

О ВЗАИМОСВЯЗИ НАРУШЕНИЙ В ЭНДОТЕЛИЙЗАВИСИМЫХ МЕХАНИЗМАХ РЕГУЛЯЦИИ СОСУДИСТОГО ТОНУСА И ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ С ВЕСТИБУЛЯРНЫМ СИНДРОМОМ

Вагнер Н.Е., Долгов А.М., Денисов Е.Н., Рябченко А.Ю.

ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Оренбург, e-mail: new809@yandex.ru

В настоящей статье проводилось изучение роли эндотелийзависимых механизмов регуляции сосудистого тонуса, исследования уровня оксида азота и функциональных изменений в церебральных сосудах, а также взаимосвязь клинических проявлений гипертонической энцефалопатии и выраженность вестибулярного синдрома. Вестибулярный синдром наиболее часто сопутствует проявлениям гипертонической энцефалопатии и является одной из основных причин, с которыми пациенты обращаются за помощью в связи с возникающими симптомами шаткости, неустойчивости и головокружения. Все пациенты были разделены на 2 группы и 4 подгруппы в зависимости от стадии гипертонической энцефалопатии, наличия или отсутствия вестибулярного синдрома. Вазорегулирующая функция эндотелия была определена методом D.S. Celermayer и соавт. с определением эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) в пробе с реактивной гиперемией. Проводили определение суммарной концентрации ионов нитрита и нитрата (NOx) в депротеинизированной сыворотке крови для оценки уровня NO. Данный метод основан на реакции Грисса, с раствором VCl3 в модификации В.А. Метельской и Н.Г. Гумановой. Было выявлено, что характер изменений может свидетельствовать о взаимосвязи ремоделирования церебральных сосудов с тяжестью и прогрессированием хронической цереброваскулярной патологии, но не отражает тяжести вестибулярного синдрома. Определена взаимосвязь нарушений нитроксидаэргических влияний на тонус сосудов и корреляция со степенью клинических проявлений гипертонической энцефалопатии.

Ключевые слова: гипертоническая энцефалопатия, головокружение, вестибулярный синдром, эндотелиальная дисфункция, эндотелийзависимая вазодилатация

ON THE RELATIONSHIP OF DISORDERS IN ENDOTHELIUM-DEPENDENT MECHANISMS OF VASCULAR TONE REGULATION AND HYPERTENSIVE ENCEPHALOPATHY WITH VESTIBULAR SYNDROME.

Vagner N.E., Dolgov A.M., Denisov E.N., Ryabchenko A.U.

Orenburg State Medical University (OrSMU), Orenburg, e-mail: new809@yandex.ru

In the present article the role of endothelium-dependent mechanisms of vascular tone regulation, the study of nitric oxide level and functional changes in cerebral vessels, as well as the relationship of clinical manifestations of hypertensive encephalopathy and the severity of vestibular syndrome were studied. Vestibular syndrome, most often accompanied by manifestations of hypertensive encephalopathy and is one of the main reasons patients seek help in connection with the emerging symptoms of shakiness, instability and dizziness. All patients were divided into 2 groups and 4 subgroups. Depending on the stage of hypertensive encephalopathy, the presence or absence of vestibular syndrome. Vessel regulation function of endothelium was determined by the method of D. S. Celermayer et al. with determination of endothelium-dependent vasodilation (EDV) in a sample with reactive hyperemia. The total concentration of nitrite and nitrate (NOx) ions in deproteinized blood serum was determined to assess the level of NO. This method is based on the reaction Griss, with a solution of VCl3 in modification Metelskaya V.A., and Gumanova N.G. It was found that the nature of the changes may indicate the relationship of cerebral vascular remodeling with the severity and progression of chronic cerebrovascular disease, but does not reflect the severity of the vestibular syndrome. The interrelation of disturbances in nitroxidergic effects on vascular tone and correlation with the degree of clinical manifestations of hypertensive encephalopathy were determined.

Keywords: hypertensive encephalopathy, vertigo, vestibular syndrome, endothelial dysfunction, endothelium-dependent vasodilation

Эндотелий, внутренний слой кровеносных сосудов, первоначально до 1976 года считался пассивным барьером между кровью и сосудистой стенкой [1]. Вскоре исследования

показали, что артериальная стенка может продуцировать вазоактивное вещество простагландин I₂, синтезированный и высвобожденный эндотелиальными клетками [2]. В 1980 году Furchgott R.F. и Zawadzki J.V. открыли роль эндотелия в релаксации артериальной стенки. Ранее неизвестным химическим фактором релаксации эндотелия был назван оксид азота (NO) [3]. С этого момента начинаются крупные исследования роли эндотелия. Выясняется, что простациклин и NO являются не единственными вазоактивными веществами, выделяемыми эндотелием. На сегодняшний день известно, что эндотелий продуцирует различные вещества, вазодилататоры и вазоконстрикторы, имеющие противоположное действие на сосудистую стенку.

Для поддержания функции эндотелия существует баланс между различными эндотелиальными факторами. Нарушение равновесия может привести к изменению нормальных физиологических процессов, осуществляемых эндотелием, таких как снижение его антикоагулянтных и антитромботических свойств, ускорение пролиферации и ремоделирования сосудов, нарушения эндотелийзависимой вазорелаксации, что в совокупности приводит к эндотелиальной дисфункции (ЭД). Однако факторы, механизмы, которые модулируют баланс между расслабляющими факторами, с одной стороны, и суживающими факторами - с другой, процессы, в которых эндотелий теряет свои защитные функции, до сих пор не были полностью изучены. Известно, что ЭД представляет собой ранний этап в развитии атеросклероза [4]. Известно также, что ЭД может возникать и при других болезненных состояниях независимо от артериальной гипертензии [5].

ГЭ (гипертоническая энцефалопатия) возникает в результате внезапного, стойкого повышения артериального давления от любой причины, достаточной для превышения верхнего предела ауторегуляции мозгового кровотока [6]. Длительно существующая неконтролируемая АГ приводит к появлению комплекса изменений сосудов головного мозга, приводящего к хроническому нарушению мозгового кровоснабжения. Запущенный механизм ангиоэнцефалопатии приводит к медленно прогрессирующему поражению головного мозга, клинически проявляющемуся развитием гипертонической энцефалопатии. При проведении нейровизуализации данные изменения выглядят как диффузные и очаговые изменения ткани головного мозга разной степени тяжести и давности. Помимо морфологических изменений церебральных артерий, АГ провоцирует функциональные расстройства, проявляющиеся дисбалансом системы ауторегуляции церебральной гемодинамики.

Вестибулярный синдром наиболее часто сопутствует проявлениям ГЭ и является одной из основных причин, с которыми пациенты обращаются за помощью в связи с возникающими симптомами шаткости, неустойчивости и головокружения.

В среднем около четверти населения Земли страдают головокружением [7]. Головокружение входит в число наиболее распространенных жалоб в медицине, что составляет от 15% до 35% населения в целом [8-10]. Доказана связь эндотелиальной дисфункции и головокружения [11], влияние на развитие двусторонней вестибулярной гиподисфункции [12]. Окислительный стресс и нарушение эндотелиальной функции лежит, вероятно, в основе периферических вестибулярных расстройств [13].

Изучение нарушения эндотелиальной функции у пациентов с вестибулярным синдромом позволит определить роль этой значимой функциональной структуры сосудистой стенки в развитии цереброваскулярных заболеваний.

Цель исследования – изучение эндотелийзависимых механизмов регуляции тонуса сосудов при ГЭ с вестибулярным синдромом и без.

Материал и методы исследования. Проведено обследование 82 пациентов с ГЭ, которые находились на амбулаторном лечении в клинике Оренбургского государственного медицинского университета в период 2015-2017 годов. Одобрение на выполнение работы получено в этическом комитете ФГБОУ ВО «ОрГМУ» Минздрава России. Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации.

Критериями исключения из исследования было наличие у пациента: острого нарушения мозгового кровообращения, опухоли головного мозга, соматических заболеваний в стадии декомпенсации, тяжелых форм эндокринных заболеваний, таких как сахарный диабет, гипотиреоз и гипертиреоз, гематологических и онкологических заболеваний, тяжелых психических заболеваний, а также острых и обострения хронических инфекционных заболеваний. В исследование включались пациенты в возрастном диапазоне от 50 до 60 лет. Женщин до периода менопаузы не включали в исследование, чтобы исключить возможное влияние женских половых гормонов на функцию эндотелия. Контрольная группа состояла из 20 пациентов без ГЭ, из них у 10 пациентов имел место рецидивирующий вестибулярный синдром. Контрольная группа была полностью сопоставима по полу и возрасту с основной группой исследованных пациентов. Среди исследованных пациентов было 54 (65,8%) женщины и 28 мужчин (34,2%) в возрасте от 50 до 60 лет (средний возраст составил $56,37 \pm 3,59$ года).

Все пациенты были разделены на 2 группы и 4 подгруппы: 1 группа - пациенты с ГЭ 1 стадии (29 человек), из них подгруппа с вестибулярным синдромом (15 человек) и подгруппа без вестибулярного синдрома (14 человек); 2-ю группу составили пациенты с ГЭ 2 стадии (53 человека), из них подгруппа с вестибулярным синдромом (33 человека), подгруппа без вестибулярного синдрома (20 человек).

Этиологическим фактором ГЭ была эссенциальная АГ, средняя продолжительность

которой составила у пациентов ГЭ I стадии $6,5 \pm 4,8$ года, при ГЭ II стадии - $14,7 \pm 12,4$ года. Все пациенты, принявшие участие в исследовании, получали базисную антигипертензивную терапию.

У каждого больного изучали жалобы, анамнез жизни и заболевания. Оценивался неврологический и отоневрологический статус. Для оценки выраженности головокружения использовали шкалу снижения качества жизни вследствие головокружения Dizziness Handicap Inventory (DHI). Оценивался соматический статус, измерялись параметры гемодинамики, показатели общего анализа крови, биохимического анализа крови с липидным спектром, коагулограмма, ЭКГ, УЗДС сосудов головного мозга.

Толщина слоя интима-медиа измерялась ультразвуковым методом по задней стенке на общей сонной артерии. Измерения проводились на расстоянии 1,5–2 см ниже области бифуркации. Определялся индекс периферического сопротивления (RI) и линейная скорость кровотока в общей сонной артерии.

Вазорегулирующая функция эндотелия была определена методом D.S. Celermayer и соавт. [14] с определением эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) в пробе с реактивной гиперемией. Для измерения диаметра плечевой артерии использовали линейный датчик 7 МГц на ультразвуковой системе MedisonSonoAce X8. Нормальной реакцией считали дилатацию плечевой артерии на 10% и более от исходного диаметра. Прирост диаметра менее 10% или вазоконстрикторная реакция расценивалась как патологическая.

Проводили определение суммарной концентрации ионов нитрита и нитрата (NO_x) в депротеинезированной сыворотке крови для оценки уровня NO. Данный метод основан на реакции Грисса с одновременным восстановлением нитрата в нитрит раствором VCl_3 (8 мг/мл в 1 М HCl) (Sigma-Aldrich, USA) в модификации Метельской и Гумановой [15].

Для большей объективности результатов перед забором крови в течение 3 дней всем пациентам была назначена низконитратная диета, которая включает ограничение потребления овощей, зеленых листовых салатов, фруктов, копченостей и консервов, продуктов с высоким содержанием белка, молочных и мясных продуктов. Также были исключены и другие источники нитратов, такие как курение, нитроглицерин и его производные. Соблюдение данных рекомендаций в течение указанного времени позволяет нивелировать экзогенное поступление нитрита/нитрата и ожидать, что уровень NO_x в сыворотке будет более достоверным отражением регулятора эндотелиальной функции.

Обработка полученных данных проводилась с помощью программы Statistica 9.0 с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Данные представлены как среднее арифметическое значение и стандартное отклонение ($M \pm \sigma$). Анализ зависимости параметров осуществлялся с помощью

коэффициента корреляции Пирсона (г).

Результаты исследования и их обсуждение. Определение артериального давления (АД) показало, что в первой группе пациентов систолическое артериальное давление составило в среднем $133,12 \pm 2,45$ мм рт. ст., диастолическое АД в среднем - $81,71 \pm 3,11$ мм рт. ст., а среднее АД - $99,62 \pm 1,23$ мм рт. ст. Систолическое АД во второй группе равнялось $138,21 \pm 2,15$ мм рт. ст., диастолическое АД в среднем - $83,7 \pm 1,15$ мм рт. ст., а среднее артериальное давление АД - $101,02 \pm 1,75$ мм рт. ст.

При оценке данных церебрального кровотока при помощи ультразвука выявлена тенденция увеличения толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии во второй группе пациентов в сравнении с пациентами первой группы, но она не достигала достоверных значений. Толщина слоя интима-медиа в первой группе составила $0,93 \pm 0,06$ мм, у пациентов во второй группе - $0,960 \pm 0,081$ мм. При определении индекса периферического сопротивления (RI) в общей сонной артерии были выявлены аналогичные изменения. Так, у пациентов в первой группе RI составил $0,70 \pm 0,04$, а у пациентов во второй группе - $0,720 \pm 0,021$. Имеющиеся данные свидетельствуют о вероятной взаимосвязи ремоделирования церебральных сосудов с тяжестью и развитием хронической цереброваскулярной патологии, но не отражают тяжести вестибулярного синдрома.

Данные, полученные при проведении пробы на ЭЗВД (рис. 1), показали достоверное снижение величины прироста диаметра плечевой артерии в 1-й и 2-й группах по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$). В 1-й группе ЭЗВД была больше на 28,5% по сравнению со 2-й группой ($p < 0,05$), однако не было обнаружено достоверных отличий величины ЭЗВД у пациентов в подгруппах с вестибулярным синдромом и без вестибулярного синдрома (рис. 1).

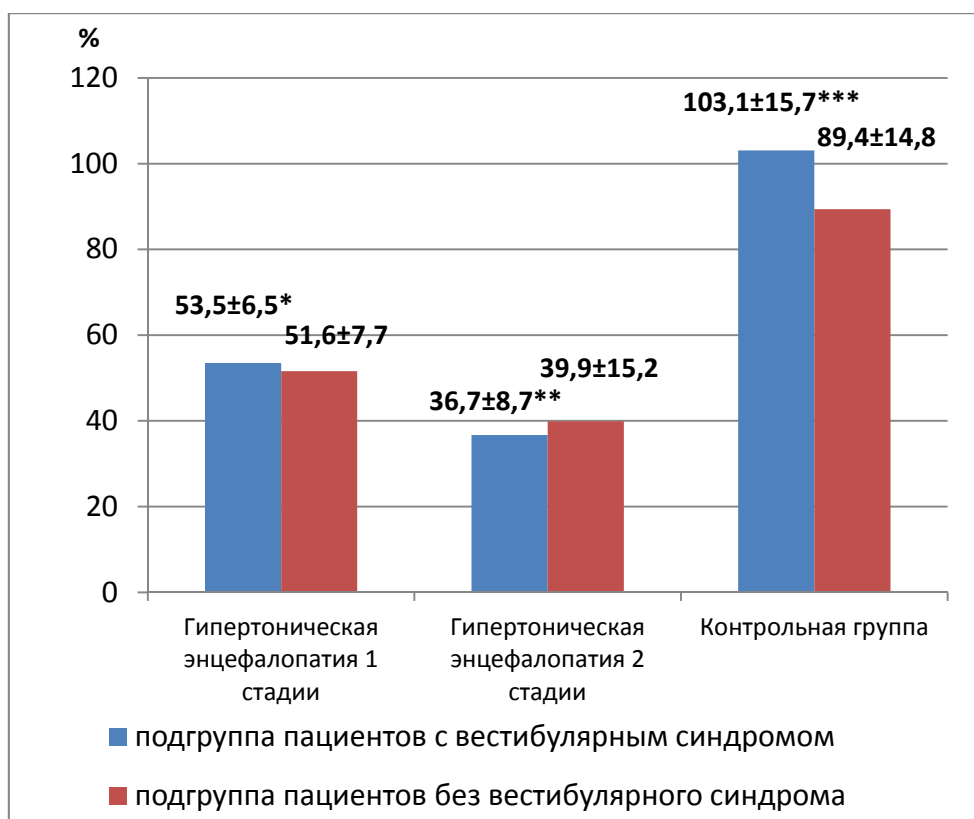


Рис. 1. Зависимость уровня эндотелийзависимой вазодилатации от стадии гипертонической энцефалопатии (%). * $p < 0,01$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,05$

Исследования уровня NOx выявили следующие закономерности (рис. 2). Так, в 1-й группе уровень NOx снижался и составлял $68,4 \pm 4,6$ мкмоль/л ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой. У пациентов 2-й группы содержание NOx в плазме крови снижалось ещё больше и достигало уровня $49,5 \pm 9,1$ мкмоль/л ($p < 0,01$) по сравнению с контрольной группой, а также отмечались достоверные различия между уровнем NOx у пациентов 1-й и 2-й групп. В подгруппах 1-й группы не было достоверных различий в уровне NOx. Во 2-й группе выявлена статистически значимая корреляция с достоверно большим снижением уровня NOx на 22,6% ($p < 0,05$) в подгруппе пациентов с вестибулярным синдромом по сравнению с подгруппой без вестибулярного синдрома. Полученные данные отражают взаимосвязь нарушений нитроксидэргических влияний на тонус сосудов и коррелируют со степенью клинических проявлений гипертонической энцефалопатии (рис. 2).

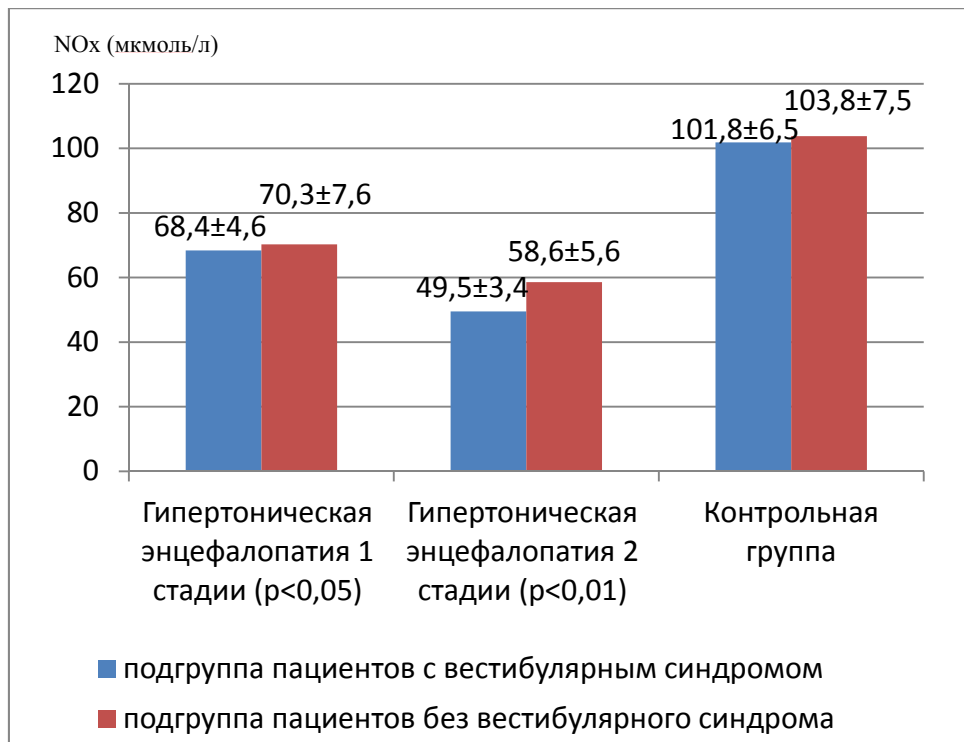


Рис. 2. Изменение уровня стабильных метаболитов NO_2 и NO_3 (мкмоль/л) в зависимости от стадии гипертонической энцефалопатии

При сравнении средних показателей выраженности головокружения по шкале DHI в первой группе пациентов с группой сравнения достоверных отличий не получено: $38,6 \pm 5,3$ и $29,2 \pm 3,9$ ($P > 0,05$). Однако при анализе выявлено статистически достоверное увеличение показателя по шкале DHI у пациентов с гипертонической энцефалопатией 2-й стадии: $58,4 \pm 4,0$ vs $29,2 \pm 3,9$ соответственно ($P < 0,01$), что указывает на прогрессирование выраженности головокружения в зависимости от стадии ГЭ (рис. 3).

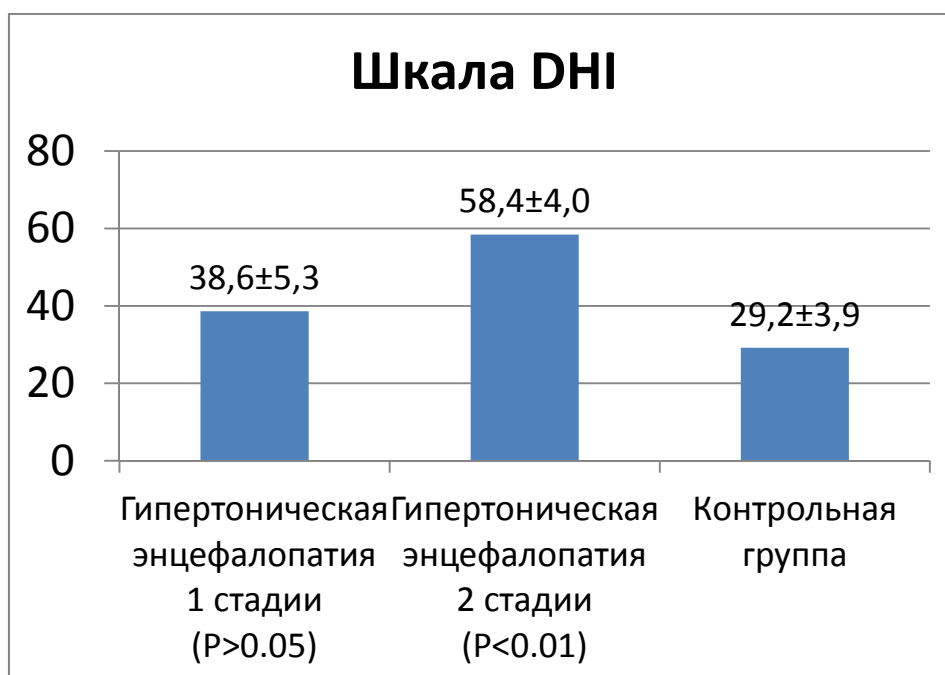


Рис. 3. Выраженность головокружения по шкале DHI в основных группах и группе контроля

С целью уточнения связи нарушения функционирования эндотелия и вестибулярных расстройств был проведен корреляционный анализ между содержанием NOx и тяжестью вестибулярного синдрома. Были обнаружены слабая статистически значимая положительная корреляция в 1-й группе ($r=0,38$) и средняя статистически значимая положительная корреляция во 2-й группе ($r=0,55$). Полученные результаты свидетельствуют о том, что снижение уровня стабильных метаболитов оксида азота приводит к ограничению вазодилататорных реакций в системном и церебральном кровотоке, что проявляется в снижении величины ЭЗВД, повышении уровня АД и ограничении адаптационных механизмов церебрального кровотока и отражается в степени прогрессирования клинической картины ГЭ, включая и вестибулярную симптоматику.

Вывод. Таким образом, по мере прогрессирования нарушений в эндотелийзависимых механизмах регуляции сосудистого тонуса и достоверного снижения концентрации стабильных метаболитов оксида азота происходят структурные и функциональные изменения в церебральных сосудах, которые в сочетании с расстройством системной гемодинамики приводят к нарастанию клинических проявлений ГЭ и выраженности вестибулярного синдрома.

Авторы выражают благодарность Гумановой Н.Г., ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, Москва, за измерение концентрации NOx в образцах сыворотки.

Список литературы

1. Bunting S., Gryglewski R., Moncada S., Vane J.R. Arterial walls generate from prostaglandin endoperoxides a substance (prostaglandin X) which relaxes strips of mesenteric and coeliac arteries and inhibits platelet aggregation. Prostaglandins. 1976. vol. 12. no. 6. P. 897-913.
2. Weksler B.B., Marcus A.J., Jaffe E.A. Synthesis of prostaglandin I₂ (prostacyclin) by cultured human and bovine endothelial cells. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 1977. vol. 74. no. 9. P. 3922-3926.
3. Furchgott R.F., Zawadzki J.V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. Nature. 1980. vol. 288. no. 5789. P. 373-376.
4. Monette J.S., Hutchins P.M., Ronsein G.E., Wimberger J., Irwin A.D., Tang C., Sara J.D., Shao B., Vaisar T., Lerman A., Heinecke J.W. Patients With Coronary Endothelial Dysfunction Have Impaired Cholesterol Efflux Capacity and Reduced HDL Particle Concentration. Circ. Res.

2016. vol. 24. no. 119. P. 83-90.

5. Rajendran P., Rengarajan T., Thangavel J., Nishigaki Y., Sakthisekaran D., Sethi G., Nishigaki I. The vascular endothelium and human diseases. *International Journal of Biological Sciences*. 2013. vol. 9. P. 1057-1069.

6. Grotta J.C., Albers G.W., Broderick J.P., Kasner S.E., Lo E.H., Mendelow A.D., Sacco R.L., Wong L. *Stroke*. 2016. vol. 6. P. 1219-1254.

7. Бобров Л.С., Шмырев В.И., Васильев А.С., Морозов С.П., Рудас М.С. Возможности консервативного ведения пациентов с вертебрально-базилярной недостаточностью на амбулаторном этапе // *Международный неврологический журнал*. 2011. № 1 (39). С. 115-119.

8. Mendel B., Bergenius J., Langius-Eklof A. Dizziness: a common, troublesome symptom but often treatable. *J. Vestib. Res.* 2010. vol. 20 no. 5. P. 391-398.

9. Wiltink J., Tschan R., Michal M., Subic-Wrana C., Eckhardt-Henn A., Dieterich M., Beutel M.E. Dizziness: anxiety, healthcare utilization and health behavior – results from a representative German community survey. *J. Psychosom. Res.* 2009. vol. 66. no. 5. P. 417-24.

10. Gopinath B., McMahon C.M., Rochtchina E., Mitchell P. Dizziness and vertigo in an older population: the Blue Mountains prospective cross-sectional study. *Clin. Otolaryngol.* 2009. vol. 34. no. 6. P. 552-556.

11. Rissatto-Lago M.R., Salles C., Campos de Pinho F.G., Menezes Lyra I., Terse-Ramos R., Teixeira R., Ladeia A.M. Association between endothelial dysfunction and otoneurological symptoms in children with sickle cell disease. *Hematology*. 2017. vol. 22. no. 5. P. 299-303.

12. Udut E.V., Shchetinin P.P., Rudenko T.V., Lucieer F., Kingma H., Shchetinina A.P., Pleshkov M.O., Demkin V.P., Udut V.V. Pathogenetic Role of Endothelial Dysfunction in Idiopathic Vestibulopathy. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2018. vol. 164. no. 6. P. 726-729.

13. Goto F., Hayashi K., Kunihiro T., Ogawa K. The possible contribution of angiitis to the onset of benign paroxysmal positional vertigo (BPPV). *Int. Tinnitus. J.* 2010. Vol. 16. no. 1. P. 25-28.

14. Celermayer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M., Spiegelhalter D.J., Miller O.I., Sullivan I.D., Lloyd J.K., Deanfield J.E. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*. 1992. vol. 340. P. 111-115.

15. Гуманова Н.Г., Климушина М.В., Метельская В.А. Оптимизация метода одноэтапного определения циркулирующих нитрит и нитрат-ионов (NOx) как фактора риска сердечно-сосудистой смерти // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2018. Т. 165. № 2. С. 252-256.