

В.И. Калашников, к.м.н., Харьковская медицинская академия последипломного образования

Диагностика и коррекция эндотелиальной дисфункции у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией

В связи с высокой распространенностью и неуклонным ростом удельного веса цереброваскулярной патологии (ЦВП) в структуре заболеваемости и смертности ведущее значение в профилактике осложнений при ЦВП приобретает изучение патогенетических механизмов начальных стадий хронического нарушения мозгового кровообращения.

Дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭП) представляет собой медленно прогрессирующую цереброваскулярную недостаточность, приводящую к развитию множества мелкоочаговых некрозов мозговой ткани и нарушениям функции мозга. Развитию ДЭП в значительной мере способствуют:

- наличие атеросклеротического сужения магистральных артерий головы;
- артериальная гипертензия (АГ);
- сочетание атеросклероза (АС) и АГ;
- сахарный диабет (СД);
- аномалии развития экстра- и интракраниальных сосудов;
- эмболии церебральных артерий;
- нарушение системного кровообращения, церебрального венозного кровотока;
- нарушения реологических свойств крови [1].

ДЭП считается возрастзависимым заболеванием и чаще развивается у представителей старших возрастных групп, имеющих указанные факторы риска. Возрастные изменения нервной системы, в том числе изменения различных отделов головного мозга, отличаются неравномерностью с преобладанием места локализации в лобных и височных долях, в результате чего количество нейронов в этих областях коры может уменьшаться на 30-40% [2].

При ДЭП неврологические, когнитивные и эмоциональные расстройства являются результатом структурных изменений головного мозга и составляют ядро клинической картины этого заболевания. Диагноз ДЭП в настоящее время ставится обязательно с учетом состояния когнитивных функций, для исследования которых используются специальные шкалы и тесты. К наиболее надежным инструментам первичного скрининга когнитивных нарушений, в том числе деменций, относится краткая шкала оценки психического статуса (Mini Mental State Examination – MMSE). Согласно этой шкале нормой (отсутствие нарушений когнитивных функций) считается 28-30 баллов.

Выделяют три стадии ДЭП с различной степенью выраженности клинических проявлений:

- I стадия (умеренно выраженная) – доминируют субъективные расстройства и развивается неврастенический синдром. По шкале MMSE когнитивные нарушения соответствуют 24-27 баллам: 26-27 баллов – легкие нарушения, 24-25 – умеренные;

- II стадия (выраженная) – нарастает частота нарушений памяти, в т.ч. профессиональной, ухудшается трудоспособность. Снижается критическое отношение к собственному состоянию (пациенты перестают замечать свои дефекты, склонны к переоценке своих возможностей). Мнестические нарушения все более заметны для окружающих. Отчетливой становится очаговая

симптоматика, характеризующая признаки недостаточности кровообращения в вертебробазилярном или каротидном бассейне. По шкале MMSE может быть снижение когнитивных функций от 24 до 20-23 баллов, соответствующих деменции легкой степени выраженности;

III стадия (резко выраженная) – уменьшается объем жалоб, что объясняется снижением критического отношения больных к своему состоянию; более выражены объективные неврологические расстройства в виде достаточно четких синдромов: псевдобульбарного, амиостатического, вестибуло-атактического, пирамидного, интеллектуально-мнестических расстройств. Когнитивные нарушения носят тотальный характер и накладывают отпечаток на все формы поведения больных. По шкале MMSE наблюдается деменция умеренной степени выраженности – 11-19 баллов, вплоть до тяжелой деменции – 0-10 баллов. На этой стадии развивается сосудистая деменция. Многие больные утрачивают способность к самообслуживанию, нуждаются в постороннем уходе [2].

В соответствии с определением Всемирной организации здравоохранения АС – это варибельная комбинация изменений внутренней оболочки (интимы) артерий, таких как накопление липидов, сложных углеводов, фиброзной ткани, компонентов крови, кальцификация и сопутствующие изменения средней оболочки (медии) [1]. Также АС можно характеризовать как хроническое заболевание, возникающее в результате нарушения жирового и белкового обмена и характеризующееся поражением артерий эластического и мышечно-эластического типа в виде очагового отложения в интиму липидов и белков и реактивного разрастания соединительной ткани. Из-за образующихся утолщений уплотняются стенки артерий, сужается их просвет и нередко образуются тромбы, что, в свою очередь, приводит к органным или (и) общим расстройствам кровообращения [1]. Следует отличать АС от атеросклероза – так называют склероз артерий независимо от причины и механизма его развития. АС является лишь разновидностью атеросклероза, отражая нарушение обмена липидов и белков (метаболический атеросклероз).

На возникновение АС существенное влияние оказывают обменные, гормональные, гемодинамические, нейрогенные, сосудистые, наследственные и этнические факторы. Установлено, что развитию АС способствует наличие в организме человека или животного по крайней мере четырех факторов риска: это диспротеинемия атерогенного характера; поступление апо-Р-содержащих липопротеинов во внутреннюю оболочку артерий; клеточная перестройка во внутренней оболочке и нерегулируемый захват липопротеинов низкой плотности (ЛПНП),

поступивших из крови; образование мезенхимальными клетками фиброзной ткани [1]. Однако до сих пор отсутствует единая точка зрения относительно пулловых механизмов АС. Данные многочисленных исследований свидетельствуют о непосредственном участии локального и системного воспаления в инициации и прогрессировании АС и его осложнений. Установлено, что это заболевание, как правило, сопровождается признаками хронической воспалительной реакции: повышением в сыворотке крови уровня С-реактивного белка, фибриногена, плазминогена, противовоспалительных цитокинов, общего количества лейкоцитов [3].

Нарушение функции эндотелия – первое звено в процессе атерогенеза, часто предшествующее появлению структурных изменений сосудистой стенки [4]. Понятие эндотелиальной дисфункции (ЭД) включает наличие дисбаланса между релаксацией и констрикцией, анги- и протромбогенезом, антипролиферацией и пролиферацией. Эндотелий является динамичной системой, сохраняющей нормальные свойства циркулирующей крови, ингибируя гиперкоагуляцию и препятствуя адгезии лейкоцитов посредством различных механизмов. В ответ на повреждение клетки эндотелия активируются и выделяются молекулы адгезии, которые опосредуют прилипание активированных лейкоцитов и тромбоцитов к поверхности эндотелия. Процесс адгезии лейкоцитов к эндотелию реализуется путем связывания молекул адгезии (селектина и иммуноглобулина) со специфическими рецепторами на поверхности лейкоцитов [5, 6].

Существенную роль в механизме атерогенеза играет гемодинамический фактор. Он проявляется в повреждающем локальном воздействии потока крови на стенку сосуда, прежде всего эндотелия, в местах физиологических либо патологических изгибов сосудов и деления на ветви. Особенно резко влияние этого фактора выражено при повышенном артериальном давлении. Повреждение эндотелия ведет к нарушению его проницаемости, проникновению во внутреннюю оболочку артерий различных компонентов плазмы крови. Это стимулирует пролиферацию миоцитов, клеток соединительной ткани и приводит к локальному утолщению внутренней оболочки [6].

В основе ЭД лежит вазоконстрикторная реакция сосудистой стенки в ответ на влияние вазодилатирующих гуморальных и механических факторов [7].

ЭД является предстадией морфологических изменений при АС. Она отмечается у пациентов с традиционными факторами риска АС, включающими гиперхолестеринемию, курение, СД и АГ до того, как они клинически проявятся [8]. Эндотелий артериальных сосудов представляет собой слой клеток на базальной мембране, обладающих аутокринной, паракринной и эндокринной функцией, способствующих поддержанию

деликатного баланса контррегулирующих путей, которые участвуют в вазомоторных реакциях, пролиферации клеток, тромбообразовании, воспалении и оксидативном стрессе [9].

Клетки эндотелия также вовлечены в процесс модулирования активности лейкоцитов и тромбоцитов, ингибируют адгезию лейкоцитов и диапедез, поддерживают непроницаемость барьера для клеток крови и плазменных белков. Оксид азота (NO), ранее известный как эндотелиальный фактор релаксации, – вероятно, наиболее важная субстанция, продуцируемая сосудистым эндотелием. NO образуется в эндотелии путем преобразования аминокислоты (АК) L-аргинина в L-цитруллин при участии фермента эндотелиальной NO-синтазы (eNOS). Последняя локализуется конститутивно в эндотелиальных клетках: первично – в комплексе Гольджи, а затем – в caveолах. Этот фермент отвечает за синтез базального уровня NO и быстрые изменения уровня NO в ответ на физические стимулы и молекулы-агонисты [10].

Как L-, так и D-изомер аргинина присутствуют в системной циркуляции у человека. Но только L-аргинин является единственным субстратом eNOS для синтеза NO. L-аргинин (2-амино-5-гуанидиновалериановая кислота) является заменимой АК у здоровых взрослых индивидуумов и превращается в частично незаменимую АК в молодом растущем организме или после оперативного вмешательства или травмы. Напряжение сдвига из-за вязкости крови раздражает сосудистую стенку и активирует eNOS (фермент активируется также под влиянием брадикинина и ацетилхолина, а угнетается с возрастом, при воспалении и под влиянием свободнорадикального окисления) путем фосфорилирования. L-аргинин гидроксидируется в N-гидрокси-L-аргинин с последующим окислением до NO и L-цитруллина. NO диффундирует в гладкомышечные клетки сосудов, активирует гуанилатциклазу и индуцирует циклический гуанозин-3',5'-монофосфат (цГМФ)-связанное расслабление гладкомышечных клеток путем активации цГМФ-зависимой протеинкиназы G с последующим фосфорилированием белков калиевых каналов, снижением уровня ионов кальция в цитозоле клеток и деполаризацией легких цепей миозина [11]. Этот процесс, именуемый эндотелийзависимой вазодилатацией, лежит в основе регуляции регионального кровотока и также называется феноменом потокзависимой вазодилатации (ПВ). Нитроглицерин и нитропруссид натрия являются потенциальными вазодилататорами, поскольку их эффект реализуется по аналогичному пути в гладкомышечных клетках сосудов. Способность воспринимать экзогенный NO называется эндотелийнезависимой вазодилатацией [12].

Для синтеза NO необходимо определенное соотношение субстрата (L-аргинина) и кофакторов (кислород, никотинамид-адениндинуклеотидфосфат (NADPH), тетрагидриобиптерин (BH₄),

Продолжение на стр. 42.

Диагностика и коррекция эндотелиальной дисфункции у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией

Продолжение. Начало на стр. 41.

гем и флавином). BH_4 связывается с гемовой группой N-терминальной оксидазы домена NOS и стабилизирует молекулу димера. Эта связь переводит NOS в состояние сильного вращения, повышает активность фермента и увеличивает аффинитет NOS к L-аргнину. BH_4 принимает электрон от флавина в C-конец редуктазы домена NOS в процессе синтеза NO и L-цитруллин и действует как важный окислительно-восстановительный агент. У пациентов старших возрастных групп дисфункция любого из перечисленных действий ведет к неправильной реакции, снижает биоэквивалентность NO, что ослабляет вазодилатацию и нарушает региональную циркуляцию и тканевую перфузию [13].

ЭД может рассматриваться как первичное фенотипическое проявление старения у здоровых людей. Полагают, что такая первичная сосудистая чувствительность ответственна за повышенные риски возникновения цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) по мере старения. С ЭД связывают возраст-ассоциированное снижение когнитивных функций и физической активности. ЭД участвует в патогенезе многих заболеваний, таких как АГ, инсульт, эректильная дисфункция и почечная недостаточность [14]. Нарушение функции эндотелия является прогностическим фактором ЦВЗ, а фармакологическая коррекция персистирующей ЭД может снизить риск АС [14]. Вмешательства, благоприятно влияющие на эндотелиальную функцию, улучшают клинические исходы. Данные оценки эндотелиальной функции артерий предлежатся являются маркером долгосрочного прогноза ЦВЗ у пациентов с АГ [15]. По данным ряда исследований, пациенты с ЭД имеют высокий риск развития ЦВЗ, в связи с чем можно предположить, что ЭД является предиктором необходимости более агрессивной или комбинированной медикаментозной терапии [15]. Наблюдение за эндотелиальной функцией в динамике в ответ на различные формы лечения поможет титровать препараты и принимать решение о необходимости дополнительной терапии [8].

ЭД можно рассматривать одновременно как фундаментальный фактор риска формирования и прогрессирования кардиоваскулярных заболеваний, а также как триггерный и интегральный механизм реализации микро- и макро-васкулярных осложнений [7]. Также ЭД обладает высоким прогностическим значением в отношении риска общей смертности и серьезных кардиоваскулярных событий для многих групп пациентов, включая лиц с относительно низким исходным уровнем риска, независимо от их возраста, гендерной принадлежности, отношения к курению или употреблению алкоголя. Более того, ЭД, вероятно, является биологической мишенью для фармакологического вмешательства, а мониторинг выраженности нарушений механических качеств эндотелия сосудов, возможно, окажется полезным для проведения биомаркерконтролируемой терапии [7, 16].

До введения в широкую клиническую практику ультразвуковых методов исследования сосудистой системы, в т.ч. дуплексного сканирования, атеросклеротическое поражение прижизненно диагностировалось, как правило, у пациентов с тяжелой клинической симптоматикой при инвазивном ангиографическом обследовании либо при хирургических вмешательствах на артериях. Неинвазивные ультразвуковые ангиологические методики позволяют с достаточной степенью достоверности диагностировать АС в разных стадиях его развития, включая начальные, что существенно для профилактики нарушений кровообращения [17].

Все выявляемые при ультразвуковом исследовании (УЗИ) изменения у пациентов с атеросклеротическим процессом делят на две стадии – нестенозирующую и стенозирующую. В соответствии с морфогенезом АС нестенозирующие изменения определяются в стадии липоидоза и начальных стадиях липосклероза. При формировании фиброзной атеросклеротической бляшки процесс переходит в стенозирующую стадию. Остальные стадии морфогенеза АС, включая атероматоз, изъязвление и атерокальциноз, также относят к стадии стенозирующего АС [18]. При УЗИ у пациентов с нестенозирующим АС отмечается нарушение состояния комплекса интима-медиа крупных артериальных стволов: диффузное неравномерное изменение эхогенности, степени дифференцировки на слои и формы поверхности в сочетании с патологическим утолщением в зонах стандартизированной оценки (общая сонная, общая бедренная артерии) при редукции просвета сосуда по диаметру не более 20% [19, 20]. Пограничной для общих сонных артерий является толщина комплекса интима-медиа, равная 1 мм, для общей бедренной артерии – 1,1-1,2 мм. Выявляется связь между толщиной комплекса интима-медиа и частотой стенозирующих атеросклеротических поражений в сонных артериях [21].

В последние годы изучается взаимодействие потока крови и стенки сосуда. Предполагается существование некоего собственного фактора крови, обуславливающего ее текучесть. Недостаточность этого фактора нарушает кровоток, приводя к повышению гидродинамического сопротивления, и способствует тем самым прогрессированию АС [3].

Объективная диагностика АС в долипидной стадии при УЗИ невозможна. Косвенно она может быть определена

на основании оценки сосудодвигательной функции эндотелия при проведении проб эндотелийзависимой и эндотелий-независимой вазодилатации. У пациентов с начальными признаками АС отсутствует реакция в пробе реактивной гиперемии при удовлетворительной выраженности ответа на сублингвальное введение нитроглицерина. Достоверность результатов гиперемической пробы в установлении долипидной стадии АС определяется наличием у пациента совокупности факторов, которые потенциально могут влиять на изменение вазодилататорной способности тестируемой артерии [21].

В ультразвуковой практике для исследования функции эндотелия используется проба потокзависимой (эндотелийзависимой) вазодилатации. К активации эндотелиального механизма приводит раздражение эндотелия вследствие деформации сосудистой стенки в момент «гемодинамического удара», возникающего при быстрой декомпрессии просвета артерии (shear-stress). В ответ на это выделяется ряд эндотелийзависимых вазоактивных медиаторов, среди которых наиболее значимую роль в развитии дилататорной реакции играет эндотелийрелаксирующий фактор (NO). Увеличение диаметра наблюдается как в проксимальных, так и в дистальных по отношению к зоне временной окклюзии просвета сосуда участках, однако степень дилатации различна [21].

В настоящее время применяется модифицированная методика D. Celestaj и соавт. [22]. Для оценки сосудодвигательной функции эндотелия чаще всего исследуется плечевая артерия (рис. 1). Для получения достоверной информации о характере сосудодвигательного ответа внутрипросветный диаметр исследуемого артериального ствола должен находиться в диапазоне 2,5-5 мм. При диаметре меньше нижней границы диапазона затруднена корректная оценка его величины. При превышении верхней границы диапазона наблюдается снижение выраженности вазодилататорной реакции, индуцированной напряжением сдвига.

Информативность получаемых данных напрямую зависит от ряда методических особенностей:

- необходимо использование высокочастотных ультразвуковых датчиков;
- направление плоскости сканирования должно быть строго перпендикулярно продольной оси сосуда и сосудистой стенке;

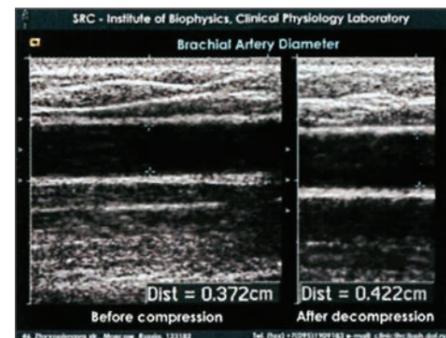


Рис. 1. Прирост диаметра просвета плечевой артерии при проведении пробы реактивной гиперемии

- сканирование необходимо проводить через максимальный диаметр сосуда;
- зона локации сосуда должна быть постоянной на протяжении всего исследования;
- сосудистая стенка должна четко визуализироваться по ходу всего исследуемого сегмента;

- перед проведением фонового измерения рекомендуется, чтобы пациент в течение 15 мин находился в положении лежа [23].

Степень компрессии просвета при использовании данной методики: 200-300 мм рт. ст., превышение уровня систолического артериального давления – не менее чем на 40-50 мм рт. ст. (в среднем до 250 мм рт. ст.). Продолжительность компрессии – не менее 4 мин (в среднем 4-5 мин).

Степень дилатации исследуемой артерии напрямую зависит от выраженности напряжения сдвига на эндотелии. К его возникновению приводит изменение скорости кровотока в области исследования, индуцированное декомпрессией. Формирование гемодинамического удара определяется рядом факторов, основными из которых являются состояние дистального сосудистого русла (степень активации метаболического и миогенного механизма регуляции), уровень сердечного выброса, величина системного артериального давления, вязкость крови. Величина напряжения сдвига на эндотелии прямо пропорциональна вязкости крови и максимальной скорости кровотока и обратно пропорциональна диаметру сосуда [21].

К нарушению дилататорной реакции сосудистой стенки на гемодинамическую стимуляцию могут приводить не только изменение эндотелиального механизма, но и структурные изменения гладкомышечных клеток меди, в частности фиброзно-склеротические расстройства, сопутствующие ряду патологических процессов. Для дифференциации причин развития этих нарушений после пробы потокзависимой дилатации плечевой артерии было предложено проводить пробу потокнезависимой вазодилатации. В этой пробе в качестве нагрузочного стимула используют нитроглицерин. Его вводят сублингвально в дозе 0,5 мг в таблетированной форме через 15 мин после декомпрессии при условии полного восстановления показателей кровотока в исследуемой артерии. Повторная оценка ее диаметра проводится за 30 с до и через 3, 4, 5 мин после введения нитроглицерина. Степень прироста диаметра плечевой артерии в ответ на сублингвальное введение нитроглицерина составляет в среднем 17% [24].

Причинами нарушения эндотелиального механизма регуляции сосудистого тонуса являются метаболический синдром, АС, АГ, СД.

Анализ вышеизложенных данных свидетельствует о значительной роли функционального состояния сосудистой стенки магистральных артерий головы в патогенезе атеросклеротической и гипертонической ДЭП.

Продолжение следует.



Заслуженной популярностью среди специалистов и пациентов пользуется препарат Тивомакс-Дарница. Он содержит L-аргинин (субстрат для синтеза в организме оксида азота), применяется в т.ч. с целью уменьшения выраженности эндотелиальной дисфункции и реализует широкий спектр терапевтических эффектов: способствует вазодилатации, снижает уровень артериального давления, улучшает вазомоторную реактивность, уменьшает адгезию лейкоцитов и тромбоцитов, предупреждает образование атеросклеротических бляшек, оказывает регуляторное влияние в отношении концентрации глюкозы в крови во время физических нагрузок.

К преимуществам препарата Тивомакс-Дарница относят:

- экономическую доступность для различных категорий населения;
- высокое качество (используется субстанция японского производства);
- современную форму выпуска (флакон изготавливается из медицинского полипропилена по инновационной технологии, что обеспечивает высокую надежность и безопасность, в частности 100% стерильность раствора, отсутствие риска контаминации, многоступенчатую защиту от подделки);
- удобство режима применения.

Тівомакс

Arginine hydrochloride - Дарниця



Показання:

- Атеросклероз судин серця і головного мозку; атеросклероз периферичних судин, у тому числі з проявами переміжної кульгавості. Діабетична ангіопатія.
- Ішемічна хвороба серця. Стенокардія. Стани після перенесених гострого інфаркту міокарда та гострого порушення мозкового кровообігу. Хронічна серцева недостатність.
- Артеріальна гіпертензія.
- Гіперхолестеринемія.
- Хронічні обструктивні захворювання легень. Інтерстиціальна пневмонія. Ідіопатична легенева гіпертензія. Хронічна постемболічна легенева гіпертензія. Гіпоксичні стани.
- Гострі та хронічні гепатити різної етіології.
- Гіперамоніємія.
- Астенічні стани в процесі реконвалесценції, в тому числі після інфекційних захворювань та оперативних втручань.
- Зниження функції вилочкової залози.
- Затримка розвитку плода. Преєклампсія.

Склад: діюча речовина: аргініну гідрохлорид; 1 мл розчину містить аргініну гідрохлориду – 42 мг; допоміжна речовина: вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для інфузій.

Фармакотерапевтична група. Кровозамінники та перфузійні розчини. Додаткові розчини для внутрішньовенного введення. Амінокислоти. Аргініну гідрохлорид. Код АТХ В05Х В01.

Клінічні характеристики.

Протипоказання. Підвищена чутливість до препарату. Алергічні реакції в анамнезі. Тяжкі порушення функції нирок, гіпохлоремічний ацидоз. Застосування калійзберігаючих діуретиків, спіронолактону.

Спосіб застосування та дози. Препарат вводять внутрішньовенно краплинно із швидкістю 10 крапель на хвилину протягом перших 10-15 хвилин, потім швидкість введення можна збільшити до 30 крапель на хвилину. Добова доза препарату – 100 мл розчину. При тяжких порушеннях кровообігу в центральних і периферичних судинах, при виражених явищах інтоксикації, гіпоксії, астенічних станах дозу

препарату можна збільшити до 200 мл на добу. Максимальна швидкість введення інфузійного розчину не повинна перевищувати 20 ммоль/год. Для дітей до 12 років доза препарату становить 5-10 мл на 1 кг маси тіла на добу. *Діти.* Препарат застосовують дітям віком від 3 років.

Побічні реакції. *Загальні розлади:* гіпертермія, відчуття жару, ломота в тілі. *Зміни в місці введення:* гіперемія, свербіж, блідість шкіри, аж до ціанозу. *З боку кістково-м'язової системи:* біль у суглобах. *З боку травної системи:* сухість у роті, нудота, блювання. *З боку імунної системи:* реакції гіперчутливості, включаючи висипання, кропив'янку, ангіоневротичний набряк. *З боку серцево-судинної системи:* коливання артеріального тиску, зміни серцевого ритму, біль у ділянці серця. *З боку нервової системи:* головний біль, запаморочення, відчуття страху, слабкість, судоми, тремор – частіше при перевищенні швидкості введення. *Зміни лабораторних показників:* гіперкаліємія.

Упаковка. По 100 мл у флаконі; по 1 флакону в пачці; по 100 мл у флаконах.

Категорія відпуску. За рецептом.

Препарати можуть викликати побічні реакції, більш детальна інформація викладена в інструкції для медичного застосування препарату.

Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»,
02093, Україна, м. Київ, вул. Бориспільська, 13, www.darnitsa.ua

ФАРМАЦЕВТИЧНА ФІРМА
Дарниця