

РОЛЬ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ И НАРУШЕНИЯ СУТОЧНОГО ПРОФИЛЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ В МЕХАНИЗМЕ РАЗВИТИЯ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Лишманов Ю. Б., Ефимова Н. Ю., Чернов В. И., Ефимова И. Ю., Калашникова Т. П.

Цель. Исследование роли дисфункции эндотелия и нарушения суточного профиля артериального давления в механизме развития цереброваскулярной недостаточности у пациентов с метаболическим синдромом (МС).

Материал и методы. В исследование включены 53 пациента с МС (средний возраст – 51,6±5,5 лет, 8 мужчин и 44 женщины), которым были проведены однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОЭКТ) головного мозга, нейропсихологическое тестирование, суточное мониторирование артериального давления (СМАД), исследование функции эндотелия плечевой артерии доплерографическим методом. В качестве контрольной группы были обследованы 12 здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с исследуемой группой.

Результаты. У больных с МС отмечалось достоверное снижение показателей когнитивной функции и значений регионарного мозгового кровотока (рМК) по сравнению с контрольной группой. При этом, по данным стандартного неврологического обследования, ни у одного пациента не отмечалось очаговой симптоматики. Определена тесная взаимосвязь между показателями функции эндотелия, параметрами суточного мониторирования артериального давления, рМК и когнитивным статусом пациентов.

Заключение. Таким образом, у пациентов с метаболическим синдромом наблюдается нарушение когнитивной функции, одним из патогенетических звеньев которой является снижение регионарного мозгового кровотока, тесно связанное с эндотелиальной дисфункцией и нарушенным суточным профилем артериального давления.

Ключевые слова: метаболический синдром, церебральная перфузия, дисфункция эндотелия, когнитивная дисфункция, суточное мониторирование артериального давления.

ФГБУ Научно-исследовательский институт кардиологии Сибирского отделения РАМН, Томск, Россия.

Лишманов Ю. Б. – д. м.н., профессор, член-корр. РАМН, заместитель директора по НИР, Ефимова Н. Ю. – д. м.н., врач-невролог, Чернов В. И.* – д. м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, Ефимова И. Ю. – д. м.н., старший научный сотрудник, Калашникова Т. П. – к. м.н., клинический фармаколог.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): chernov@cardio.tsu.ru

АГ – артериальная гипертензия, АД – артериальное давление, ГМПАО – гексаметилпропиламинооксим, ДАД – диастолическое артериальное давление, МС – метаболический синдром, НТГ – нитроглицерин, ОЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография, ПД – пульсовое давление, рМК – регионарный мозговой кровоток, САД – систолическое артериальное давление, СИ – суточный индекс, СМАД – суточное мониторирование артериального давления, ХИМ – хроническая ишемия головного мозга, ЦВН – цереброваскулярная недостаточность, ЭЗВД – эндотелий-зависимая вазодилатация, ЭНВД – эндотелий-независимая вазодилатация, ЭД – эндотелиальная дисфункция.

Российский кардиологический журнал 2013, 3 (101): 6–11

Рукопись получена 20.12.2012
Принята к публикации 16.05.2013

Как известно, одним из важных органов-мишеней при метаболическом синдроме (МС) является головной мозг [1]. Риск развития мозговых инсультов у лиц с МС повышен в 4–7 раз по сравнению с общей популяцией [1]. Цереброваскулярные осложнения во многом определяют судьбу больных с МС, являясь важнейшей причиной стойкой утраты трудоспособности и летального исхода.

Актуальность обсуждаемой проблемы определяется появлением все большего числа доказательств тесной взаимосвязи между артериальной гипертензией (АГ) и другими компонентами МС.

В настоящее время проблема взаимосвязи АГ с другими компонентами МС находится в эпицентре современных научных исследований. Вероятность развития АГ среди лиц с избыточной массой тела на 50% выше, чем у лиц с нормальным весом (Фрамингемское исследование) [2].

Определенный вклад в генез и становление АГ при МС вносит эндотелиальная дисфункция (ЭД) [3], которая при АГ носит генерализованный характер [4]. Более того, ЭД является фактором, ухудшающим прогноз и отягчающим течение АГ [4].

На сегодняшний день в литературе обсуждается проблема взаимосвязи МС, когнитивной дисфункции и развития сосудистой деменции [5]. Однако до настоя-

щего времени вопрос, каким образом МС влияет на когнитивную функцию, остается предметом дискуссий.

Целью настоящей работы явилось изучение роли дисфункции эндотелия и влияния нарушений суточного профиля артериального давления на состояние церебрального кровотока и развития когнитивной дисфункции у пациентов с метаболическим синдромом.

Материал и методы

В исследование включены 52 пациента с МС (средний возраст – 51,6±5,5 лет, 8 мужчин и 44 женщины). Диагноз устанавливали согласно рекомендациям ВНОК (2009) [6]. Обязательным критерием включения было наличие АГ.

Медицинским критерием исключения пациентов из исследования была тяжелая сопутствующая патология, которая могла бы повлиять на проявления основного заболевания.

В качестве контрольной группы были обследованы 12 здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с исследуемой группой. Всем обследуемым были выполнены оценка когнитивной функции, однофотонная эмиссионная компьютерная томография головного мозга с ^{99m}Tc-ГМПАО (ОЭКТ), СМАД, исследование функции эндотелия плечевой артерии доплерографическим методом.

Таблица 1

Показатели когнитивной функции пациентов с метаболическим синдромом

Название теста	Показатели	Контрольная группа (n=12)	Пациенты с МС (n=52)
Повторение цифр	Количество цифр	10,2±1,3	10,2±2,2
Тест "Сходство"	Количество баллов	25,7±0,6	23,0±3,0**
Тест "Шифровка"	Количество знаков	52,3±7,6	46,5±10,2
Корректирующая проба	Время (с)	157,7±47,6	156,7±30,6
	Количество ошибок	1,8±1,1	3,5±3,1
Отыскивание чисел по таблицам Шульте	Время (с)	34,8±11,1	39,3±10,4
Таблица Шульте, модифицированная	Время (с)	214±39	257,7±60,8*
Проба на запоминание 10 слов	Количество слов, воспроизведенных после первого предъявления	5,4±1,7	4,4±1,1*
	Количество воспроизведенных слов через 30 мин	7,8±2,2	6,5±1,8
	Общее количество слов, воспроизведенных в 8 повторениях	64,3±10,8	55,9±7,6**
Графическое воспроизведение 5 элементов	Количество графических фигур, воспроизведенных после первого предъявления	8,3±1,9	7,2±1,9
	Количество графических фигур через 30 мин	8,8±1,3	7,0±2,1**
Проба Иеркса	(%)	100±0	92,9±101,6*
Проба Хэда	Количество баллов	5±0	5±0
Проба Равена	Количество баллов	2,3±0,7	1,8±0,7*

Примечание: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$ по сравнению с контрольной группой, М±SD.

Оценка неврологического статуса и когнитивной функции

Всем пациентам проводили стандартное неврологическое обследование. Когнитивную функцию оценивали путем использования нейропсихологических тестов [7]: оценка слухоречевой краткосрочной памяти, продуктивности запоминания и долговременной памяти (запоминание 10 слов, воспроизведение рядов цифр в прямом и обратном порядке), оптико-пространственный гнозис (проба Равена), конструктивно-пространственный праксис (проба Хэда), мышление (толкование пословиц и поговорок, "сходство"), исследование пространственного мышления (проба Иеркса), динамика психической деятельности и внимания (таблицы Шульте, корректирующая проба, "шифровка").

Перфузионная томосцинтиграфия головного мозга

Однофотонную эмиссионную компьютерную томографию головного мозга выполняли на двудетекторной гамма-камере "Forte" (Philips) после введения 740 МБк ^{99m}Tc -гексаметилпропиленаминоксима (ГМПАО). Расчет значений объемного регионарного мозгового кровотока (рМК) в передней теменной, задней теменной, лобной верхней, лобной нижней, височной и затылочной областях, а также полушариях мозжечка производили с использованием трехкомпонентной модели кинетики ^{99m}Tc -ГМПАО [7]. Эффективная доза облучения при выполнении ОЭКТ составила 4,7 мЗв.

Допплерографический метод оценки функции эндотелия плечевой артерии и эндотелий-независимой вазореактивности

Исследование эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) проводили с использованием окклюзионной

пробы Целермайера [8]. Для оценки эндотелий-независимой вазодилатации (ЭНЗВД) плечевой артерии использовали пробу с нитроглицерином (НТГ). Использовали ультразвуковую систему "Acuson 128 XP/10" (США) с линейным датчиком 7 МГц с фазированной решеткой. Плечевую артерию лоцировали на 3–15 см выше локтевого сгиба. Исследование проводили в триплексном режиме (двухмерное сканирование, цветное доплеровское картирование потока, спектральный анализ доплеровского сдвига частот) с синхронной записью электрокардиограммы.

Суточное мониторирование АД

Суточное мониторирование АД (СМАД) в течение 24 часов осуществляли с помощью системы "Space Labs Medical 90207" (США) и "ABPM-04" (Hungary), в основе работы которых лежит осциллометрический метод измерения. По рекомендации рабочей группы по амбулаторному мониторингованию в рамках национальной программы США "High Blood Pressure Education Program" показатели суточного мониторирования АД регистрировали в дневное время с периодом бодрствования с 7 до 23 часов – каждые 15 минут и в ночное время с периодом сна с 23 до 7 часов – каждые 30 минут [4]. Анализировали стандартные показатели СМАД.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Проведение данной работы было одобрено этическим комитетом НИИ кардиологии СО РАМН. У каждого пациента было получено информированное согласие на проведение исследований.

Таблица 2

Регионарный мозговой кровоток (мл/100г/мин) у больных метаболическим синдромом

Область головного мозга	Контрольная группа (n=12)		Пациенты с МС (n=52)	
	Левое полушарие	Правое полушарие	Левое полушарие	Правое полушарие
Теменная передняя	47,7±3,7	48,9±3,2	44,9±4,0*	45,3±3,6**
Теменная задняя	47,7±3,0	49,1±3,0	44,8±3,9*	47,3±4,2
Лобная верхняя	48,7±3,7	49,7±3,5	46,6±4,1	45,6±4,8**
Лобная нижняя	50,9±2,8	50,9±3,1	48,7±3,4**	48,6±3,7**
Височная	47,8±3,6	49,9±3,5	45,6±4,2	46,7±3,9**
Затылочная	50,3±3,7	53,0±4,1	49,8±3,9	50,4±3,9*

Примечание: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$ по сравнению с контрольной группой, $M \pm SD$.

Статистическую обработку полученных данных проводили с применением пакета программ STATISTICA. Для оценки отличий количественных признаков между группами использовали тест Манна-Уитни. С целью определения взаимосвязи между признаками использовали одно- или многофакторный регрессионный анализ с вычислением F-критерия Фишера. Качество регрессионной модели оценивалось по величине квадрата множественного коэффициента корреляции (коэффициента детерминации) R^2 . Уровень значимости p принимался равным 0,05. Результаты представлены как $M \pm \sigma$, где M – среднее арифметическое, σ – стандартное отклонение.

Результаты

Результаты нейропсихологического тестирования показали, что у пациентов с МС наблюдалась когнитивная дисфункция, которая проявлялась снижением средних показателей мышления на 10,6% ($p=0,002$), нарушением слухоречевой кратковременной памяти и продуктивности запоминания на 18,5% ($p=0,011$) и 13% ($p=0,003$), соответственно, по сравнению с группой контроля. Кроме того, было выявлено снижение зрительной долговременной памяти на 20% ($p=0,009$), психомоторной скорости (по показателем модифицированного теста Шульте) – на 20,3% ($p=0,022$). Исследования оптико-пространственного гнозиса (проба Равена) и пространственного мышления (проба Иеркса) также показали достоверное снижение данных показателей на 23,5% ($p=0,016$) и 7,1% ($p=0,040$), соответственно (табл. 1).

Результаты ОЭКТ показали достоверное снижение значения регионарного мозгового кровотока (рМК) у пациентов с МС по сравнению с группой контроля. Снижение рМК у пациентов с метаболическим синдромом было выявлено в правой и левой передних теменных долях на 7,3% ($p=0,003$) и 6% ($p=0,028$) соответственно, в левой задней теменной области – на 5,9% ($p=0,024$), в правой верхней лобной доле – на 8,3% ($p=0,007$), а также в правой височной и затылочной долях – на 6,6% ($p=0,009$) и 5% ($p=0,041$).

При этом, по данным стандартного неврологического обследования, ни у одного пациента не отмечалось очаговой симптоматики (табл. 2).

При проведении регрессионного анализа определена тесная взаимосвязь между когнитивным статусом пациентов и церебральным кровотоком. Так, снижение показателей кратковременной памяти напрямую зависело от уровня рМК в передних отделах правой и левой теменных долях ($R^2=0,182$, $p=0,002$; $R^2=0,10$, $p=0,02$, соответственно), в задних отделах левой теменной области ($R^2=0,159$; $p=0,005$), в правой и левой височных долях ($R^2=0,122$, $p=0,014$; $R^2=0,094$, $p=0,032$, соответственно), а также от состояния церебрального кровотока в правой затылочной области ($R^2=0,157$; $p=0,005$). Наряду с этим, у данных пациентов выявлена корреляция между снижением мышления и ухудшением мозгового кровотока в правой затылочной доле ($R^2=0,083$; $p=0,044$). Кроме того, по данным многофакторного регрессионного анализа, у пациентов с МС мы отмечали тесную связь между снижением показателей конструктивно-пространственного гнозиса (по данным пробы Равена) и ухудшением церебрального кровотока в левой лобной доле ($R^2=0,116$; $p=0,027$), правой и левой теменных долях ($R^2=0,146$, $p=0,007$; $R^2=0,094$, $p=0,032$, соответственно), а также в левой затылочной доле ($R^2=0,117$; $p=0,016$).

По результатам СМАД, у пациентов с МС выявлено достоверное повышение среднесуточных величин систолического (САД) и диастолического (ДАД), средних показателей дневного и ночного САД и ДАД, повышение показателей “нагрузки давлением” САД и ДАД в дневное, ночное время и в течение суток, а также повышенную вариабельность АД в течение дня: САД – на 51% и ДАД – на 37% и в ночное время – на 29% и 20%, соответственно ($p < 0,01$) по сравнению с группой контроля (табл. 3). При анализе суточного профиля АД у пациентов с МС выявлено нарушение циркадного ритма артериального давления. Следует отметить, что среди больных МС нормальная (оптимальная) степень ночного снижения АД суточный индекс, (СИ) – 10–20%, “dippers”) отмечена у 20

больных (38,4%), у 24 человек (46,2%) зафиксирована недостаточная степень ночного снижения АД ($0 < \text{СИ} < 10\%$ – “non-dippers”), повышенная степень ночного снижения АД (снижение СИ более чем на 20% – “over-dippers”) выявлена у 2 человек (3,8%) и у 6 пациентов (11,5%) выявлено устойчивое повышение ночного АД ($\text{СИ} < 0$ – “night-peakers”). Более того, было обнаружено, что у пациентов с устойчивым повышением ночного АД были более низкие показатели зрительной кратковременной памяти на 30,4% ($p=0,017$) по сравнению с группой “dippers”. Результаты данного исследования показали также, что у больных (“non-dippers”) отмечались более низкие показатели внимания – на 13,8% ($p=0,037$) и психомоторной скорости (по данным корректурной пробы) – на 14,5% ($p=0,036$) и на 17% ($p=0,036$), по результатам модифицированного теста Шульте, по сравнению с лицами с нормальной степенью ночного снижения АД (табл. 3).

По результатам многофакторного регрессионного анализа выявлены обратные корреляционные зависимости между показателями СМАД и уровнем церебрального кровотока. Так, индекс площади гипертензии ДАД в ночное время обратно коррелировал с уровнем кровотока в правой теменной доле ($R^2=0,12$, $p=0,011$), а также с рМК в правой и левой височной области ($R^2=0,08$, $p=0,04$ и $R^2=0,11$, $p=0,016$), а индекс времени гипотензии САД в течение дня – с величиной кровотока в нижних отделах правой лобной доли ($R^2=0,08$, $p=0,043$). Кроме того, по результатам многофакторного регрессионного анализа, отмечены отрицательные корреляционные взаимосвязи: суточного индекса ДАД с величиной рМК в левой височной области ($R^2=0,08$, $p=0,044$), индекса времени гипотензии ДАД в ночное время с уровнем церебрального кровотока в задних отделах левой теменной доли ($R^2=0,10$, $p=0,025$) и в правой височной области ($R^2=0,10$, $p=0,027$). В пользу отрицательного влияния повышенного АД на когнитивную функцию пациентов с МС свидетельствовала и выявленная нами отрицательная взаимосвязь между показателями мышления и уровнем средне-ночного САД ($R^2=0,10$, $p=0,032$), индексом времени гипертензии САД за ночь. Следует отметить и обратную корреляцию между показателями зрительной долговременной памяти и индексом времени гипотензии ДАД в течение суток ($R^2=0,08$, $p=0,045$), индексом времени гипотензии САД за сутки и за день ($R^2=0,15$, $p=0,008$; $R^2=0,12$, $p=0,016$, соответственно).

Результаты пробы Целермайера показали, что у пациентов с метаболическим синдромом отмечаются снижение показателей ЭЗВД на 41,3% на пике гиперемии по сравнению с группой контроля ($p=0,021$). При этом у 32 (61%) из 52 больных МС наблюдалось неадекватное изменение диаметра плечевой артерии, у 11 (22%) лиц отмечался констрик-

Таблица 3

Показатели суточного мониторингирования артериального давления у больных метаболическим синдромом

Показатели СМАД	Контрольная группа (n=12)	Пациенты с МС (n=52)
Средне-суточное САД, мм рт.ст.	110,9±6,8	145,2±11,8**
Средне-суточное ДАД, мм рт.ст.	69,7±5,9	89,7±8,7**
Средне-суточное пульсовое АД, мм рт.ст.	51±4,3	55,2±10*
Средне-суточная ЧСС, уд./мин	77,4±9,2	71,8±10,3*
Средне-дневное САД, мм рт.ст.	114,7±7,7	148,2±11,7**
Средне-дневное ДАД, мм рт.ст.	72,6±6,0	92,8±8,7**
Средне-дневное пульсовое АД, мм рт.ст.	53±4,5	55,3±8,2
Средне-дневная ЧСС, уд./мин	77±9,1	75,7±12,0
Средне-ночное САД, мм рт.ст.	103,3±6,3	135,7±16,1**
Средне-ночное ДАД, мм рт.ст.	62,3±5,2	80,2±10,0**
Средне-ночное пульсовое АД, мм рт.ст.	45±3,2	55,5±11,2**
Средне-ночная ЧСС, уд./мин	64±5,6	63,5±10,1
СИ САД, %	10,0±2,9	8,7±6,8
СИ ДАД, %	14,0±4,4	13,8±7,1
Временной индекс сут. САД, %	2,5±4,5	70,3±22,6**
Временной индекс сут. ДАД	2,8±4,8	62,7±26,3**
Временной индекс дн. САД, %	1,6±2,9	68,9±23,8**
Временной индекс дн. ДАД, %	3,1±5,4	62,3±27,2**
Временной индекс ноч. САД, %	4,6±7,5	76,5±27,7**
Временной индекс ноч. ДАД, %	1,7±3,6	61,8±33,4**
Индекс площади гипертензии сут. САД, мм рт.ст.	2,4±4,8	351,1±228,4**
Индекс площади гипертензии дн. САД, мм рт.ст.	0±1,7	294,9±227,7**
Индекс площади гипертензии ноч. САД, мм рт.ст.	1,4±2,8	265,5±281,8**
Индекс площади гипертензии сут. ДАД, мм рт.ст.	2,4±2,4	230,3±156,3**
Индекс площади гипертензии дн. ДАД, мм рт.ст.	1,7±1,7	196,6±157,5**
Индекс площади гипертензии ноч. ДАД, мм рт.ст.	0,7±0,7	177,8±196,0**
Вариабельность дн. САД, мм рт.ст.	9,7±1,4	14,6±3,6**
Вариабельность дн. ДАД, мм рт.ст.	8,2±1,5	11,2±2,3**
Вариабельность ноч. САД, мм рт.ст.	9,3±1,4	12,0±3,9**
Вариабельность ноч. ДАД, мм рт.ст.	7,4±1,0	8,9±2,3**
ВУП САД, мм рт.ст.	46,7±4,8	57,9±20,9**
ВУП ДАД, мм рт.ст.	40,3±4,5	42,2±13,9
Скорость утреннего подъема САД, мм рт.ст./ч.	7,5±1,1	17,8±13,2**
Скорость утреннего подъема ДАД, мм рт.ст./ч.	7,3±0,9	15,3±11,6**

Примечание: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$ по сравнению с контрольной группой, М±SD.

Сокращения: МС – метаболический синдром, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ПД – пульсовое давление, СМАД – суточное мониторирование артериального давления, ЧСС – частота сердечных сокращений, ВУП – величина утреннего подъема, СИ – суточный индекс.

торный ответ на реактивную гиперемия и лишь у 9 (17%) пациентов зафиксирован нормальный прирост диаметра артерии. Необходимо отметить тот факт, что в группе пациентов с констрикторным ответом диаметра плечевой артерии отмечались более низкие значения продуктивности запоминания – на 19%, по сравнению с лицами, у которых наблюдались нормальные изменения этого показателя ($p=0,038$).

По сравнению с группой контроля у лиц с МС выявлено снижение средних значений прироста диаметра плечевой артерии на 3 мин после приема НТГ (на 28,5%, $p=0,038$). При этом оказалось, что отсроченная реакция на препарат, когда максимальная вазодилатация наблюдалась лишь на 5 мин, имело место у 31 (60%) из 52 пациентов с МС, что свидетельствовало о более глубоких, органических изменениях в сосудистой стенке. Следует отметить, что у таких больных выявлены более низкие показатели мозгового кровотока в передних (на 6,9%, $p=0,017$) и задних отделах правой теменной доли (на 7,2%, $p=0,035$) по сравнению с лицами, у которых наблюдался адекватный ответ на НТГ.

Индекс вазодилатации (ЭНЗВД/ЭЗВД) у больных МС на 3 минуте исследования практически не отличался от группы контроля ($1,8 \pm 0,31$ и $1,9 \pm 0,33$), однако на 5 минуте отмечалась статистически значимая разница ($2,3 \pm 0,42$ и $1,65 \pm 0,35$, $p=0,02$). Отсроченное увеличение индекса вазодилатации свидетельствует о дефиците эндогенного оксида азота у больных МС в связи с нарушением механизмов синтеза этого метаболита.

О дисфункции эндотелия у больных МС свидетельствуют нулевые и отрицательные значения чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига, которые наблюдались у 16 (30,8%) и 19 (36,5%) пациентов основной группы, соответственно. Средние значения этого показателя при МС также значимо отличались от группы контроля ($-0,06 \pm 0,29$ у. е. и $0,18 \pm 0,04$ у. е., $p=0,023$).

При проведении регрессионного анализа у пациентов с МС определена тесная взаимосвязь между чувствительностью плечевой артерии к напряжению сдвига и уровнем рМК в левой затылочной доле ($R^2=0,154$; $p=0,016$), а диаметр плечевой артерии в фазу гиперемии прямо коррелировал с показателями церебрального кровотока в верхних отделах левой лобной, височной и передних отделах правой теменной области ($R^2=0,449$, $p=0,006$; $R^2=0,320$, $p=0,277$; $R^2=0,327$, $p=0,026$, соответственно).

При проведении регрессионного анализа определена тесная взаимосвязь между некоторыми показателями функции эндотелия плечевой артерии и когнитивным статусом. По результатам проведенного нами исследования, выявлены достоверные корреляции между диаметром плечевой артерии в фазу гиперемии и показателями конструктивно-пространственного

гнозиса (по данным пробы Равена) ($R^2=0,415$; $p=0,009$), пиковой систолической скорости, усредненной по времени максимальной скоростью кровотока, а также объемной скоростью кровотока на 3 и 5 минуте пробы с нитроглицерином и слухоречевой долговременной памятью ($R^2=0,361$, $p=0,003$; $R^2=0,291$, $p=0,010$; $R^2=0,360$, $p=0,003$; $R^2=0,218$, $p=0,029$; $R^2=0,273$, $p=0,013$ и $R^2=0,209$, $p=0,032$, соответственно). Наряду с этим, отмечена достоверная корреляция ЭНВД на 3 мин и показателями пространственного мышления (по данным пробы Йеркса) ($R^2=0,145$; $p=0,020$), а также обратная корреляция индексов вазодилатации (ЭНЗВД/ЭЗВД) на 3 и 5 мин и конструктивно-пространственного гнозиса ($R^2=0,143$, $p=0,033$; $R^2=0,134$, $p=0,040$, соответственно).

Обсуждение

Ранее опубликованные нами данные [7, 9, 10] и результаты, полученные в настоящем исследовании, позволяют утверждать, что именно нарушение церебральной перфузии является одной из важнейших причин развития нейрокогнитивного дефицита у больных МС. Отдельные составляющие метаболического синдрома сами по себе могут оказывать негативное влияние на церебральную перфузию и, как следствие, на когнитивную функцию. Так, риск развития деменции и когнитивных нарушений увеличивают артериальная гипертензия, дислипидемия и гиперинсулинемия [11].

Следует отметить, что высокая вариабельность АД является независимым фактором риска поражения органов мишеней (головного мозга, сердца, почек), а высокий уровень пульсового давления (ПД) является индикатором повышенной ригидности крупных артериальных сосудов и выступает в качестве независимого фактора риска сердечно-сосудистых осложнений [12]. Повышение САД и ПД самостоятельно может приводить к развитию хронического воспаления в стенке сосудов, способствуя возникновению эндотелиальной дисфункции и увеличивая риск цереброваскулярных осложнений [12].

По данным ряда исследований, нарушения суточного ритма АД с недостаточным уровнем его снижения в ночное время являются предиктором развития структурных изменений резистивных сосудов [13], раннего и частого атеросклеротического поражения сонных артерий [13], а также увеличения количества инсультов. Согласно результатам нашего исследования, не только показатели “нагрузки давлением” (индекс времени и площади гипертонии) тесно коррелируют со снижением нейрокогнитивной функции и рМК, но и индекс времени гипотонии. Данный факт свидетельствует о том, что гипотонические эпизоды также оказывают негативное влияние на церебральный кровоток и когнитивный статус пациентов, как и повышенное АД.

В последние годы появилась концепция о ключевой роли эндотелия в генезе сердечно-сосудистых заболеваний и патологических процессов, приводящих или реализующих развитие артериальной гипертензии.

При этом следует помнить о том, что не только эндотелиальная дисфункция способствует формированию и развитию артериальной гипертензии, но и сама АГ нередко способна усугублять эндотелиальное повреждение. Длительное воздействие повышенного артериального давления на стенку сосудов, в конечном счете приводит к дисфункции эндотелия, в результате чего возрастает тонус гладких мышц сосудов, запускаются процессы сосудистого ремоделирования. При МС снижается деформируемость эндотелиальных клеток, эффективность действия ионных каналов, синтез эндорфина и “притупляется” механочувствительность эндотелиоцитов, что способствует уменьшению чувствительности артерий к напряжению сдвига

на текущую кровь [3]. Чувствительность к напряжению сдвига на эндотелии у обследованных пациентов была нарушена: в ответ на гиперемия мы наблюдали либо отсутствие реакции со стороны диаметра плечевой артерии (30,1% больных), либо сосудосуживающую реакцию (36,5% пациентов), что, вероятно, обусловлено суммацией факторов, неблагоприятно влияющих на эндотелий сосудов в рамках МС (АГ, дислипидемия, ожирение, ИР, гиперинсулинемия, нарушения углеводного обмена и т. д.).

Заключение

Таким образом, у пациентов с метаболическим синдромом наблюдается нарушение когнитивной функции, одним из патогенетических звеньев которой является снижение регионального мозгового кровотока, тесно связанное с эндотелиальной дисфункцией и нарушением суточного профиля артериального давления.

Литература

- Chazova I. E., Mychka V. B., Mamyrbaeva K. M. et al. Cerebrovascular complications in the metabolic syndrome: possible approaches to risk reduction. *Therapeutic Archives*. 2004; 6:74–80. Russian (Чазова И. Е., Мычка В. Б., Мамырбаева К. М. и др. Цереброваскулярные осложнения при метаболическом синдроме: возможные подходы к снижению риска. *Терапевтический архив*. 2004; 6:74–80).
- Dallongeville J., Bhatt D. L., Steg P. H., et al. Relation between body mass index, waist circumference, and cardiovascular outcomes in 19,579 diabetic patients with established vascular disease: the REACH Registry. *Eur J Prev Cardiol*. 2012; 2:241–9.
- Efimova N. Yu., Chernov V. I., Efimova I. Yu., et al. Endothelial dysfunction in cognitive disorders development mechanism in patients with metabolic syndrome. *Siberian Journal of Psychiatry and Narcology*. 2010; 59:85–9. Russian (Ефимова Н. Ю., Чернов В. И., Ефимова И. Ю. и др. Роль дисфункции эндотелия в механизме развития когнитивных нарушений у пациентов с метаболическим синдромом. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2010; 59:85–9).
- Kobalava J. D., Kotovskaya Y. V., Moiseev V. S. Hypertension. Keys to diagnosis and treatment. M. Publishing group “GEOTAR Media”. 2009. 743p. Russian (Кобалава Ж. Д., Котовская Ю. В., Моисеев В. С. Артериальная гипертензия. Ключи к диагностике и лечению. М. Издательская группа “ГЕОТАР-Медиа”. 2009. 743 с.).
- Van den Berg E., Biessels G., de Craen A. et al. The metabolic syndrome is associated with decelerated cognitive decline in the oldest old. *Neurology*. 2007; 6:979–85.
- Recommendations of the Russian Society of Cardiology experts for diagnosis and treatment of metabolic syndrome. Second revision. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2009; 8 (6):32 p. Suppl.2. Russian (Рекомендации экспертов всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома. Второй пересмотр. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2009; 8 (6):32 с., приложение 2).
- Efimova I., Efimova N., Chernov V. I. et al. Ablation and Pacing: Improving Brain Perfusion and Cognitive Function in Patients with Atrial Fibrillation and Uncontrolled Ventricular Rates. *PACE*. 2012; 35:320–26.
- Celermajer D., Sorensen K., Bull C. et al. Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction. *J. Am. Coll. Cardiol*. 1994; 24:1468–74.
- Efimova N. Yu., Chernov V. I., Efimova I. Yu. et al. Cognitive dysfunction and cerebral blood flow in patients with arterial hypertension, opportunity medical correction. *Journal “Neurology and Psychiatry”*. 2008; 11:10–15. Russian (Ефимова Н. Ю., Чернов В. И., Ефимова И. Ю. и др. Когнитивная дисфункция и состояние мозгового кровообращения у больных артериальной гипертензией, возможности медикаментозной коррекции. *Журнал “Неврологии и психиатрии”*. 2008; 11:10–15).
- Efimova I. Yu., Efimova N. Yu., Triss S. V. et al. Changes in cerebral perfusion and cognitive function in patients with essential hypertension on the background of antihypertensive therapy. *Cardiology*. 2006; 1: 50. Russian (Ефимова И. Ю., Ефимова Н. Ю., Трисс С. В., Лышманов Ю. Б. Изменения церебральной перфузии и когнитивной функции у больных эссенциальной гипертензией на фоне гипотензивной терапии. *Кардиология*. 2006; 1:50).
- Fiocco A. J., Kanaya A. M., Lindquist K. M., et al. Health ABC Study. Plasma F2-isoprostane level and cognitive function over eight years in non-demented older adults: Findings from the Health ABC Study. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2011; 84 (1–2):57–61.
- Ghiadoni L., Taddei S., Virdis A. Hypertension and endothelial dysfunction: therapeutic approach. *Curr Vasc Pharmacol*. 2012; 1:42–60.
- Coll-de-Tuero G., Saez M., Roca-Saumell C., et al. Evolution of target organ damage by different values of self-blood pressure measurement in untreated hypertensive patients. *Am J Hypertens*. 2012; 12:1256–63.

Role of endothelial dysfunction and circadian blood pressure profile disturbances in the development of cerebrovascular insufficiency among patients with metabolic syndrome

Lishmanov Yu. B., Efimova N. Yu., Chernov V. I., Efimova I. Yu., Kalashnikova T. P.

Aim. To assess the role of endothelial dysfunction and circadian blood pressure profile disturbances in the development of cerebrovascular insufficiency among patients with metabolic syndrome (MS).

Material and methods. The study included 53 MS patients (8 men and 44 women; mean age 51.6±5.5 years), who underwent brain single-photon emission computed tomography, neuro-psychological assessment, 24-hour blood pressure monitoring (BPM), and brachial artery Doppler ultrasound, in order to assess endothelial function. The control group (12 healthy volunteers) was comparable by age and sex with the main group.

Results. MS patients had significantly lower parameters of cognitive function and regional cerebral blood flow (rCBF), compared to controls. At the same, in all patients, a standard neurological examination did not identify any local symptoms.

There was a strong association between endothelial function, 24-hour BPM, rCBF, and cognitive status parameters.

Conclusion. In MS patients, one of the pathogenetic mechanisms of cognitive dysfunction is a reduction in rCBF, which is linked to endothelial dysfunction and circadian BP profile disturbances.

Russ J Cardiol 2013, 3 (101): 6–11

Key words: metabolic syndrome, cerebral perfusion, endothelial dysfunction, cognitive dysfunction, 24-hour blood pressure monitoring.

Research Institute of Cardiology, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk, Russia.