

Влияние терапии Цитофлавином® на функцию эндотелия и церебральную гемодинамику у больных гипертонической энцефалопатией

Л. А. БЕЛОВА, В. В. МАШИН, О. Ю. КОЛОТИК-КАМЕНЕВА, А. Н. ПРОШИН

Ульяновский государственный университет

Cytoflavin® Effect on Endothelium Function and Cerebral Hemodynamics in Patients with Hypertensive Encephalopathy

L. A. BELOVA, V. V. MASHIN, O. YU. KOLOTIK-KAMENEVA, A. N. PROSHIN

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk

Обследовано 140 больных гипертонической энцефалопатией (ГЭ), средний возраст $46,7 \pm 7,7$ лет. Больные основной группы (74 человека) получали Цитофлавин® (по 2 табл \times 2 раза в день) на фоне стандартной базисной терапии, больные основной группы, 66 человек — только базисную терапию. Оценена функция артериального эндотелия, проведено ультразвуковое исследование гемодинамики на пяти структурно-функциональных уровнях церебрального сосудистого русла. У всех пациентов с ГЭ выявлены: нарушение функции эндотелия, депрессия кровотока в артериальном русле сосудистой системы головного мозга, снижение реактивности интракраниальных вен, затруднение венозного оттока. В процессе терапии Цитофлавином® отмечено восстановление функции артериального эндотелия у пациентов при I стадии ГЭ, линейной и объёмной скорости кровотока по магистральным и интракраниальным церебральным артериям при I—II стадиях ГЭ, восстановление реактивности интракраниальных вен, линейной скорости кровотока только по магистральным венам до контрольных значений при I—III стадиях ГЭ. Установлена взаимосвязь между показателями церебральной гемодинамики и функциональным состоянием эндотелия сосудов.

Ключевые слова: Цитофлавин®, гипертоническая энцефалопатия, церебральная гемодинамика, дисфункция эндотелия, вены головного мозга.

One hundred forty patients (the average age of 46.7 ± 7.7 years) with hypertensive encephalopathy (HE) were observed. 74 patients of the main group received Cytoflavin® in a dose of 2 tablets twice a day in the standard basic therapy. 66 patients of the reference group received the basic therapy alone. The arterial endothelium function was estimated and ultrasonic examination of the hemodynamics at five structurally functional levels of the cerebral vascular course was used. All the patients with HE had endothelial dysfunction, blood-stream depression in the arterial course of the brain vascular system, decreased reactivity of the intracranial veins, difficulty in venous outflow. In the course of the therapy with Cytoflavin® restoration of the arterial endothelial function in the patients with HE I stage, the linear and volume speed of bloodstream in the main and intracranial cerebral arteries in the patients with HE I—II stages, restoration of the intracranial veins reactivity, the linear speed of bloodstream in intracranial veins in the patients with all three stages of HE, the linear speed of bloodstream in the main veins up to the control values in the patients with I—III stages of HE were observed. Interrelation between the values of the cerebral hemodynamics and the state of the endothelium function was shown.

Key words: Cytoflavin®, hypertensive encephalopathy, cerebral hemodynamics, endothelium dysfunction, cerebral veins.

Высокая распространённость в популяции, трудности диагностики и лечения цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) определяют очевидный интерес к этой актуальной медицинской проблеме [1—3]. Наблюдается прогрессирующий рост не только острых инсультов, но и случаев хронических ЦВЗ, прежде всего гипертонической энцефалопатии (ГЭ) [4, 5].

В настоящее время достигнут значительный прогресс в изучении патогенеза ГЭ, при этом особая роль придаётся нарушению функции эндоте-

лиальной выстилки сосудистого русла [3, 6]. Показано, что эндотелий — это активный орган, осуществляющий гуморальную регуляцию тонуса сосудистой стенки, влияя на просвет сосуда в зависимости от скорости кровотока и кровяного давления на сосудистую стенку, метаболических потребностей участка ткани, снабжаемого данным сосудом, что и определяет реактивность сосудов [3, 7]. Дисфункция эндотелия, включающая структурные и функциональные изменения, выражается в неадекватном образовании и высвобождении различных биологически активных веществ [8]. К сожалению, существующие современные методики позволяют оценить состояние лишь артериального эндотелия [9], в то время как

© Коллектив авторов, 2014

Адрес для корреспонденции: 432017 Ульяновск, улица Льва Толстого, дом 42. Ульяновский государственный университет

значительный объём сосудистого русла мозга составляют венозные сосуды, и любые проявления венозной дисциркуляции оказывают существенное влияние на течение хронических ЦВЗ [5, 10—12]. Поэтому при подборе этиопатогенетической терапии больных с хроническими ЦВЗ необходимо принимать во внимание состояние не только артериального, но и венозного эндотелия, имеющего свои особенности. В настоящее время доказано, что по сравнению с эндотелием артерий, эндотелий вен обладает большей восприимчивостью к маркерам воспаления [13], запрограммирован на более высокий уровень адгезионных ответов [14], больше восприимчив к ишемии [15], обладает большей проницаемостью [16], способен к поток-зависимому ремоделированию под действием ретроградного кровотока [7]. Проведённые ранее исследования показали положительное влияние на эндотелий вен ряда препаратов, в том числе антиоксидантов, которые, за счёт подавления ингибирующего действия оксидантов на активность эндогенных антипротеиназ, благоприятно воздействуют на функции эндотелия и уменьшают риск повреждения гематоэнцефалического барьера [17].

Одним из препаратов, обладающих антиоксидантной активностью, является отечественный нейропротектор Цитофлавин®, эффективность которого при острых и хронических нарушениях мозгового кровообращения доказана в ранее проведённых многоцентровых плацебо-контролируемых исследованиях [2, 18]. Цитофлавин® представляет собой комплексную субстантную композицию из известных и широко применяемых метаболитов: янтарной кислоты в виде Na, N-метилглуксаммония сукцината, рибоксина и двух коферментов — рибофлавина и никотинамида. Препарат оказывает положительный эффект на процессы энергообразования в клетке, снижая выраженность оксидантного стресса и подавляя избыточный выброс возбуждающих нейротрансмиттеров в условиях ишемии [19]. До настоящего времени не был проведён анализ влияния препарата Цитофлавин® на функцию эндотелия сосудов.

Целью нашего исследования явилось изучение функции эндотелия и состояния церебральной гемодинамики больных ГЭ в процессе терапии препаратом Цитофлавин®.

Материал и методы

Исследование проводилось в условиях неврологического отделения ГУЗ ЦК МСЧ г. Ульяновска в течение 2011—2012 гг.

Обследовано 140 больных ГЭ в I—III стадиях, 38 (27,14%) мужчин в возрасте от 39 до 72 лет и 102 (72,86%) женщины в возрасте от 39 до 73 лет. Средний возраст всех больных — $46,7 \pm 7,7$ лет. Этиологическим фактором хронической мозговой недостаточности у всех обследованных была АГ длительностью более 5 лет ($7,3 \pm 4,77$ года). Среди них 53 (37,86%)

больных страдали АГ I степени, 50 (35,71%) — АГ II и 37 (26,43%) — АГ III степени (в соответствии с рекомендациями ВНОК, 2010). Пациенты разделены на группы в зависимости от стадии ГЭ в соответствии с классификацией Научного центра неврологии РАМН (1985). Обследуемые рандомизированы методом конвертов на две группы. Больные основной группы (ОГ), 74 человека, получали Цитофлавин® с 1 по 25 сутки включительно по 2 таблетки 2 раза в день на фоне стандартной базисной терапии, больные группы сравнения (ГС), 66 человек, — только базисную терапию. Исследуемые группы сопоставимы по возрасту, полу и тяжести состояния на момент включения. Для уточнения характера поражения выполнялась компьютерная (или магнитно-резонансная) томография головного мозга.

Пациентам, принимавшим участие в исследовании, в течение 3 месяцев до начала терапии не назначались нейропротективные препараты. Критериями исключения являлись: тяжёлые соматические, психические, эндокринные, гематологические, онкологические, инфекционные заболевания; церебральный инсульт в остром или восстановительном периоде до 1 года; беременность, лактация; приём других антиоксидантных или ноотропных препаратов в течение последних 3 месяцев. Контрольную группу (ГК) составили 30 практически здоровых людей, сопоставимых по полу и возрасту.

Функцию эндотелия оценивали с помощью ультразвуковой манжеточной пробы по методике D. Celermajer (1992) с исследованием поток-зависимой вазодилатации плечевой артерии. Нормальной реакцией плечевой артерии считали её дилатацию более чем на 10% от исходного диаметра. Эндотелийзависимую вазодилатацию (ЭЗВД) менее 10% рассматривали как эндотелиальную дисфункцию.

Изучены показатели церебральной гемодинамики с применением алгоритма комплексного ультразвукового (УЗ) исследования сосудистой системы головного мозга на основе концепции её построения на пяти функционально-морфологических уровнях [20]: первый структурно-функциональный уровень — общие сонные артерии (ОСА), внутренние сонные артерии (ВСА), позвоночные артерии (ПА); второй уровень — средняя мозговая артерия (СМА); третий уровень — микроциркуляторное русло (МЦР); четвёртый уровень — вены Розенталя (ВР); пятый уровень — внутренние яремные вены (ВЯВ), позвоночные вены (ПВ). Исследование проводилось УЗ-сканером Viamo SSA-640A (Toshiba, Япония) линейными датчиками частотой 7,5 МГц и 2,5 МГц. Оценивали структурные характеристики сосуда, линейную скорость кровотока (ЛСК) — максимальную (V_{max}), минимальную (V_{min}), усреднённую по времени максимальную (TAV_{max}), индексы резистентности (IR) и пульсации (PI), объёмную скорость кровотока (ОСК) максимальную ($Vvol_{max}$) и среднюю ($Vvol_{med}$). Исследование МЦР УЗ методами невозможно, поэтому изучали МЦР опосредованно, оценивая реактивность вен Розенталя (ВР) в пробе с ортостатической нагрузкой на вертикализаторе до 60—80°.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью пакета программ StatSoft Statistica 8.0.550 Portable (2007/Eng). Результаты представлены в виде среднего арифметического (M) и стандартного отклонения [SD]. В зависимости от типа распределения использовались параметрические или непараметрические методы статистического анализа. Статистически значимыми считались различия при уровне вероятности более 95% ($p < 0,05$).

Результаты исследований

Провели анализ показателей эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) у больных ГЭ в динамике (табл. 1).

При оценке ЭЗВД у большинства пациентов с ГЭ выявлено её нарушение ($p > 0,05$). При исследовании на 25-й день отмечена положительная ди-

Таблица 1. Число больных ГЭ с нормальной функцией эндотелия при осмотре в динамике

Группа больных	1 сутки			25 сутки		
	I стадия n (%)	II стадия n (%)	III стадия n (%)	I стадия n (%)	II стадия n (%)	III стадия n (%)
ОГ	2 (7,4)	0 (0)	1 (5)	16 (59)*	4 (14,8)	3 (16,7)
ГС	1 (4,2)	0 (0)	0 (0)	4 (16,7)	2 (8,3)	2 (11,1)

Примечание. * – $p < 0,05$ – статистически значимые различия при сравнении в динамике.

Таблица 2. Динамика показателей ЛСК и ОСК по ОСА у больных ГЭ

Стадии ГЭ	V_{max} , см/с, Me(SD)		V_{min} , см/с, Me(SD)		V_{med} , см/с, Me(SD)		$V_{vol\ med}$, мл/мин, Me(SD)		$V_{vol\ max}$, мл/мин, Me(SD)		$V_{vol\ min}$, мл/мин, Me(SD)	
	ОГ	ГС	ОГ	ГС	ОГ	ГС	ОГ	ГС	ОГ	ГС	ОГ	ГС
До лечения												
ГЭ I	84,6 (16,3)*	84,3 (14,6)*	21,8 (7,3)	22 (7,1)	42,4 (9,9)	42 (9,0)	239,0 (78,3)*	239,1 (84,2)	482,7 (137,3)*	484,1 (127,1)*	104,3 (19)	103,9 (17,3)
ГЭ II	77,1 (18,2)*	79,3 (16,2)*	21,7 (7,4)	21,9 (6,9)	41,4 (8,7)	41,3 (8,1)	239,1 (74,2)*	230,4 (91,2)	488,4 (136,5)*	485,7 (135,6)*	104,1 (17,5)	104 (17,1)
ГЭ III	81,6 (17,4)*	80,5 (17)*	21,6 (7,3)	21,6 (7,5)	40,7 (9,1)	41 (9,0)	230,4 (85,4)*	234,3 (70)*	493,5 (143,8)*	490,1 (120,4)*	105 (19,2)	105,2 (16)
В динамике												
ГЭ I	97 (21,4)	86,4 (15,9)*	23,2 (10,4)	22,9 (8,4)	45,4 (7,9)	43,7 (8,6)	265,3 (77,1)	236,6 (74,7)*	549,6 (120,1)	499,7 (118,4)*	100,2 (17)	101,2 (18,6)
ГЭ II	80,7 (18,6)*	82,3 (15,7)*	22,6 (8,3)	22,2 (9,1)	41,1 (9,1)	41,2 (8,0)	248,9 (78,6)*	234,6 (70,1)*	534,7 (124,3)*	491,4 (129,1)*	102,6 (12,6)	102,9 (14)
ГЭ III	81,7 (19,4)*	80,9 (17,1)*	22,1 (9,8)	22,1 (9,3)	40,8 (8,9)	41 (8,5)	249,4 (85,4)*	239,7 (82,4)*	525,9 (119,8)*	494,7 (118,7)*	101,5 (18,9)	102,6 (17,5)
ГК	96,7 (12,9)		24,5 (6,2)		46,6 (3,1)		263,9 (88,9)		563,4 (121)		93,2 (12,1)	

Примечание. Здесь и в табл. 3–8: * – $p < 0,05$ – статистически значимые различия при сравнении с ГК.

намика в виде увеличения числа пациентов с нормальной функцией эндотелия при I стадии ГЭ в группе, получавшей Цитофлавин® ($p < 0,04$). В ГС подобной динамики не установлено (см. табл. 1).

При анализе показателей ЭЗВД на 1-е и 25-е сутки наблюдения выявлено снижение ЭЗВД (7,9–6,1 [1,5–1,3]) во всех стадиях ГЭ по сравнению с ГК (13,5 [1,0], $p < 0,01$). Однако в процессе терапии Цитофлавином® при I стадии ГЭ отмечалось статистически значимое увеличение показателя ЭЗВД (11,3 [1,4], $p < 0,01$). В ГС улучшения данного показателя не произошло. Изучили состояние церебральной гемодинамики на всех структурно-функциональных уровнях сосудистой системы головного мозга.

Ультразвуковая характеристика состояния первого структурно-функционального уровня сосудистой системы головного мозга при ГЭ в динамике. Анализ структурных показателей и показателей, характеризующих периферическое сосудистое сопротивление (ПСС) ОСА до лечения, показал увеличение при III стадии ГЭ значений ТИМ в ОГ и ГС (1,0 [0,28–0,32] мм) и IP в ОГ и ГС (1,63 [0,29–0,37]) по сравнению с ГК (0,7 [0,2] мм, $p < 0,05$ и 1,58 [0,4], $p < 0,03$ соответственно). По ВСА значение IR было выше у больных в III стадии ГЭ в ОГ и ГС (0,72–0,74 [0,04–0,06], $p < 0,03$); IP – выше во всех стадиях ГЭ (1,12–1,19 [0,17–0,21]) по сравнению с ГК (1,03 [0,11], $p < 0,04$). По ПА также отмечалось повышение IR в ОГ и ГС (0,68 [0,04–0,08]) и IP в ОГ и ГС (1,11–1,14 [0,14–0,17]) в III стадии ГЭ по сравне-

нию с ГК (0,65 [82,6], $p < 0,05$, и 1,25 [0,17], $p < 0,03$ соответственно). В динамике данные показатели не изменились ни в одной из групп.

Исследовали скоростные показатели по ОСА у больных ГЭ (табл. 2).

Установлено снижение V_{max} , $V_{vol\ med}$ и $V_{vol\ max}$ по ОСА в ОГ и в ГС по сравнению с ГК во всех стадиях ГЭ ($p < 0,05$). На 25-е сутки наблюдения в группе, получавшей Цитофлавин®, данные показатели достигли контрольных значений при I стадии ГЭ ($p > 0,05$) (см. табл. 2).

Изучили гемодинамические показатели по ВСА (табл. 3).

По ВСА установлено снижение V_{max} , V_{min} и $V_{vol\ max}$ при ГЭ I–III стадии во всех группах по сравнению с ГК ($p < 0,03$). В динамике в ОГ показатели $V_{vol\ max}$ достигли контрольных значений ($p > 0,05$) при I стадии ГЭ. В ГС показатели остались прежними (см. табл. 3).

Проведён анализ скоростных показателей по ПА у больных ГЭ (табл. 4).

По ПА показатели V_{max} , V_{min} и $V_{vol\ max}$ у больных ГЭ были ниже контрольных значений ($p < 0,02$) в обеих группах и на 25-е сутки терапии в ОГ стали сопоставимы с показателями ГК ($p > 0,05$) при I–II стадиях. В ГС показатели остались прежними (см. табл. 4).

Ультразвуковая характеристика состояния второго структурно-функционального уровня сосудистой системы головного мозга при ГЭ в динамике. При сравнении показателей, характеризую-

Таблица 3. Динамика скоростных показателей по ВСА у больных ГЭ

Стадии ГЭ	V_{max} , см/с, Me (SD)		V_{min} , см/с, Me (SD)		$Vvol_{med}$, мл/мин, Me (SD)		$Vvol_{max}$, мл/мин, Me (SD)		$Vvol_{min}$, мл/мин, Me (SD)	
	ОГ	ГС	ОГ	ГС	ОГ	ГС	ОГ	ГС	ОГ	ГС
До лечения										
ГЭ I	74,8 (5,7)*	74,0 (6,6)*	21,8 (4,3)*	21,8 (3,9)*	254,5 (86,3)	260,1 (85,3)	271,75 (104,1)*	282,1 (110,1)*	90,3 (19,6)	92,6 (19,3)
ГЭ II	72,0 (9,3)*	71,8 (7,7)*	25,0 (3,9)*	24,8 (4,3)*	270,1 (72,7)	271 (89,5)	271,9 (110,9)*	279,7 (115,6)*	100,7 (17,1)	100 (12,4)
ГЭ III	61,8 (5,7)*	62,4 (4,9)*	22,2 (3,8)*	21,4 (5,6)*	260,4 (75,8)	262,3 (74,9)	273 (100,5)*	270,1 (106,4)*	100,9 (17,7)	101,8 (16,3)
В динамике										
ГЭ I	77,4 (9,1)*	75,1 (5,2)*	24,7 (4,5)*	22,5 (4,1)*	277,3 (81,9)	261,3 (70,7)	305,8 (121,1)	283,5 (115,1)*	99,4 (14,9)	101,5 (17,2)
ГЭ II	73,2 (7,9)*	72,8 (6,8)*	25,3 (4,2)*	24,8 (4,0)*	268 (79,1)	270,7 (72,8)	281,9 (111,3)*	281,4 (119,4)*	101,7 (14,6)	102 (13,6)
ГЭ III	70,3 (7,1)*	67,4 (8,0)*	24,7 (5,0)*	22,0 (3,7)*	271,3 (85,1)	265,8 (77,4)	269,7 (88,6)*	271,8 (100,6)*	101,1 (16,7)	101,5 (15,5)
ГК	83,7 (7,2)		32,4 (5,9)		270 (82,6)		310,7 (111,5)		92,1 (13,7)	

Таблица 4. Динамика скоростных показателей ПА у больных ГЭ

Стадии ГЭ	V_{max} , см/с, Me (SD)		V_{min} , см/с, Me (SD)		$Vvol_{med}$, мл/мин, Me (SD)		$Vvol_{max}$, мл/мин, Me (SD)		$Vvol_{min}$, мл/мин, Me (SD)	
	ОГ	ГС	ОГ	ГС	ОГ	ГС	ОГ	ГС	ОГ	ГС
До лечения										
ГЭ I	37,3 (5,5)*	37,0 (4,9)*	15,3 (5,8)*	15,6 (4,9)*	54,5 (26,3)	50,1 (25,3)	85,3 (50,1)*	85,79 (51,1)*	20,3 (15,6)	22,6 (19,3)
ГЭ II	38,8 (5,1)*	39,0 (5,0)*	12,0 (6,8)*	12,0 (7,0)*	50,1 (22,7)	51 (29,5)	95,2 (51,9)*	95,6 (45,6)*	20,7 (17,1)	20,0 (12,4)
ГЭ III	40,1 (4,9)*	40,1 (3,9)*	14,3 (5,7)*	15,0 (6,8)*	50,4 (25,8)	52,3 (24,9)	101,6 (49,5)*	101,1 (48,4)*	20,9 (17,7)	21,8 (16,3)
В динамике										
ГЭ I	50,1 (3,9)	37,2 (4,8)*	18,6 (6,2)	15,6 (5,0)*	47,3 (21,9)	51,3 (20,7)	110,3 (61,1)	85,1 (55,1)*	29,4 (14,9)	21,5 (17,2)
ГЭ II	50,0 (4,6)	38,3 (4,7)*	17,8 (6,7)	12,4 (8,0)*	48 (29,1)	50,7 (22,8)	108,9 (51,3)	96,2 (59,4)*	21,7 (14,6)	22,0 (13,6)
ГЭ III	40,4 (5,3)*	40,3 (4,6)*	15,5 (6,4)*	14,8 (7,2)*	51,3 (25,1)	45,8 (27,4)	101,7 (48,6)*	100,3 (60,6)*	21,1 (16,7)	21,5 (15,5)
ГК	56,4 (5,8)		19,7 (6,4)		49,3 (22,6)		120,4 (111,5)		22,1 (13,7)	

Таблица 5. Динамика скоростных показателей ПА у больных ГЭ

Стадии ГЭ	V_{max} , см/с, Me (SD)		V_{min} , см/с, Me (SD)		V_{med} , мл/мин, Me (SD)	
	ОГ	ГС	ОГ	ГС	ОГ	ГС
До лечения						
ГЭ I	110,2 (16,3)*	1104,3 (14,6)*	50,7 (11,3)*	50,1 (11,1)*	77,3 (10,9)*	77,6 (10,0)*
ГЭ II	107,9 (18,2)*	107,1 (16,2)*	50,8 (11,4)*	50,3 (10,9)*	76,5 (9,7)*	76,0 (10,1)*
ГЭ III	104,5 (17,4)*	103,9 (17,1)*	46,81 (12,3)*	46,2 (10,5)*	72,3 (9,1)*	71,9 (9,0)*
В динамике						
ГЭ I	131,7 (20,2)	113,1 (15,9)*	61,7 (10,4)	52,5 (11,4)*	80,0 (9,9)	79,1 (9,6)*
ГЭ II	111,3 (18,6)*	113,4 (15,7)*	51,2 (11,3)*	51,7 (11,1)*	78,3 (10,1)*	77,3 (10,0)*
ГЭ III	109,4 (19,4)*	106,7 (17,3)*	54,1 (11,8)*	49,9 (10,3)*	73,5 (9,9)*	72,7 (9,5)*
ГК	133,7 (22,9)		62,5 (10,2)		92,5 (6,1)	

ших ПСС в СМА при ГЭ, выявлено повышение IR в I стадии в ОГ и ГС (0,61 [0,3—0,4]) по сравнению с ГК (0,57 [0,26], $p < 0,05$). Показатели PI (0,8—0,85 [0,11—0,15]) во всех стадиях ГЭ соответствовали контрольным значениям (0,84

[0,11], $p > 0,05$). На 25-е сутки исследования достоверных изменений данных показателей не выявлено ни в одной из групп.

Проведена оценка ЛСК по СМА у больных ГЭ в динамике (табл. 5).

Таблица 6. Динамика показателей кровотока по ВР в ответ на тест с ортостатической нагрузкой в ОГ.

Показатели	V_{max} , см/с						V_{min} , см/с					
	до лечения			в динамике			до лечения			в динамике		
	I ст	II ст	III ст	I ст	II ст	III ст	I ст	II ст	III ст	I ст	II ст	III ст
ОГ												
Фон	13,5 (4,1)*	13,4 (4,7)*	13,3 (4,0)*	16,1 (3,3)	16,0 (2,7)	16,0 (3,6)	9,3 (2,9)*	9,1 (2,3)*	9,1 (3,1)*	12,3 (2,7)	12,2 (2,6)	12,4 (2,9)
Ортостаз	12,9 (3,4)	12,9 (3,1)	12,9 (3,5)	13,1 (3,0)#	13,5 (3,2)#	13,3 (3,1)#	9,1 (2,8)	9,0 (2,9)	9,1 (2,6)	7,6 (2,5)#	7,3 (2,6)#	7,2 (2,5)#
ГС												
Фон	13,2 (4,1)*	13,0 (4,3)*	13,1 (4,9)*	13,3 (3,5)*	13,6 (3,3)*	13,3 (3,0)*	9,2 (2,5)*	9,1 (2,8)*	9,0 (2,4)*	10,9 (3,0)*	10,2 (2,5)*	10,0 (2,5)*
Ортостаз	12,5 (3,5)	12,6 (3,2)	12,5 (3,4)	12,0 (3,0)	12,5 (2,9)	12,4 (3,1)	9,2 (2,7)	9,0 (3,0)	9,1 (2,9)	10,0 (3,0)	10,7 (2,9)	10,3 (2,9)
ГК фон				16,0 (4,1)						12,8 (4,1)		

Примечание. # – $p < 0,05$ – статистически значимые различия по сравнению с фоновыми показателями.

Таблица 7. Показатели ЛСК и ОСК по ВЯВ у больных ГЭ в динамике

Стадии ГЭ	V_{max} , см/с, Me (SD)		V_{med} , см/с, Me (SD)		$V_{vol_{max}}$, мл/мин, Me (SD)	
	ОГ	ГС	ОГ	ГС	ОГ	ГС
	До лечения					
ГЭ I	24,6 (16,3)*	24,6 (15,2)*	16,9 (11,9)*	17,2 (10,4)*	424,6 (164,9)*	423,2 (119,9)*
ГЭ II	29,6 (14,3)*	29,4 (16,7)*	19,5 (10,3)*	19,4 (10,8)*	423,9 (107,3)*	421,9 (158,4)*
ГЭ III	33,9 (15,4)*	34,1 (16,3)*	19,8 (10,1)*	19,5 (11)*	416,7 (131,8)*	421,1 (128,2)*
В динамике						
ГЭ I	41,7 (18,1)	31,6 (15,0)*	21,8 (9,3)	17,5 (9,9)*	547,33 (137,7)	438,3 (118,9)*
ГЭ II	44,3 (19,6)	30,6 (12,7)*	20,2 (9,1)	19,2 (11,1)*	552,7 (143,9)	433,7 (128,9)*
ГЭ III	44,6 (20,4)	39,47 (14,4)*	22,3,6 (9,7)	19,0 (9,5)*	521,1 (136,6)	424,5 (140,7)*
ГК	49,4 (20,7)		23,8 (6,1)		523,9 (112,6)	

Установлена депрессия кровотока по СМА в виде снижения V_{max} , V_{min} , V_{med} по сравнению с ГК ($p < 0,02$). В процессе терапии Цитофлавином® данные показатели при I стадии ГЭ стали сопоставимы с контрольными ($p > 0,05$). Подобной динамики в группе сравнения не наблюдалось (см. табл. 5).

Ультразвуковая характеристика состояния третьего и четвертого структурно-функциональных уровней сосудистой системы головного мозга при ГЭ в динамике. Изучены линейные скоростные показатели и показатели реактивности ВР у больных ГЭ (табл. 6).

До начала лечения отмечалось снижение фоновых показателей ЛСК по ВР у всех больных ГЭ по сравнению с ГК ($p < 0,001$) и реактивности ВР. В процессе терапии показатели ЛСК в ОГ стали сопоставимы с показателями ГК ($p > 0,05$), также установлено снижение ($p < 0,002$) ЛСК в ортостазе по сравнению с фоновыми значениями при всех стадиях ГЭ (табл. 6). В ГС подобной динамики не выявлено.

Ультразвуковая характеристика состояния пятого структурно-функционального уровня сосудистой системы головного мозга при ГЭ в динамике. Выявлено изменение показателей, характеризующих ПСС по сосудам пятого структурно-функционального уровня при ГЭ III стадии, в виде повышения IR по ВЯВ (0,77–0,79 [0,2–0,25]) и по ПВ

(0,74–0,75 [0,23–0,31]) по сравнению с ГК (0,74 [0,2], $p < 0,04$, и 0,7 [0,16], $p < 0,05$ соответственно). На 25-е сутки наблюдения данные показатели оставались прежними в обеих группах.

Исследована динамика показателей ЛСК и ОСК по ВЯВ у больных ГЭ (табл. 7).

Установлено снижение показателей V_{max} , V_{med} и $V_{vol_{max}}$ по ВЯВ во всех стадиях по сравнению с ГК ($p < 0,02$). На 25-е сутки в ОГ отмечено восстановление данных показателей при I–III стадиях ГЭ до уровня контрольных значений ($p > 0,05$). В ГС подобной динамики не выявлено (см. табл. 7).

Изучили динамику скоростных показателей по ПВ у больных ГЭ (табл. 8).

По ПВ при всех стадиях ГЭ зарегистрировано повышение V_{max} , V_{min} , $V_{vol_{med}}$, $V_{vol_{max}}$, $V_{vol_{min}}$ по сравнению с ГК ($p < 0,04$). В процессе терапии Цитофлавином® отмечено снижение показателей ЛСК в I–III стадиях ГЭ до показателей ГК ($p > 0,05$). В ГС значения остались прежними (см. табл. 8).

Проведён корреляционный анализ между показателями ЭЗВД и церебральной гемодинамики на каждом структурно-функциональном уровне, на каждой стадии ГЭ (табл. 9).

При изучении взаимосвязей между показателями гемодинамики сосудов и сосудодвигательной функцией эндотелия корреляционный анализ выявил умеренные прямые взаимосвязи

Таблица 8. Показатели ЛСК по ПВ у больных ГЭ в динамике

Стадии ГЭ	V _{max} , см/с, Ме(SD)		V _{min} , см/с, Ме(SD)		V _{med} , см/с, Ме(SD)		Vvol _{med} , мл/мин, Ме(SD)		Vvol _{max} , мл/мин, Ме(SD)		Vvol _{min} , мл/мин, Ме(SD)	
	ОГ	ГС	ОГ	ГС	ОГ	ГС	ОГ	ГС	ОГ	ГС	ОГ	ГС
До лечения												
ГЭ I	20,4 (17,5)*	20,1 (16,9)*	13,6 (4,7)*	13,6 (4,0)*	31,6 (11,6)*	33,0 (11,1)*	13,1 (6,1)*	13,4 (5,8)*	24,6 (18,6)*	24,0 (18,0)*	7,7 (1,3)*	7,4 (1,7)*
ГЭ II	20,5 (15,8)*	20,5 (15,4)*	15,6 (6,3)*	15,8 (6,7)*	32,8 (11,5)*	34,0 (10,7)*	11,4 (4,8)*	11,7 (5,1)*	26,8 (28,9)*	26,6 (29,0)*	7,3 (1,4)*	7,9 (1,3)*
ГЭ III	20,4 (16,7)*	20,8 (17,1)*	16,2 (2,5)*	16,4 (2,3)*	33,5 (9,1)*	34,1 (8,1)*	14,5 (9,0)*	14,0 (9,3)*	22,8 (4,4)*	22,5 (4,9)*	7,8 (1,1)*	7,8 (1,5)*
В динамике												
ГЭ I	15,2 (17,7)	19,4 (16,0)*	7,5 (3,5)	13,2 (3,0)*	20,8 (8,4)	32,3 (8,4)*	11,4 (6,4)*	11,9 (7,1)*	22,5 (18,7)*	23,2 (18,3)*	7,6 (1,2)*	7,3 (1,9)*
ГЭ II	15,1 (15,4)	20,1 (15,0)*	7,3 (2,8)	15,7 (2,1)*	24,9 (12,3)	32,6 (14,1)*	10,3 (3,8)*	11,7 (3,0)*	24,7 (28,3)*	25,1 (28,5)*	7,5 (1,3)*	7,6 (1,5)*
ГЭ III	15,3 (15,7)	20,4 (16,5)*	8,1 (1,3)	16,6 (1,9)*	26,7 (8,5)	32,2 (9,7)*	13,8 (9,2)*	13,9 (9,7)*	22,0 (13,8)*	22,1 (13,1)*	7,6 (1,2)*	7,7 (1,3)*
ГК	16,5 (0,2)		9,73 (0,5)		24,6 (10,6)		7,2 (0,3)		19,5 (0,2)		4,1 (0,02)	

Таблица 9. Взаимосвязь показателей ЭЗВД и гемодинамики сосудов при ГЭ

Сравниваемые параметры	ГЭ I				ГЭ II				ГЭ III			
	1-е сутки		25-е сутки		1-е сутки		25-е сутки		1-е сутки		25-е сутки	
	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p
ОСА V _{max} /ЭЗВД	0,34	0,003	0,47	0,01	0,45	0,001	0,27	0,001	0,34	0,001	0,18	0,008
ОСА V _{min} /ЭЗВД	0,49	0,006	0,35	0,01	0,49	0,006	0,35	0,01	0,49	0,006	0,35	0,01
ВСА V _{max} /ЭЗВД	0,41	0,04	0,45	0,01	0,46	0,02	0,35	0,01	0,40	0,04	0,40	0,05
ВСА V _{min} /ЭЗВД	0,41	0,05	0,32	0,01	0,39	0,04	0,36	0,02	0,34	0,02	0,45	0,05
ПА V _{max} /ЭЗВД	0,45	0,01	0,19	0,002	0,11	0,05	0,17	0,008	0,40	0,05	0,43	0,05
СМА V _{max} /ЭЗВД	0,34	0,02	0,48	0,05	0,42	0,04	0,46	0,04	0,38	0,02	0,40	0,05
ВР V _{min} фон/ЭЗВД	0,40	0,001	0,35	0,01	0,40	0,001	0,17	0,001	0,38	0,02	0,22	0,04
ВР V _{max} орг/ЭЗВД	0,31	0,05	0,40	0,001	0,30	0,02	0,35	0,01	0,35	0,02	0,35	0,01
ВР V _{min} орг/ЭЗВД	0,40	0,001	0,14	0,001	0,45	0,01	0,18	0,008	0,42	0,002	0,16	0,005
ВЯВ V _{max} /ЭЗВД	0,50	0,04	0,46	0,02	0,51	0,03	0,40	0,04	0,47	0,05	0,46	0,02
ВЯВ V _{med} /ЭЗВД	0,47	0,02	0,39	0,04	0,43	0,04	0,34	0,02	0,48	0,02	0,39	0,04
ВЯВ Vvol _{max} /ЭЗВД	0,49	0,03	0,35	0,01	0,43	0,01	0,40	0,05	0,40	0,001	0,35	0,01

ЭЗВД со скоростными гемодинамическими показателями по сосудам всех пяти уровней, при всех стадиях ГЭ до и после лечения (табл. 9). Статистически значимых корреляций между ЭЗВД и структурными показателями выявлено не было.

Обсуждение результатов

Проведённое исследование показало, что курсовая терапия препаратом Цитофлавин® по 2 таблетки 2 раза в день, в течение 25 дней приводит к улучшению ЭЗВД при I стадии ГЭ, восстановлению гемодинамических показателей по сосудам первого структурно-функционального уровня при I—II стадиях ГЭ, по сосудам второго структурно-функционального уровня — при I стадии заболевания. При исследовании состояния третьего структурно-функционального уровня выявлено снижение реактивности ВР до начала лечения, свидетельствующее о недостаточности функционального резерва мозга, страдающего в первую очередь [3]. В процессе терапии Цитофлавином® отмечена адекватная реактивность ВР в пробе с ортостазом во всех стадиях ГЭ, что свидетельствует о восстановлении функционального резерва мозга, состояние которого во многом определяет

прогноз, выбор метода лечения и, самое главное, характеризует эффективность последнего [12]. Также в процессе лечения препаратом Цитофлавин® произошло восстановление кровотока на пятом структурно-функциональном уровне при всех стадиях ГЭ.

Проведение корреляционного анализа показало наличие прямой взаимосвязи между показателями ЭЗВД и ультразвуковыми характеристиками церебрального кровотока на всех структурно-функциональных уровнях сосудистой системы головного мозга. При этом улучшение состояния артериального эндотелия при I стадии ГЭ у больных ОГ сопровождалось улучшением церебральной артериальной гемодинамики при I—II стадиях ГЭ. Наличие прямой взаимосвязи между состоянием артериального эндотелия и показателями венозной гемодинамики, вероятно можно объяснить артерио-венозными взаимоотношениями и концепцией энцефалопатии пульсовой волны [5, 10]. Можно предположить, что существует аналогичная зависимость между состоянием венозного эндотелия и венозной гемодинамикой. Поскольку гемодинамика вен у больных ОГ улучшилась при всех

стадиях ГЭ, то, вероятно, и функция венозного эндотелия у больных данной группы улучшилась при всех стадиях ГЭ.

В свете современных представлений, на определённом этапе развития болезни дальнейшее её прогрессирование определяется уже не начальными причинами, приведшими к заболеванию, а нарушением функции эндотелия, на нормализацию которой должны быть направлены наши усилия [3, 9]. В связи с этим положительное воздействие терапии препаратом Цитофлавин® на артериальный эндотелий при ранних стадиях ГЭ и предполагаемое положительное воздействие на функцию венозного эндотелия при всех стадиях ГЭ является крайне важным.

Таким образом, оценка функции эндотелия с определением показателей церебральной гемодинамики имеет диагностическое и прогностическое значение, а также является необходимым условием для выбора оптимального лечебного комплекса при ГЭ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сворцова В.И. и др. Становление системы оказания медицинской помощи больным с церебральным инсультом в Российской Федерации. Мат. Всерос. научн.-практ. конф. «Совершенствование оказания медицинской помощи больным с сосудистыми заболеваниями», Реал Тайм. М.: 2011; 13—33.
2. Суслина З.А., Ключева Е.Г., Пирадов М.А. и др. Эффективность Цитофлавина при хронической ишемии головного мозга. Клин мед 2010; 3—10.
3. Суслина З.А., Фоякин А.В., Гераскина Л.А., Машин В.В., Трунова Е.С., Машин В.В., Глебов М.В. Практическая кардионеврология. М.: ИМА-ПРЕСС, 2010; 304.
4. Машин В.В., Белова Л.А., Сапрыгина Л.В., Кравченко М.А., Варакин Ю.Я., Гнедовская Е.В., Суслина З.А. Факторы риска развития цереброваскулярных заболеваний по данным скрининга популяции среднего возраста г. Ульяновска. Анн клин экспер неврол 2014; 8: 1: 4—9.
5. Henry-Feugeas M.C., Koskas P. Cerebral vascular aging: extending the concept of pulse wave encephalopathy through capillaries to the cerebral veins. Chin Med J 2012; 125: 7: 1303—1309.
6. Белова Л.А., Машин В.В., Никитин Ю.М., Белова Н.В., Ниязова Р.М., Рыкер С.А. Дисфункция эндотелия и состояние структурно-функциональных уровней сосудистой системы головного мозга при гипертонической энцефалопатии. Неврол вест 2012; 1: 44: 3—9.
7. Adamson R.H., Sarai R.K., Altangerel A., Clark J.F., Weinbaum S., Curry F.E. Microvascular permeability to water is independent of shear stress, but dependent on flow direction. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2013; 11: H1077—H1084.
8. Landmesser U., Hornig B., Drexler H. Pharmacological approaches to improve endothelial repair mechanisms. Circulation 2004; 109: 21: suppl. 1: 1129—1133.
9. Celermajer D. S. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk atherosclerosis. Lancet. 1992; 340: 1111—1115.
10. Белова Л.А. Роль артериовенозных взаимоотношений в формировании клиничко-патогенетических вариантов гипертонической энцефалопатии. Журн неврол психиатрии им. С.С.Корсакова. 2012; 6: 8—12.
11. Машин В. В., Кадыков А.С. Гипертоническая энцефалопатия. Клиника и патогенез. Ульяновск, 2002; 138.
12. Шумилина М.В. Комплексная ультразвуковая диагностика патологии периферических сосудов. Учебно-методическое руководство. М.: 2012; 384.
13. Liu M., Kluger M.S., D'Alessio A., Garcia-Cardena G., Pober J.S. Regulation of arterial-venous differences in tumor necrosis factor responsiveness of endothelial cells by anatomic context. Am J Pathol 2008; 11: 1088—1099.
14. Haselton F.R., Dworska E., Evans S.S., Hoffman L.H., Alexander J.S. Modulation of retinal endothelial barrier in an *in vitro* model of the retinal microvasculature. Exp Eye Res.1996; 11: 211—222.
15. Morita K., Sasaki H., Furuse M., Tsukita S. Endothelial claudin: claudin-5/TMVCF constitutes tight junction strands in endothelial cells. J Cell Biol 1999; 147: 185—194.
16. Wang X., Feuerstein G.Z. Induced expression of adhesion molecules following focal brain ischemia. J Neurotrauma 1995; 11: 825—832.
17. Minagar A., Alexander J.S., Schwendimann R.N., Kelley R.E., Gonzalez-Toledo E., Jimenez JJ, Mauro L, Jy W., Smith S.J. Combination therapy with interferon beta-1a and doxycycline in multiple sclerosis: an open-label trial. Arch Neurol 2008; 11: 199—204.
18. Белова Л.А., Машин В.В., Колотик-Каменева О.Ю. и др. Эффективность Цитофлавина у больных гипертонической энцефалопатией с конституциональной венозной недостаточностью». Журн неврол психиатр им. С.С. Корсакова 2012; 8: 21—26.
19. Коваленко А.Л., Романцов М.Г., Петров А.Ю. Фармакологическая активность янтарной кислоты и перспектива её применения в клинике. Сборник статей / Под ред. М.Г. Романцова. СПб.: 6—20.
20. Белова Л. А., Никитин Ю.М., Машин В.В., Белов В.Г. Применение алгоритма комплексного ультразвукового исследования сосудистой системы головного мозга при гипертонической энцефалопатии. SonAce-International 2011; 1: 16—18.

Выводы

1. Состояние церебральной гемодинамики взаимосвязано с функциональным состоянием эндотелия сосудов.

2. Терапия препаратом Цитофлавин® улучшает функцию артериального эндотелия у пациентов в I стадии ГЭ.

3. Терапия препаратом Цитофлавин® оказывает положительное влияние на церебральную гемодинамику в артериальном русле при I—II стадиях ГЭ, в венозном русле — при всех стадиях заболевания.

4. Терапия препаратом Цитофлавин® способствует нормализации реактивности интракраниальных вен и, следовательно, функционально-резерва головного мозга.

5. Препарат Цитофлавин® показан в комплексной терапии больных с ГЭ, особенно на ранней стадии заболевания.