

## ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ РЕЗЕРВ МОЗГА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Машин В. В., Белова Л. А., Рузов В. И., Дремков Д. Ю., Гаврилов В. М.,  
Винокуров Л. Н., Машин Е. В., Абрамова В. В., Колотик-Каменева О. Ю.

*ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет» Минобрнауки России, Ульяновск, Россия (432000, Ульяновск, ул. Л.Толстого, 42), e-mail: victor\_mashin@mail.ru*

Мы провели анализ функционального резерва мозга при артериальной гипертензии (АГ). Работа основана на результатах обследования 103 больных АГ, из них 56 мужчин и 47 женщин, средний возраст –  $56,5 \pm 12,8$  года. Средняя продолжительность АГ у больных –  $9,0 \pm 6,46$  года. АГ I степени диагностирована у 7 больных, что составило 6,8 %, II степени – у 30 (29,1 %) больных и АГ III степени диагностирована у 66 (64,1 %) больных. Дисфункция эндотелия оценивалась по сосудодвигательной функции эндотелия сосудов с помощью ультразвуковой пробы реактивной гиперемии по методике D. Celermajer (1992). Снижение реактивности сосудов головного мозга и нарушение функции эндотелия в виде снижения эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии коррелируют с возрастом больного, степенью АГ, стадией гипертонической энцефалопатии, наличием хронической сердечной недостаточности и гипертрофии левого желудочка. В ходе исследования обоснована целесообразность учета в качестве предикторов диффузного ишемического поражения головного мозга, реактивность сосудов головного мозга и эндотелиальную дисфункцию.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, функциональный резерв мозга, эндотелиальная дисфункция.

## BRAIN FUNCTIONAL RESERVE OF PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

Mashin V. V., Belova L. A., Ruzov V. I., Dremkov D. Y., Gavrilov V. M.,  
Vinokurov L. N., Mashin E. V., Abramova V. V., Kolotic-Kameneva O. Y.

*Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia (432017, Ulyanovsk, L.Tolstoy str., 42), e-mail: victor\_mashin@mail.ru*

We conducted analysis of the functional reserve of the brain with arterial hypertension (AH). The work is based on the results of a survey of 103 patients AH, of which 56 men and 47 women, average age- $56.5 \pm 12.8$  years. The average duration of the AH in patients –  $9.0 \pm 6.46$  years. AH I diagnosed in 7 patients, which was 6.8 %, II-30 (29.1 %), AH III in 66 (64.1 %) patients. Endothelial dysfunction was assessed on the vasoactive function of the endothelium using ultrasound tests reactive hyperemia by d. Celermajer (1992). Reduction of cerebrovascular reactivity and endothelial dysfunction in the form of endothelium-dependent vasodilation brachial artery correlated with the age of the patient, the AH, stage hypertensive encephalopathy, chronic heart failure and left ventricular hypertrophy. During the study the expediency of accounting as predictors of diffuse brain injury of ischemic cerebrovascular reactivity and endothelial dysfunction.

Key words: arterial hypertension, functional reserve of the brain, endothelial dysfunction.

**Введение.** Смертность населения от болезней сердечно-сосудистой системы в России не только остается крайне высокой, но и продолжает расти. Доказана ведущая роль артериальной гипертензии (АГ) в развитии различных форм не только острых, но и хронических нарушений мозгового кровотока – гипертонической энцефалопатии (ГЭ) [6, 2]. Помимо морфологических изменений церебральных артерий АГ вызывает комплекс функциональных расстройств, проявляющихся нарушением системы ауторегуляции мозгового кровотока.

В последние годы сформировалось понятие о дисфункции эндотелия, включающей в себя его структурные и функциональные изменения [3,4]. На сегодняшний день концепция дисфункции эндотелия считается одним из универсальных механизмов патогенеза атеросклероза, АГ и многих других заболеваний [1,5,7]. Отмечено нарушение функции эндотелия

в 85 % случаев у больных с хронической цереброваскулярной патологией смешанного генеза (гипертонического и атеросклеротического) [6]. Однако в доступной нам литературе найдено незначительное количество исследований, посвященных изучению дисфункции эндотелия в зависимости от выраженности ГЭ.

**Цель исследования.** Установить характер нарушения функционального резерва мозга при артериальной гипертензии на основе анализа эндотелиальной дисфункции и реактивности церебральных артерий.

**Материал и методы исследования.** Настоящая работа основана на результатах обследования 103 больных АГ, находившихся в неврологическом и терапевтическом отделениях Ульяновского областного клинического госпиталя ветеранов войн. Из них 56 мужчин и 47 женщин, средний возраст –  $56,5 \pm 12,8$  года. Средняя продолжительность АГ у больных –  $9,0 \pm 6,46$  года. АГ I степени диагностирована у 7 больных, что составило 6,8 %, II степени – у 30 (29,1 %) больных и АГ III степени диагностирована у 66 (64,1 %) больных. Контрольную группу составили 30 практически здоровых человек без неврологических нарушений и с нормальным уровнем АД, сопоставимых по полу и возрасту с пациентами основной группы.

Определение стадии ГЭ основывалось на классификации сосудистых заболеваний нервной системы. Всем больным проводилось неврологическое и терапевтическое обследование, нацеленное на уточнение характера поражения мозга и сердца.

Изучение центральной гемодинамики включало проведение всем пациентам и лицам контрольной группы трансторакальной эхокардиографии (SSA-660A фирмы Toshiba, Япония). Определялись толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП), толщина задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ), толщина свободной стенки ПЖ (ТССПЖ), конечный диастолический размер (КДР) ЛЖ, КДР ПЖ, фракция укорочения (ФУ), ударный объем (УО) ЛЖ, давление в легочной артерии. С целью уточнения состояния диастолической функции ЛЖ в импульсном доплеровском режиме изучались параметры трансмитрального кровотока и венолегочного кровотока.

Дисфункция эндотелия оценивалась по сосудодвигательной функции эндотелия сосудов с помощью ультразвуковой пробы реактивной гиперемии. Измерялись диаметр артерии, максимальная и минимальная скорости кровотока, а также индексы пульсации и резистентности в плечевой артерии до и после ее транзиторной окклюзии путем компрессии плеча манжеткой сфигмоманометра выше места локации сосуда.

Исследование кровотока в сосудах шеи и головы проводилось ультразвуковыми методами с использованием ультразвукового сканера SSA-660A. При сканировании артерий оценивались проходимость сосудов, их диаметр, наличие деформаций, подвижность сосудистой

стенки, состояние периваскулярных тканей, линейная скорость кровотока (ЛСК), индексы резистентности (IR) и пульсации (PI), а также объёмная скорость кровотока (ОСК).

Методом транскраниальной доплерографии проводилось изучение церебральной гемодинамики, включавшее в себя исследование вещества головного мозга в двумерном режиме и исследование кровотока в средней мозговой артерии (СМА) с применением эффекта Доплера. Оценивались проходимость и наличие деформаций, доплеровские показатели потока: форма пульсовой волны, спектральное распределение потока, ЛСК, IR, PI.

Реактивность сосудов головного мозга изучалась методом транскраниальной доплерографии на фоне сублингвального приема 0,25 мг нитроглицерина, что у здоровых лиц приводит к снижению пиковой систолической скорости кровотока по СМА в среднем на 15–20 %. Учитывая, что период полувыведения нитроглицерина составляет 5 минут, мы рассмотрели показатели реактивности в дополнительный период времени.

Статистическая обработка проводилась с использованием прикладных программ Statistica 5.5. Результаты представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Все больные, вошедшие в исследование, страдали АГ. При оценке распространенности ГЭ и хронической сердечной недостаточности (ХСН) у больных АГ, было выявлено, что у всех больных отмечалась клиника ГЭ и у 89 % обследуемых – наличие ХСН. Анализ взаимоотношений стадий ГЭ и ХСН показал наличие клинически выраженной сердечной недостаточности у больных со второй и третьей стадиями ГЭ.

Оценка выраженности ХСН выявила следующие особенности: ХСН I стадии была диагностирована у 33 (32 %) обследуемых, ХСН IIА стадии – у 55 (43,4 %) и IIБ стадия – у 4 (3,9 %). И только у 11 (11 %) пациентов, преимущественно с ГЭ I стадии, не было признаков ХСН. Оценка функционального класса показала, что ХСН I ф.к. встречалась у 28 (27,2 %) обследуемых, ХСН II ф.к. – у 42 (40,8 %), ХСН III ф.к. – у 22 (21,4 %) больных.

Неврологические проявления у больных ГЭ I стадии (n=23) характеризовались неврологической микросимптоматикой. Во второй стадии ГЭ (n=53) неврологическая симптоматика была представлена отдельным неврологическим синдромом. Наиболее часто встречался вестибуло-мозжечковый синдром (52,8 %), пирамидный синдром – в 28,3 % наблюдений, псевдобульбарный синдром – в 18,9 %, а амиостатический – в 11,3 % наблюдений (рис. 1). Третья стадия ГЭ (n=27) характеризовалась сочетанием двух и более неврологических синдромов. В 14,8 % случаев были выявлены нарушения в интеллектуально-мнестической сфере.

Появление и развитие клинических признаков ХСН на фоне цереброваскулярной недостаточности сопровождалось развитием развернутых неврологических синдромов и интеллектуально-мнестических расстройств (рис. 1).

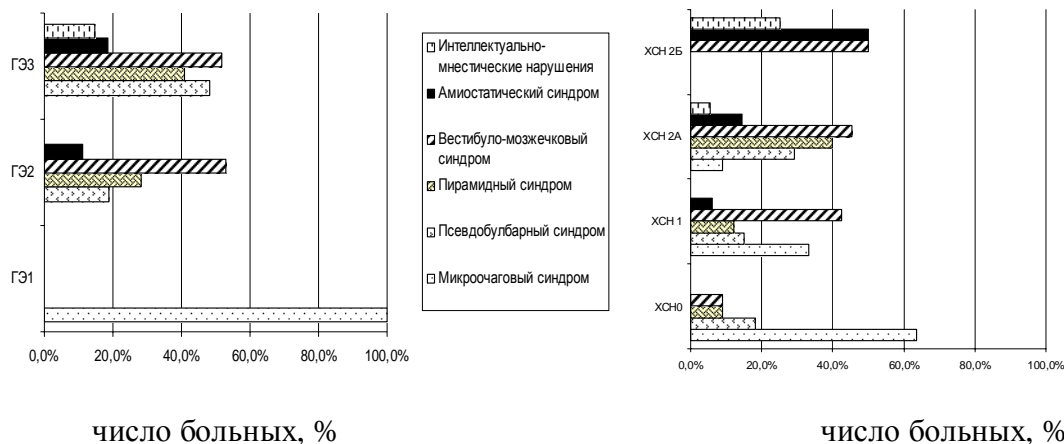


Рис. 1. Неврологическая симптоматика в зависимости от стадии ГЭ и ХСН

По мере нарастания стадии и функционального класса ХСН было установлено увеличение частоты выявления амиостатического синдрома. Более того, при IIА стадии чаще встречались синдромы, которые свидетельствуют о диффузном поражении головного мозга. Для больных, не имеющих клинических признаков ХСН, было характерно преобладание микроочаговой неврологической симптоматики (63,6 %).

Структурное ремоделирование сердца проявлялось преобладанием концентрической гипертрофии ЛЖ, как среди больных, страдающих ХСН (92,4 %), так и среди больных, не имеющих признаков ХСН (81,8 %). Показатели систолической функции левого желудочка, независимо от стадии ХСН и ГЭ, оставались в пределах физиологической нормы, но были ниже контрольных значений ( $P < 0,05$ ), что может свидетельствовать о скрытом снижении систолической функции ЛЖ. Нами были изучены нарушения диастолической функции ЛЖ при различных стадиях ХСН и ГЭ. Результаты исследования показали, что у больных ХСН преобладали нарушения по типу "нарушенной релаксации" и "псевдонормального" типа (59,8 % и 34,8 % соответственно). При анализе соотношения типов диастолической дисфункции в зависимости от стадии ГЭ нами было установлено преобладание при I и II стадиях нарушения релаксации (50,0 % и 68,9 % соответственно;  $P < 0,05$ ), а "псевдонормальный" тип диастолической дисфункции чаще регистрировался при III стадии ГЭ (66,7 %).

По нашим данным, структурные изменения артериального русла у больных АГ проявлялись статистически значимым увеличением толщины комплекса интима-медиа: при ГЭ I стадии –  $0,8 \pm 0,29$  мм, при ГЭ II стадии –  $1,0 \pm 0,26$  мм и при ГЭ III стадии –  $1,1 \pm 0,33$  мм.

Скоростные показатели по магистральным артериям головы (МАГ) характеризовались тенденцией к увеличению объемной скорости кровотока (ОСК) по общим сонным арте-

риям (ОСА) по мере прогрессирования ХСН и ГЭ (табл. 1), что отражает адаптивный характер процесса. В то же время  $ОСК_{ср}$  по ПА, несмотря на более высокие значения по сравнению с контрольной группой, по мере увеличения стадии ГЭ и развития ХСН имела тенденцию к снижению.

Таблица 1

Скоростные показатели по МАГ в зависимости от стадии ГЭ и ХСН

	Скоростные показатели по ОСА		Скоростные показатели по ПА	
	ЛСК (см/с)	ОСК (мл/мин)	ЛСК (см/с)	ОСК (мл/мин)
ГЭ I ст. (N=23)	36,9±14,1	653±308,5	28,6±7,8	307,3±130,6
ГЭ II ст. (N=53)	40,2±14,5	791±408,6	26,8±8,5	300,0±146,6
ГЭ III ст. (N=27)	36,5±11,6	933,1±368,9	20,9±12,0	292,7±218,9
Нет ХСН (N=11)	34,2±20,6	612,9±418,7	23,5±12,8	289,4±255,2
ХСН I ст. (N=33)	39,4±9,8	805,8±295,0	28,6±8,1	319,1±128,1
ХСН IIА ст. (N=55)	38,9±14,8	816,6±422,8	24,5±9,9	290,5±163,9
ХСН IIБ ст. (N=4)	38,4±12,8	889,8±564,3	22,4±10,7	280,1±211,1

При оценке интракраниального кровотока было обнаружено снижение ЛСК по СМА ( $P<0,05$ ) по мере увеличения неврологического дефекта. Наличие у больных сердечной недостаточности сопровождалось ухудшением показателей церебральной гемодинамики, что нашло свое отражение в снижении ЛСК по СМА (рис. 2). В ходе исследования выявлена обратная зависимость ЛСК со стадией и функциональным классом ХСН ( $P<0,05$ ).

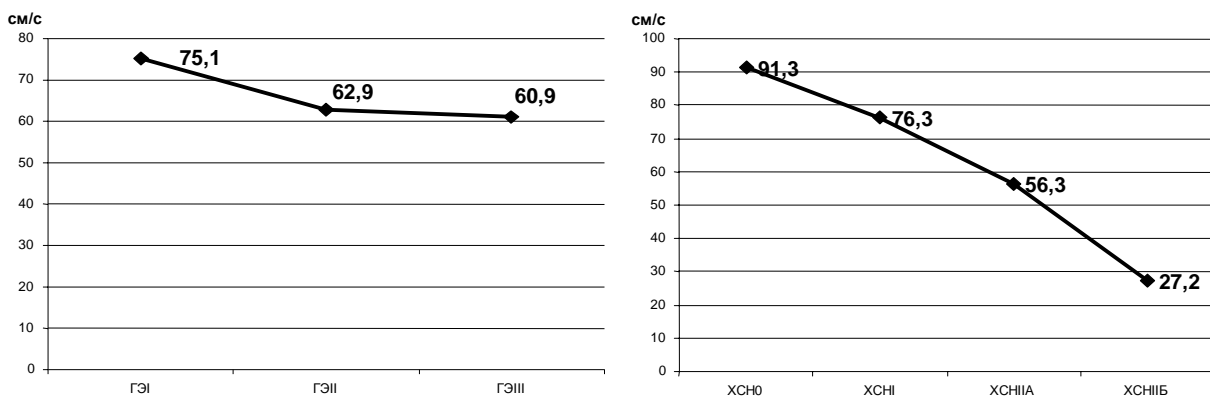


Рис. 2. Показатели ЛСК по СМА в зависимости от стадии ХСН и ГЭ

Функциональные нарушения церебральной гемодинамики проявлялись и в снижении реактивности сосудов головного мозга (РСМ). Все больные, вошедшие в исследование, имели сниженную реактивность сосудов головного мозга. При этом по мере утяжеления стадии ГЭ отмечалось снижение РСМ. Так, при ГЭ I стадии пиковая скорость снижалась на  $15,5\pm 2,96\%$ , при ГЭ II ст. – на  $8,2\pm 5,02\%$ , при ГЭ III ст. – на  $2,3\pm 4,4\%$ . Следует отметить, что более низкие значения РСМ были выявлены при псевдобульбарном и амиостатическом синдромах и у больных с нарушением интеллектуально-мнестических функций (табл. 2).

При оценке РСМ у больных с ХСН было выявлено ее снижение ( $7,3 \pm 6,2$  %) по сравнению с больными без клинических признаков ХСН ( $15,0 \pm 2,71$  %). По мере нарастания стадии ХСН выявлялось снижение реактивности СМА ( $P < 0,05$ ). Так, при ХСН I стадии снижение пиковой систолической скорости составило  $13,0 \pm 3,92$  %, ХСН IIa ст. –  $5,4 \pm 4,66$  %, ХСН IIb ст. –  $2,5 \pm 2,92$  %. При этом статистически значимой разницы в снижении пиковой систолической скорости между левой и правой СМА и на 3-й и 5-й минутах выявлено не было ( $P > 0,05$ ).

В ходе исследования выявлена прямая зависимость между снижением объемной скорости кровотока по ПА и функциональным резервом мозга. Высокая отрицательная корреляционная связь между данными нитроглицеринового теста и ИММЛЖ ( $P < 0,001$ ) свидетельствует о снижении функционального резерва мозга у больных АГ с ГЛЖ.

Таблица 2

## Показатели РСМ в зависимости от неврологического синдрома

Синдромы	3-я минута	5-я минута
Микроочаговый синдром	$15,54 \pm 2,96$	$14,38 \pm 3,87$
Вестибуло-мозжечковый синдром	$7,83 \pm 4,96$	$9,34 \pm 4,96$
Пирамидный синдром	$7,26 \pm 4,74$	$8,60 \pm 5,27$
Амиостатический синдром	$0,89 \pm 3,60$	$2,12 \pm 5,03$
Псевдобульбарный синдром	$3,40 \pm 4,92$	$4,20 \pm 5,31$
Интеллектуально-мнестические нарушения	$-2,00 \pm 2,83$	$0,0 \pm 0,0$

*Примечание.* Учитывая наличие распределения, отличного от нормального, для РСМ, сравнение проводилось непараметрическими методами статистики между больными ГЭ и контрольной группой.

Таким образом, можно выделить следующие клинические и гемодинамические предикторы снижения РСМ у больных АГ с клиническими проявлениями ГЭ: наличие ХСН, длительность и тяжесть АГ, нарушение кровотока по церебральным артериям, ГЛЖ.

У всех обследуемых больных была выявлена дисфункция эндотелия, проявлением которой служило снижение эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) плечевой артерии. У больных без признаков ХСН показатель прироста диаметра плечевой артерии имел более высокие значения ( $25,0 \pm 7,46$  %) по сравнению с больными с ХСН ( $6,7 \pm 10,12$  %), при этом по мере нарастания стадии ХСН этот показатель снижался, принимая отрицательные значения при ХСН IIb стадии. Исследование ЭЗВД в зависимости от выраженности неврологического дефицита выявило статистически значимое снижение прироста диаметра плечевой артерии (табл. 3) у больных ГЭ, которое было максимально выраженным при ГЭ III стадии. Исследование корреляционной связи ЭЗВД с возрастом, стадией гипертонической болезни, степенью АГ и риском сердечно-сосудистых осложнений выявило следующие особенности.

Таблица 3

## Показатели ЭЗВД в зависимости от стадии ГЭ

Параметры	ГЭ I ст. (n=23)	ГЭ II ст. (n=53)	ГЭ III ст. (n=27)	Контроль (n=30)
ЭЗВД (%)*, $M \pm \sigma$	13,7 $\pm$ 12,12	10,6 $\pm$ 9,43	-0,6 $\pm$ 9,11	35,4 $\pm$ 5,82
P	<0,001	<0,001	<0,001	

*Примечание.* \* Учитывая отличное от правильного распределения, оценка различий проводилась непараметрическими методами.

Так, обнаружена отрицательная корреляционная зависимость показателей ЭЗВД с возрастом больных ( $P < 0,001$ ). В то же время статистически значимой связи ( $P > 0,05$ ) с продолжительностью и степенью АГ не выявлено. Однако следует отметить более выраженное снижение ЭЗВД у больных АГ третьей стадии ( $P < 0,05$ ). Показатели ЭЗВД коррелировали с такими показателями центральной гемодинамики, как ИММЛЖ ( $P < 0,001$ ) и показатели систолической функции ЛЖ. Следует отметить, что статистически значимое снижение ЭЗВД было выявлено у больных с "псевдонормальным" типом диастолической дисфункции. Корреляционный анализ показал связь между ЭЗВД и скоростными показателями по МАГ. Обнаружена прямая зависимость ЭЗВД с ОСК по ОСА и ПА ( $P < 0,05$ ), а также со средней ЛСК по ОСА, ПА и СМА ( $P < 0,01$ ). Высокая корреляционная связь была выявлена и с показателями реактивности СМА ( $P < 0,05$ ).

Нарушение функции эндотелия проявлялось в снижении показателей ЭЗВД и встречалось у всех больных независимо от степени АГ. При этом статистически значимые изменения выявлены только у пациентов с ГЭ III стадии ( $P < 0,05$ ).

**Заключение.** Таким образом, в оценке тяжести АГ необходимо учитывать ГЭ как показатель, отражающий выраженность кардионеврологических нарушений. Так, АГ I степени сопровождается преимущественно неврозоподобным синдромом и рассеянной микроочаговой симптоматикой, отражающими ГЭ I стадии. Неврологические синдромы, характеризующие диффузное органическое поражение головного мозга, встречаются у больных АГ II степени. Третья степень АГ сопровождается тяжелым неврологическим дефицитом, проявляющимся псевдобульбарным и амиостатическим синдромами, в том числе и с интеллектуально-мнестическими нарушениями.

Снижение реактивности сосудов головного мозга и нарушение функции эндотелия в виде снижения эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии коррелируют с возрастом больного, степенью АГ, стадией ГЭ, наличием ХСН и ГЛЖ.

Учет ГЭ при оценке степени тяжести поражения сердечно-сосудистой системы позволит выбрать наиболее оптимальную тактику ведения данной категории больных. В свою очередь это будет способствовать назначению терапии, направленной на весь сердечно-сосудистый континуум с учетом неврологических расстройств, что в конечном итоге улучшит качество жизни больного и его дальнейший прогноз.

## Список литературы

1. Гераскина Л. А. Церебральная перфузия у больных артериальной гипертонией и с хроническими формами сосудистой патологии головного мозга / З. А. Суслина, А. В. Фонякин, Т. Н. Шарыпова // Терапевтический архив. – 2003. – № 12. – С. 32 – 36.
2. Ощепкова Е. В. Регистр артериальной гипертонии / П. Я. Довгалевский, В. И. Гриднев // Терапевтический архив. – 2007. – № 1. – С. 46 – 48.
3. Петрищев Н. Н. Физиология и патофизиология эндотелия // Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция / Т. Д. Власов. – СПб., 2003. – С. 4 – 39.
4. Семке Г. В. Структурно-функциональные проявления цереброваскулярной патологии у больных эссенциальной гипертонией / В. Ф. Мордовин // Терапевтический архив. – 2007. – № 1. – С. 38 – 43.
5. Суслина З. А. Церебральная гемодинамика и функция эндотелия у больных цереброваскулярной патологией в процессе лечения теветеном / Л. А. Гераскина, А. В. Фонякин, Т. Н. Шарыпова, М. В. Конради // Инсульт. – 2005. – № 13. – С. 14 – 18.
6. Суслина З. А. Артериальная гипертония, сосудистая патология мозга и антигипертензивное лечение / Л. А. Гераскина, А. В. Фонякин. – М., 2006. – 200 с.
7. Becker V. F. Endothelial function and hemostasis / В. Heindl, С. Kupatt, S. Zahler // J. Kardiol. – 2000. – № 89 (3). – P. 160 – 167.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки в рамках реализации Федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2011–2013 гг.*

### Рецензенты:

Шутов Александр Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии и профессиональных болезней медицинского факультета ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск.

Гноевых Валерий Викторович, доктор медицинских наук, профессор, и.о. зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней медицинского факультета ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск.