

Патогенетические аспекты сосудистого ремоделирования у больных с артериальной гипертензией и последствиями инфаркта мозга

Ключевые слова:

ремоделирование артерий, вазоактивные пептиды, артериальная гипертензия, последствия инфаркта мозга.

Сосудистое ремоделирование является неизменной составляющей прогрессирования артериальной гипертензии (АГ) и одним из основных факторов развития церебро- и кардиоваскулярных осложнений. Изменения сосудистой стенки изначально являются результатом адаптивной реакции в ответ на возрастающее артериальное давление (АД) при участии тканевых и гуморальных факторов. Этот процесс состоит из двух стадий: стадии функциональных изменений, связанной с вазоконстрикторными реакциями в ответ на трансмуральное давление и нейрогуморальную стимуляцию; и морфологической стадии, характеризующейся структурным уменьшением просвета сосудов вследствие утолщения их интимо-медиального сегмента [1, 4]. При длительном персистирующем воздействии гемодинамических и гуморальных факторов существующая функциональная адаптация трансформируется в морфологические изменения, проявляющиеся нарушением структуры и функции сосудов, аккумуляцией коллагена, что в результате увеличивает артериальную жесткость и сосудистое сопротивление. Установлено, что синтез коллагена I типа гладкомышечными клетками стимулируется ангиотензином II [13, 14, 16]. Модуляция клеточного ответа на ангиотензин опосредуется трансформирующим фактором роста $\beta 1$ (ТФР- $\beta 1$), фибробластным фактором роста и инсулиноподобным фактором. В эксперименте наблюдали угнетение синтеза коллагена при добавлении к культуре тканей нейтрализующих антител к ТФР- $\beta 1$ [12]. Биологическая роль ТФР- $\beta 1$ продолжает активно изучаться, т. к. данный фактор роста является промоутером фиброзных модификаций сердечно-сосудистой системы.

Сосудистый тонус регулируется рядом системных и локальных вазоактивных субстанций, дисбаланс которых является триггерным фактором инициации и прогрессирования морфологических изменений в сосудах. Одним из значимых факторов вазоконстрикции считается эндотелин-1 (ЭТ-1) — пептид, кодируемый тремя генами, который синтезируется в различных тканях, в том числе эндотелием сосудов [5, 7]. ЭТ-1 воздействует пара- либо аутокринно на эндотелиновые рецепторы, расположенные на поверхности эндотелиальных или гладкомышечных клеток, вызывая констрикцию, пролиферацию и гипертрофию клеток гладкой мускулатуры сосудов. Несмотря на короткий период полувыведения ЭТ-1 (1 мин) и трудности с верификацией его концентрации в плазме крови, повышенный плазменный уровень данного пептида во



**В.А. Визир,
И.Н. Волошина,
И.В. Визир**

Запорожский
государственный
медицинский
университет

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Волошина Ірина Миколаївна
к. мед. н., кафедра внутрішніх
хвороб № 2

69035, м. Запоріжжя,
пр-т Маяковського, 26
E-mail: dr_voloshyna@mail.ru

Стаття надійшла до редакції
8 грудня 2011 р.

многих исследованиях ассоциировался с АГ, эндотелиальной дисфункцией, увеличением артериальной жесткости, протеинурией. В настоящее время блокаторы эндотелиновых рецепторов с успехом применяют для лечения легочной гипертензии [3, 6].

В процессах вазодилатации ведущая роль отводится NO (оксида азота). Ряд субстанций, ассоциированных с Ca^{+2} -каналами, такими как ацетилхолин, брадикинин, кальцитонин-ген-регулирующий пептид (КГРП), субстанция P, оказывают стимулирующее влияние на продукцию NO, тем самым способствуя вазодилатации [9, 10]. КГРП является наиболее мощным и продолжительным в действии фактором артериальной и венозной вазодилатации, оказывая сосудорасширяющее действие в 10 раз сильнее простагландинов и в 100–1000 раз сильнее, чем классические вазодилаторы (ацетилхолин, аденозин и субстанция P). Исследования, посвященные изучению КГРП, показали, что его вазодилатирующая активность проявляется в ряде органов и систем, прежде всего в системе мозгового кровообращения [11]. Процессы ремоделирования церебральных и экстракраниальных сосудов на разных стадиях АГ во многом предопределяют риск возникновения мозговых катастроф. Поэтому своевременная оценка состояния сосудистой системы и исследование вазоактивных субстанций — медиаторов ремоделирования является актуальным вопросом современной медицины [4]. До настоящего времени активно изучалось состояние экстра- и интракраниального кровотока и состояния сосудистой стенки по данным ультразвуковой доплерографии у пациентов с АГ и обратимыми изменениями органов-мишеней. Ряд работ посвящен данному вопросу у больных в остром периоде инсульта. Исследований, касающихся изучения патогенетических аспектов сосудистого ремоделирования у больных, перенесших инсульт в отдаленные сроки (более 1 года), проведено недостаточно. Не установлено, каким образом после перенесенной мозговой катастрофы модифицируется уровень циркулирующих факторов вазорегуляции в сравнении с доинсультным периодом.

Цель исследования — определить плазменную концентрацию ЭТ-1, КГРП, ТФР- β 1 и оценить взаимосвязь этих факторов с процессами ремоделирования экстракраниальных артерий у больных с АГ и последствиями инфаркта мозга.

Материалы и методы

Обследовано 70 больных (41 мужчина, 29 женщин) с эссенциальной АГ I–III степени. В первую группу вошли 40 пациентов с АГ, перенес-

ших инфаркт мозга давностью более 12 мес. Вторую группу составили 30 пациентов с гипертонической болезнью II стадии, т. е. с обратимыми изменениями органов-мишеней. Контрольную группу составили 20 клинически здоровых лиц, не имеющих в анамнезе АГ и цереброваскулярных заболеваний. При включении больных в исследование использовали следующие критерии: установленный диагноз ГБ III стадии, наличие перенесенного ишемического инсульта давностью более 1 года, возраст больных старше 18 лет, синусовый ритм сердца, согласие на участие в исследовании. К критериям исключения относились: наличие симптоматических артериальных гипертензий, тяжелая сердечная недостаточность, сахарный диабет, острый коронарный синдром в анамнезе давностью менее 6 мес, фракция выброса левого желудочка < 45 %, тяжелая почечная и печеночная недостаточность, аутоиммунные заболевания, наличие любых воспалительных процессов на момент включения, органическая неврологическая патология, кроме перенесенного ишемического инсульта.

Всем пациентам и волонтерам проведено общеклиническое обследование с определением уровня АД, частоты сердечных сокращений (ЧСС), индекса массы тела (ИМТ), уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). Клиническая характеристика обследованных лиц представлена в табл. 1, из которой видно, что по полу и возрасту группы обследуемых сопоставимы.

Уровни изучаемых показателей определяли иммуноферментным методом (ИФА) на базе центральной научно-исследовательской лаборатории ЗГМУ (зав. — д. мед. н., проф. А.В. Абрамов) [2]. Уровень ЭТ-1 в плазме крови определяли с помощью наборов Biomedica (Австрия), Peninsula (США) — для определения КГРП; концентрацию ТФР- β 1 в плазме крови определяли с помощью наборов DRG (Германия). Образцы крови для ИФА брали из локтевой вены, контрлатеральной той руке, где измерялось АД утром натощак, до приема медикаментов, в состоянии покоя. На момент проведения исследования все пациенты либо не получали постоянной антигипертензивной терапии, либо она была отменена за 48 ч до включения больных в исследование. Плазму (либо сыворотку) отделяли методом центрифугирования незамедлительно и замораживали при температуре -70°C до момента проведения анализа.

Эхолокация экстракраниальных артерий производилась линейным датчиком высокого разрешения с частотой 10 МГц на аппарате SONOLINE VERSA PLUS (SIEMENS, Германия). Визуализировали общие сонные артерии (ОСА) на всем

Таблиця 1. Клиническая характеристика обследованных лиц

Показатель	Группа 1 (n = 40) М (95 % ДИ)	Группа 2 (n = 30) М (95 % ДИ)	Контрольная группа (n = 20) М (95 % ДИ)
Возраст, лет	58 (52—62)	54 (49—58)	53 (49—57)
Женщин, n, %	18 (45)	14 (47)	9 (45)
САД, мм рт. ст.	159 (155—163)*	153 (146—164)*	127 (122—133)
ДАД, мм рт. ст.	94 (92—96)*	95 (91—98)*	77 (73—80)
Длительность ГБ, лет	16 (8—18)**	10 (6—15)	—
Тяжесть АГ, I/II/III, %	42,5/35/22,5	40/37/23	—
Сопутствующая ИБС, %	4 (10)	4 (13)	—
Сопутствующая СН (I—II ФК NYHA), %	4 (10)	4 (13)	—

Примечание. Данные представлены в виде средней (М) либо в долях; * — $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой; ** — $p < 0,05$ в сравнении с группой 2. ДИ — доверительный интервал; СН — сердечная недостаточность, ИБС — ишемическая болезнь сердца.

Таблиця 2. Клинико-лабораторные показатели в группах обследуемых лиц

Показатель	Группа 1 (n = 40) М (95 % ДИ)	Группа 2 (n = 30) М (95 % ДИ)	Контрольная группа (n = 20) М (95 % ДИ)
ИМТ, кг/м ²	28,4 (25—31) ¹	26,3 (24—29)	24,3 (23—28)
ЛПНП, ммоль/л	3,8 (3,5—4,2) ¹	3,5 (3,0—3,8) ¹	2,3 (2,0—2,6)
КГРП, нг/мл	1,43 (1,35—1,51) ²	1,15 (1,06—1,26)	1,33 (0,99—1,67)
ТРФ-β1, нг/мл	210 (181—240) ^{1,2}	261 (235—298) ¹	126 (74—178)
ЭТ-1, фмоль/мл	0,57 (0,48—0,66) ^{1,2}	0,79 (0,71—0,86) ¹	0,43 (0,38—0,50)
ТИМС ОСА, мм	1,13 (0,97—1,19) ^{1,2}	0,95 (0,86—1,02) ¹	0,68 (0,63—0,77)
D ОСА, мм	6,7 (6,2—7,1) ^{1,2}	5,9 (5,4—6,3) ¹	4,8 (4,6—5,3)
d ОСА, мм	5,8 (5,5—6,0) ^{1,2}	4,4 (4,0—5,0) ¹	3,2 (2,8—3,6)
ТИМС/d	0,19 (0,18—0,20) ^{1,2}	0,22 (0,21—0,22)	0,21 (0,21—0,23)

Примечание. Данные представлены в виде средней (М) либо в долях; 1 — $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой; 2 — $p < 0,05$ в сравнении с группой 2.

протяжении с обеих сторон. Толщину интимо-медиального сегмента общей сонной артерии (ТИМС ОСА) измеряли в средней трети (мм), наружный диаметр D, внутренний диаметр в диастолу d, соотношение ТИМС/d.

Полученные результаты представляли в виде средней (М) и стандартной ошибки среднего (m), или 95 % доверительного интервала (ДИ). Внутри- и межгрупповые различия оценивали с помощью двухвыборочного Т-теста или χ^2 -теста в зависимости от вида данных в рамках программы StatPlus 2009. Статистически достоверными считали различия между показателями при отклонении нулевой гипотезы и при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Анализ полученных результатов показал, что группы обследуемых пациентов различались

между собой по ряду изучаемых параметров (табл. 2).

Группа пациентов с АГ и последствиями инфаркта мозга характеризовалась метаболическим и нейрогуморальным дисбалансом, ассоциированным с наибольшими изменениями со стороны сосудистой стенки в сравнении с показателями во второй и контрольной группах. Метаболические изменения характеризовались увеличением ИМТ и атерогенных липопротеидов. Содержание вазодилатирующего КГРП оказалось неожиданно высоким в группе 1 по сравнению с остальными когортами, а содержание ТРФ-β1 и ЭТ-1 было достоверно меньше относительно показателей в группе 2, но выше, чем у здоровых лиц. Показатели сосудистого ремоделирования — ТИМС ОСА, наружный, внутренний диаметры артерии у больных с цереброваскулярной патологией на фоне АГ статистически значимо

Таблиця 3. Частота встречаемости различных типов ремоделирования в группах обследуемых пациентов и содержание вазоактивных пептидов в зависимости от типа ремоделирования артерий

Показатель	КГР (n = 26)	ЭГР (n = 44)	p
n пациентов с ГБ II ст., %	19 (73)	11 (25)	< 0,05
n пациентов с АГ и последствиями инфаркта мозга, %	7 (27)	33 (75)	< 0,05
ЛПНП, ммоль/л	3,6 (3,2—3,8)	3,9 (3,6—4,1)	> 0,05
КГРП, нг/мл	0,85 (0,76—1,06)	1,48 (1,39—1,52)	< 0,05
ТРФ-β1, нг/мл	247 (232—275)	218 (182—239)	< 0,05
ЭТ-1, нг/мл	0,79 (0,71—0,86)	0,57 (0,48—0,66)	< 0,05

Примечание. p — уровень достоверности; КГР — концентрическое гипертрофическое ремоделирование; ЭГР — эксцентрическое гипертрофическое ремоделирование.

превышали аналогичные в других группах. Увеличение комплекса интима—медиа ОСА у всех больных с АГ является отражением гипертрофических процессов сосудистой стенки. В то же время наименьшее значение соотношения «стенка—просвет» указывает на значимые процессы дилатации сонной артерии, преобладающие в первой группе наблюдения, что соответствует эксцентрическому гипертрофическому типу ремоделирования (ЭГР). Во второй клинической группе преобладал концентрический гипертрофический тип ремоделирования (КГР) сонных артерий, характеризующийся увеличением ТИМС на фоне неизменного соотношения «стенка—просвет».

В зависимости от типов ремоделирования пациенты первой и второй клинической группы были распределены в две подгруппы с целью выявления возможных отличий в содержании вазоактивных пептидов (табл. 3).

Исходя из полученных данных (табл. 2 и 3), можно сделать заключение о несомненном участии КГРП, ТРФ-β1 и ЭТ-1 в патогенезе сосудистого ремоделирования. В формировании эксцентрической гипертрофии сонных артерий преобладает фактор вазодилатации — КГРП, который не утрачивает своей роли в условиях АГ на фоне цереброваскулярной патологии, напротив, его уровень компенсаторно повышается в ответ на гиперсимпатикотонию и вазоспазм, индуцируемый ЭТ-1 [15]. С течением времени сохраняется патологическое расширение сосуда и уменьшается соотношение «стенка—просвет».

Неоднозначные результаты получены в отношении концентрации вазоконстрикторного пептида — ЭТ-1 у обследуемых лиц. Из приведенных в табл. 3 данных следует, что повышение ЭТ-1, ассоциированное с гиперлипидемией, вызывает вазоконстрикцию с последующим формированием концентрического типа ремоделирования, т. е. утолщения стенки сосуда при неиз-

менном или увеличенном соотношении «стенка—просвет». Ранее высказывались мнения о возможном придании ЭТ-1 прогностического значения как фактора прогрессирования гипертонии. В настоящее время ЭТ-1 принято рассматривать как первичный паракринно-аутокринный медиатор, а не циркулирующий гормон, так как его тканевые концентрации могут значительно превышать плазменные. К факторам, стимулирующим секрецию ЭТ-1, относят ТФР-β1. Значительное повышение плазменного уровня ТФР-β1 у больных с АГ на стадии обратимых изменений органов-мишеней и концентрическим типом ремоделирования сонных артерий отражает влияние данного цитокина на процессы инициации и манифестации гипертрофии интимо-медиа сегмента. Ранее установлено, что в остром периоде инсульта с 1 по 3 сут плазменный уровень ТРФ-β1 достоверно снижается, а содержание данного цитокина в области пенумбры значительно повышается по сравнению с концентрацией в контрлатеральном полушарии [8, 9]. Тот факт, что у пациентов с последствиями инфаркта мозга значения ТРФ-β1 были ниже, чем у больных ГБ II стадии, можно объяснить мультифункциональностью изучаемого цитокина, его нейропротективной ролью и участием в формировании глиального рубца.

Выводы

1. Установлено, что КГРП, ЭТ-1 и ТФР-β1 влияют на процессы сосудистого ремоделирования у больных с АГ и последствиями инфаркта мозга.

2. Для пациентов с АГ и последствиями инфаркта мозга характерны изменения сосудов по типу ЭГР, в формировании которого значительная роль принадлежит КГРП.

3. КГР сонных артерий чаще встречается при гипертонической болезни II стадии и формиру-

ється в присутстві підвищеного вмісту ендотеліну-1 та ТФР- β 1.

4. Через рік після інсульту у пацієнтів з АГ рівень ТФР- β 1 нижче, ніж у пацієнтів со II стадією гіпертонічної хвороби, т. е. з оборотними змінами органів-мішеней.

Перспективи дальніших досліджень. Отримані в даному дослідженні результати дозволяють проводити наступне дослідження

впливу та взаємозв'язку нервових, імунних та гуморальних механізмів на процеси серцево-судинного ремоделювання при різних патологічних станах, асоційованих з гіпертензією. Актуальним представляється проведення рандомізованих клінічних досліджень в області застосування антагоністів рецепторів ендотеліну та КГРП при вищезазначеній патології.

Список літератури

1. Мельникова Л.В. Ремоделирование сосудов у больных артериальной гипертензией / Л.В. Мельникова, Л.Ф. Бартош. — Пенза, 2010. — 194 с.
2. Хаитов Р.М. Иммунология / Р.М. Хаитов. — М.: Медицина, 2000. — 432 с.
3. Cardillo C. Increased activity of endogenous endothelin in patients with type II diabetes mellitus / C. Cardillo, U. Campia, M.B. Bryant et al. // *Circulation*. — 2002. — Vol. 106. — P. 1783—1787.
4. Czosnyka M. Monitoring of cerebrovascular autoregulation: facts, myths, and missing links / M. Czosnyka, K. Brady, M. Reinhard et al. // *Neurocrit. Care*. — 2009. — Vol. 10 (3). — P. 373—386.
5. Davenport A.P. Endothelin / A.P. Davenport, J.J. Maguire // *Handbook Exp. Pharmacol.* — 2006. — P. 295—329.
6. Dhaun N. Role of Endothelin-1 in Clinical Hypertension. 20 Years On / N. Dhaun, J. Goddard, D.E. Kohan et al. // *Hypertension*. — 2008. — Vol. 52. — P. 452—459.
7. Endemann D.H. Endothelial dysfunction / D.H. Endemann, E.L. Schiffrin // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2004. — Vol. 15. — P. 1983—1992.
8. Kim J.S. Serial measurement of interleukin-6, transforming growth factor- β , and S-100 protein in patients with acute stroke / J.S. Kim, S.S. Yoon, Y.H. Kim, J.S. Ryu // *Stroke*. — 1996. — Vol. 27. — P. 1553—1557.
9. Krupinski J. Increased expression of TGF- β 1 in brain tissue after ischemic stroke in humans / J. Krupinski, P. Kumar, S. Kumar et al. // *Stroke*. — 1996. — Vol. 27. — P. 852—857.
10. Meens J.P. Calcitonin Gene-Related Peptide Selectively Relaxes Contractile Responses to Endothelin-1 in Rat Mesenteric Resistance Arteries / J.P.M.T. Meens, G.E. Fazzi, M.A. van Zandvoort et al. // *J.P.E.T.* — 2009. — Vol. 331, N 1. — P. 87—95.
11. Parlapiano C. CGRP and ET-1 plasma levels in normal subjects / C. Parlapiano, V. Paoletti, E. Campana et al. // *Eur. Review for Medical and Pharmacological Sciences*. — 1999. — Vol. 3. — P. 139—141.
12. Schlumberger W. Collagen synthesis in cultured aortic smooth muscle cells. Modulation by collagen lattice culture, transforming growth factor- β 1, and epidermal growth factor / W. Schlumberger, Thie M. Rauterberg, H. Robenek // *Arterioscler. Thromb.* — 1991. — Vol. 11. — P. 1660—1666.
13. Seeland U. Myocardial fibrosis in transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) transgenic mice is associated with inhibition of interstitial collagenase / U. Seeland, C. Haeuseler, R. Hinrichs et al. // *Eur. J. Clin. Invest.* — 2002. — Vol. 32. — P. 295—303.
14. Ueno H. Blood flow regulates the development of vascular hypertrophy, smooth muscle cell proliferation, and endothelial cell nitric oxide synthase in hypertension / H. Ueno, P. Kannalakis, A. Agrotis, A. Bobik // *Hypertension*. — 2000. — Vol. 36. — P. 89—96.
15. Wang Y. Prevention of endothelin-1-induced increases in blood pressure: role of endogenous CGRP / Y. Wang, D.H. Wang // *A.J.P. — Heart*. — 2004. — Vol. 287, N 4. — P. 1868—1874.
16. Zervoudaki A.I. Remodeling of Resistance Vessels in Essential Hypertension / A.I. Zervoudaki, P.K. Toutouzas // *Hellenic J. Cardiol.* — 2003. — Vol. 44. — P. 116—124.

V.A. Візір, І.М. Волошина, І.В. Візір

Патогенетичні аспекти судинного ремоделювання у хворих з артеріальною гіпертензією та наслідками інфаркту мозку

Уперше проведено визначення плазмового вмісту ендотеліну-1, кальцитонін-ген-регулювального пептиду, трансформувального фактора росту- β 1 у хворих з артеріальною гіпертензією та наслідками інфаркту мозку. Встановлено, що згадані пептиди впливають на процеси судинного ремоделювання в осіб із цереброваскулярною патологією. Досліджено патогенетичну роль вазоактивних субстанцій у формуванні різних типів ремоделювання сонних артерій.

V.A. Vizir, I.N. Voloshyna, I.V. Vizir

Pathogenetic aspects of vascular remodeling in post-stroke hypertensive patients

For the first time plasma levels of endothelin-1, calcitonin-gene-related peptide, transforming growth factor- β 1 have been determined in patients with arterial hypertension and consequences of cerebral infarction. It has been established that aforementioned peptides affect the processes of vascular remodeling in individuals with cerebrovascular pathology. The pathogenetic role of vasoactive substances in the formation of different types of carotid arteries remodeling has been studied.