих артериях, по аналогии с индексом окклюзии, не выявил существенных различий в 3-х группах исследуемых со стенозами ВСА. Однако, его значения в данных группах были ниже 10 мс, что косвенно свидетельствует о нарушении функции эндотелия в крупных мышечных артериях. Значения сдвига фаз в группе больных со стенозами до 30% составляли 6,6 мс [17; 3,7]; при стенозах от 30% до 70% - 8,1 мс [13,0; 4,6]; при стенозах 70% и более - 8,55 мс [10,95; 5,55]. Данный параметр в контрольной группе составил 12 мс [11,1; 13,1], что соответствует норме (более 10 мс). Отличия между контрольной и остальными группами по сдвигу фаз достоверны,  $p < 0,05$ .

Вышеизложенные данные свидетельствуют о том, что нарастание неврологических симптомов при стенозе ВСА сопровождается снижением вязко-эластических свойств аорты, повышением жесткости крупных артерий, повышением тонуса мелких резистивных артерий и дисфункцией эндотелия в крупных и мелких мышечных артериях. Изменения, полученные у пациентов с гемодинамически незначимыми стенозами, могут быть объяснены тем, что сужение просвета сосуда (стеноз) возникает уже на второй стадии атеросклероза (липосклероз) и вследствие нарушения микроциркуляции по причине отложения жировых скоплений в артериальной стенке.

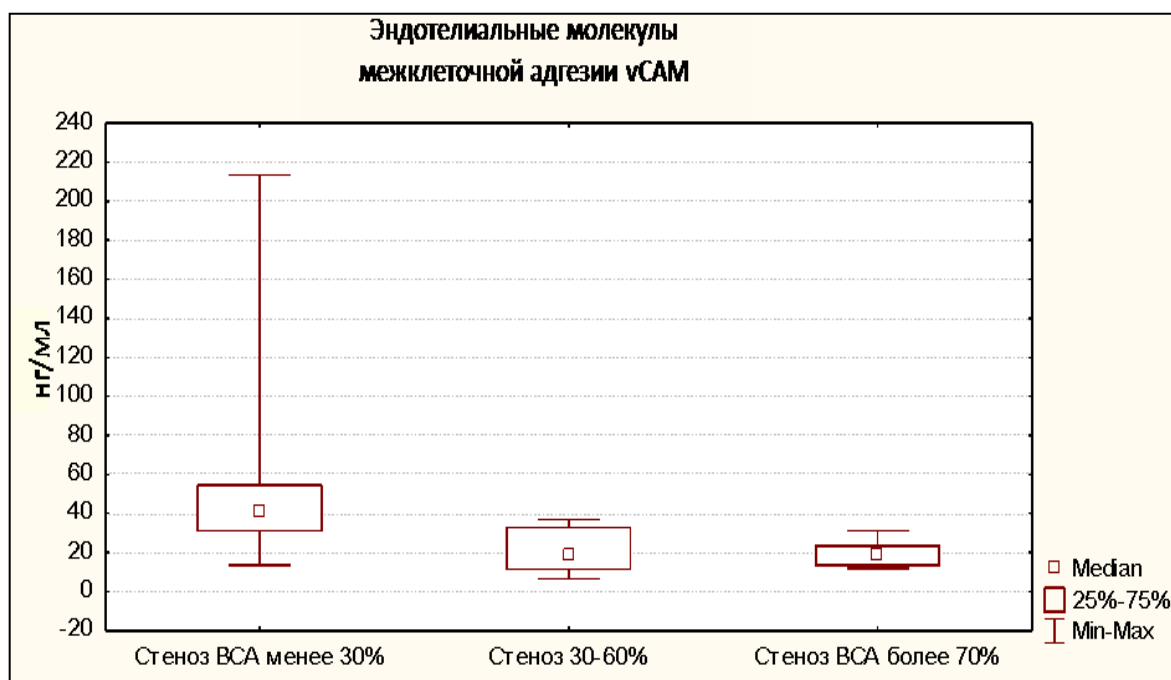


## Результаты лабораторных исследований

### А. Изучение биохимических маркеров эндотелиальной дисфункции при стенозировании ВСА

Общеизвестно, что процесс формирования атеросклеротической бляшки сопровождается сосудистым воспалением. Определенный нами уровень 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. 6. Ме [UQ; LQ] при стенозах до 30% составляли 41 нг/мл [58,4; 35,2]; при стенозах 30-70% - 20,0 нг/мл [37,2; 14,3]; при стенозах более 70% - 20,1 нг/мл [22,3; 15,1]. Различия достоверны ( $p < 0,05$ ) между 1-й и 2-й, а также 1-й и 3-й группами.

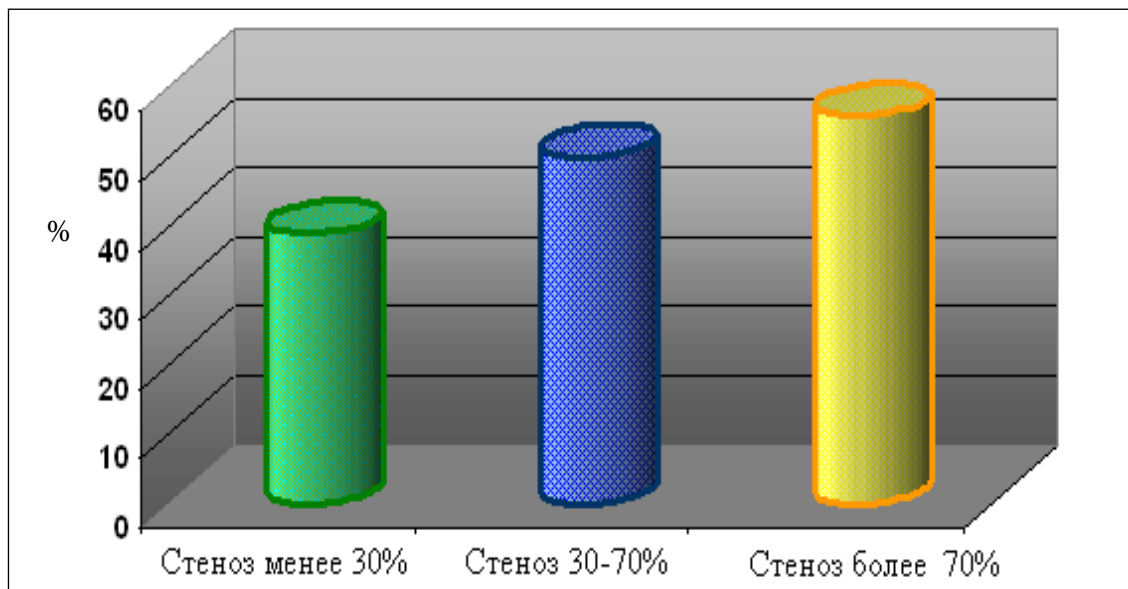
Аналогичная тенденция отмечалась при исследовании маркера эндотелиальной дисфункции Е-селектина. Медианы данного показателя составляли 0,06 Ед в 1-й группе, 0,03 Ед – во 2-й и 0,03 Ед в 3-й группе. Верхние (UQ) и нижние квартили (LQ) равнялись соответственно в 1-й группе (0,07; 0,05); во 2-й группе (0,04; 0,02); в 3-й группе (0,05; 0,03). Различия достоверны ( $p < 0,05$ ) между 1-й и 2-й, а также 1-й и 3-й группами.



**Рис. 6.** Уровень молекул межклеточной адгезии vCAM в зависимости от степени стеноза ВСА.

Изучение функции эндотелия проводилось также с помощью измерения фактора Виллебранда, который участвует в первичном гомеостазе за счет адгезии тромбоцитов к поврежденным участкам сосудистой стенки. Полученные нами результаты содержания фактора Виллебранда в крови свидетельствуют об увеличении эндотелиальной дисфункции по мере прогрессирования степени стенозов ВСА, что проявляется в тенденции к увеличению его количества при нарастании выраженности стеноза. В 1-й группе его уровень составлял 38,7%, во 2-й группе – 49,9%, в 3-й – 56,1%. Учитывая, что референсный диапазон для фактора Виллебранда составляет от 50 до 160%, в первых 2-х группах получены значения ниже референсных (рис. 7). Особенно низкие значения для фактора Виллебранда получены в 1-й группе больных.

Таким образом, наибольший уровень эндотелиальной молекулы межклеточной адгезии vCAM и маркера эндотелиальной дисфункции E- селектина при минимальной выраженности стеноза ВСА может свидетельствовать о максимальной активности воспалительных процессов сосудистого эндотелия у пациентов с наименьшей выраженностью стенозов ВСА (до 30%). Повышение содержания фактора Виллебранда в крови при прогрессировании степени стенозов ВСА отражает, с одной стороны,

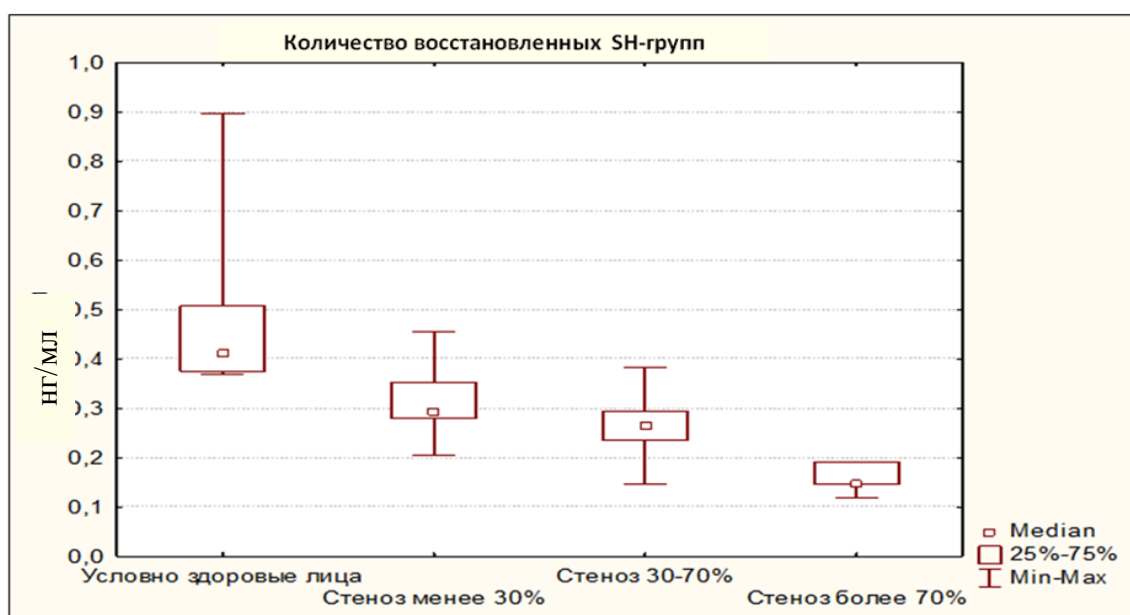


**Рис. 7.** Содержание фактора Виллебранда у пациентов в зависимости от степени стеноза ВСА.

нарастание повреждения сосудистого эндотелия, с другой - изменения в системе гемостаза. Выявленная недостаточность фактора Виллебранда, особенно в 1-й группе больных, может свидетельствовать об активности компенсаторно-приспособительных процессов в этой группе.

## Б. Исследование маркеров окислительного стресса у пациентов со стенозирующим атеросклерозом ВСА

Для оценки окислительно-восстановительных свойств крови нами был проведен анализ концентрации восстановленных SH-групп, отражающих количество окисленных белков плазмы крови, и суммарной антиокислительной устойчивости плазмы крови. Концентрация восстановленных SH-групп измерялась у пациентов со стенозами ВСА и в группе условно здоровых лиц. Данный параметр по группам имел следующие значения: 0,41 нг/мл [0,38; 0,51] в группе условно здоровых лиц, 0,29 нг/мл [0,28; 0,35] у пациентов со стенозами ВСА до 30%, 0,26 нг/мл [0,19; 0,29] — у пациентов со стенозами 30-70%, 0,15 нг/мл [0,13; 0,27] - у пациентов со стенозами более 70%. Результаты исследования показали, что уровень сульфанилгидрильных групп имеет тенденцию к снижению у больных с возрастанием степени стеноза ВСА (рис. 8). Выявлены достоверные отличия между всеми группам пациентов,  $p < 0,05$  (между группой контролем и всеми группами, 1-й и 2-й, 2-й и 3-й, 1-й и 3-й группами).



**Рис. 8.** Концентрация восстановленных SH- групп в плазме у пациентов в зависимости от степени стеноза ВСА.

Полученные изменения концентрации восстановленных SH-групп свидетельствуют о том, что окислительный стресс является одним из ключевых патогенетических компонентов, обуславливающих развитие стенозирующего процесса ВСА.

Общая антиокислительная устойчивость плазмы крови достоверно не отличалась по 3 группам исследуемых. Это может быть объяснено приемом некоторыми пациентами до проводимого исследования препаратов, относящихся к группе антиоксидантов с учетом пожилого возраста и отягощенного сосудистого анамнеза.

### **В. Изучение показателей гемостаза при стенозировании ВСА**

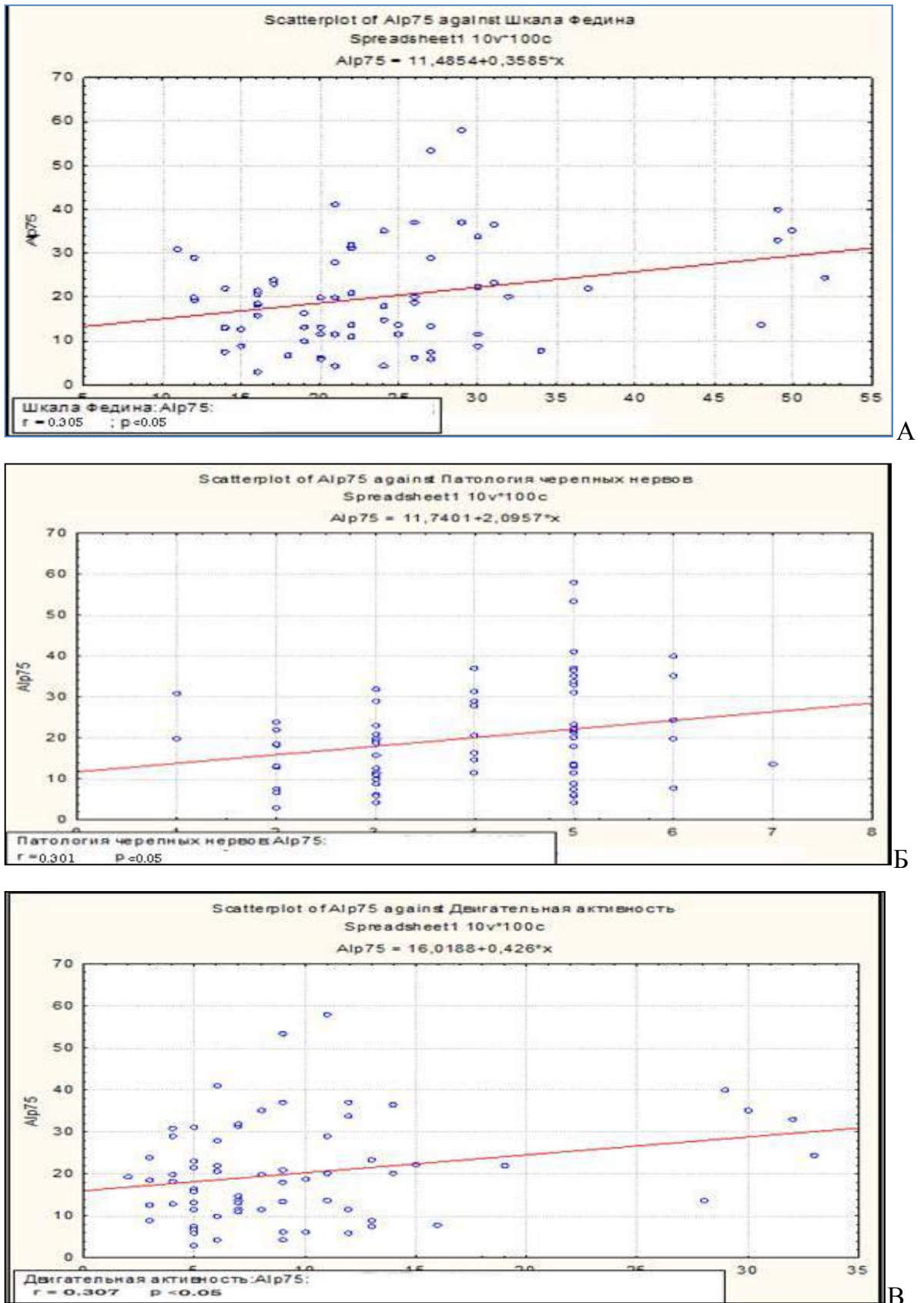
Так как нарушение функции эндотелия сопровождается изменением ее антикоагулянтных свойств, то в следующей части нашего исследования были изучены такие показатели гемостаза как международное нормализованное отношение (МНО) и протромбиновый индекс. Все пациенты, вошедшие в исследование, принимали дезагреганты. При этом показатель МНО во всех 3-х группах находился в рамках референсных значений, составляя 1,06 [0,98; 1,11]; 1,07 [1,025; 1,14] и 1,02 [0,955; 1,065] при степенях стенозов до 30%, от 30% до 70% и свыше 70% соответственно. Выявлена тенденция к уменьшению данного показателя (к гиперкоагуляции) у пациентов при прогрессировании стенозирования ВСА.

Значения показателя ПТИ также находились в рамках референсных пределов. Тем не менее, выявлено некоторое увеличение протромбинового индекса у пациентов с гемодинамически значимым стенозом ВСА. Таким образом, наиболее выраженные изменения в системе гемостаза наблюдаются у пациентов с гемодинамически значимыми стенозами ВСА.

### **Корреляционный анализ показателей окислительного стресса, функционального состояния сосудистого эндотелия при различной степени выраженности атеросклеротического стеноза ВСА**

В заключении нами была изучена корреляция между неврологическими синдромами исследуемых пациентов, состоянием сосудистого эндотелия, свидетельствующим о функциональных и структурных изменениях сосудистой стенки и показателями окислительного стресса. Неврологическая характеристика пациентов проводилась в соответствии с амбулаторной шкалой ХИМ Федина А.И.

Исследование выявило наличие значимой ( $p < 0,05$ ) прямой корреляционной зависимости умеренной степени между суммарной оценкой неврологических синдромов в баллах в соответствии со шкалой А.И.Федина, состоянием черепных нервов и двигательной системы с индексом аугментации  $Alp 75$  (рис.9).



**Рис. 9.** Корреляция между индексом аугментации Alp 75 и А) суммарной оценкой неврологических синдромов, Б) состоянием черепных нервов; В) пирамидной недостаточностью в баллах в соответствии со шкалой А.И.Федина.

Коэффициенты корреляции при этом составляли  $R=0,305$ ;  $R=0,301$ ;  $R=0,307$  соответственно.

Таким образом, исследование показало, что существует прямая связь между клиническими проявлениями ХИМ при стенозировании ВСА, обусловленных атеросклерозом, и величиной жесткости сосудистой стенки, отражающей ее структурные изменения.

## ВЫВОДЫ

1. Выявлена прямая достоверная умеренная корреляционная связь между клиническими проявлениями у пациентов с ХИМ при стенозировании ВСА, обусловленных атеросклерозом, и величиной жесткости сосудистой стенки, одним из маркеров состояния которой является индекс аугментации  $AIp$  75.

2. Нарастание неврологических симптомов при стенозировании ВСА сопровождается снижением вязко-эластических свойств аорты, повышением жесткости крупных артерий, повышением тонуса мелких резистивных артерий и дисфункцией эндотелия в крупных и мелких мышечных артериях.

3. При атеросклеротическом стенозировании сосудов наблюдается нарушение функции эндотелия крупных сосудов и сосудов микроциркуляторного русла, начиная со стенозов низкой степени (до 30%). Структурные изменения крупных сосудов формируются при стенозах свыше 30%.

4. Наиболее активный процесс сосудистого воспаления выявлен у пациентов при атеросклеротическом стенозировании ВСА до 30%, что проявляется наибольшими значениями E- селектина и vCAM в этой группе больных.

5. При стенозах ВСА до 30% отмечается максимальная активность компенсаторно-приспособительных процессов, о чем может свидетельствовать недостаточность фактора Виллебранда.

6. Прогрессирование степени атеросклеротических стенозов ВСА сопровождается уменьшением концентрации восстановленных SH- групп, что указывает на усугубление окислительного стресса.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Пациентам с ХИМ при стенозирующем атеросклерозе ВСА необходимо проведение коррекции окислительного стресса, эндотелиальной дисфункции и системы гемостаза.

Несмотря на минимум клинических проявлений, наиболее активное воздействие на функции эндотелиальной системы и окислительный стресс должно оказываться на начальных этапах стенозирования ВСА до наступления структурных изменений. Отдельное внимание следует уделять влиянию на процессы сосудистого воспаления.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Цой, И.В. Применение антиагрегантов при цереброваскулярной болезни / А.А. Каравашкина, И.В. Цой, М.Н. Дадашева // **Фарматека**. – 2017. - №7. - С. 59-63.
2. Цой И.В., Комплексное применение 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина-сукцината и винпоцетина при цереброваскулярной патологии / Э.Ю. Соловьева, А.В. Карнеев, А.В. Чеканов, О.А. Баранова, И.В. Цой // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова**. – 2017. – Т. 117. - №5. - С. 103-108.
3. Цой, И.В. Оксидативный стресс и состояние сосудистого эндотелия при атеросклеротических стенозах внутренних сонных артерий. / И.В. Цой // VIII Межвузовская конференция молодых врачей исследователей. «Профилактика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний». **Медицинский алфавит**. – 2017. - Т. 1. - №4. - С. 52-53.
4. Цой, И.В. Эндотелиальная дисфункция у пациентов с хронической ишемией мозга при атеросклеротическом стенозе ВСА / Е.В. Старых, О.А. Баранова, И.В. Цой // **Consilium Medicum**. – 2017. - Т.19. - № 2.2. - С. 27-32.
5. Цой, И.В. Дисфункция эндотелия, сосудистое воспаление и окислительный стресс у пациентов с хронической ишемией мозга при стенозах внутренних сонных артерий /А.И. Федин, Е.В. Старых, О.А. Баранова, А.В.Чеканов, И.В. Цой // **Лечебное дело**. – 2018. - №1. - С. 66-71.
6. Цой, И.В.Оксидативный стресс и состояние сосудистого эндотелия при атеросклеротических стенозах внутренних сонных артерий. / И.В Цой, Е.В. Старых, О.А. Баранова, Т.Б. Шакланова, Д.В. Решетняк, М.В. Стамм, В.П. Мудров // **Лабораторная служба**. - 2017. Т. 6. - №3. - С. 152.
7. Цой, И.В. Влияние жесткости сосудистой стенки на формирование неврологического дефицита при хронической атеросклеротической ишемии мозга/ Е.В. Старых, И.В. Цой, О.А. Баранова, А.В Чеканов// **Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова**. - 2019. Т. 119. -№5. - С. 472-473.



**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ**

ВСА – внутренняя сонная артерия

МНО – международное нормализованное отношение

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ПТИ – протромбиновый индекс

СА – сонная артерия

УЗДС – ультразвуковое дуплексное сканирование

ХИМ – хроническая ишемия мозга

ЦВБ- цереброваскулярная болезнь

ЧП - частота пульса

Arp 75 – индекс аугментации при частоте пульса = 75/мин

MMSE (MiniMentalStateExamination) – краткая шкала оценки психического статуса

RI – индекс отражения

SH – группы – сульфгидрильные группы

SI – индекс жесткости

SPa – центральное систолическое давление в аорте

VCAM1 (VascularCellularAdhesionMolecule-1)– молекула адгезии сосудистого эндотелия 1 типа (CD 106)

vWF– фактор Виллебранда

**Статистические критерии**

LQ - нижний квартиль

Me – медиана, среднее значение

P- уровень статистической значимости

UQ - верхний квартиль