

© МИРСАЕВА Г.Х., ХАКИМОВА Р.А., 2017

УДК 616.831-005.1-036.11-036.86-02:616-018.741-078.33

Мирсаева Г.Х., Хакимова Р.А.

## ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

ФГБОУ «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, 450005, Уфа, Россия

*Высокий риск возникновения церебральных осложнений у больных с артериальной гипертензией [АГ] исследователи связывают с формированием дисфункции эндотелия, препятствующей адекватной регуляции мозгового кровотока. Снижение атромбогенных свойств сосудистой стенки может привести к усиленной адгезии тромбоцитов на эндотелии стенки сосудов, активации системы гемостаза и тромбозу. Цель исследования — определить уровень маркеров дисфункции эндотелия — фактора Виллебранда и тканевого активатора плазминогена у больных с АГ в динамике после перенесенного геморрагического инсульта.*

*Обследованы 82 пациента [основная группа] с АГ в различные периоды после перенесенного геморрагического инсульта [ГИ]. Для оценки состояния эндотелия определяли активность фактора Виллебранда с помощью набора реактивов фирмы Dade Behring [Германия] с использованием методики ристоцетин-кофакторной активности, а также уровень антигена и показатель активности тканевого активатора плазминогена — иммуноферментным методом ELISA Actibind t-PA с использованием набора реактивов фирмы Technoclone [Австрия]. Статистическую обработку данных проводили при помощи интегрированного пакета Statistica 8 for Windows фирмы StatSoft.*

*У пациентов с АГ вне зависимости от периода ГИ выявляется эндотелиальная дисфункция, представленная снижением уровня ТАП и повышением его активности. Повышение активности фактора Виллебранда было установлено только у пациентов в раннем восстановительном периоде ГИ, что указывает на стойкий характер эндотелиальной дисфункции у данной категории больных. Установленные нарушения, связанные с патологией сосудистой стенки, можно обозначить как протромботические, что является прогностически неблагоприятным фактором и подтверждает необходимость медикаментозной коррекции выявленных нарушений.*

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия; геморрагический инсульт; эндотелиальная дисфункция.

**Для цитирования:** Мирсаева Г.Х., Хакимова Р.А. Эндотелиальная дисфункция у больных с артериальной гипертензией после перенесенного геморрагического инсульта. Клиническая лабораторная диагностика. 2017; 62 (12): 725-729. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-12-725-729>

Mirsaeva G.Kh., Khakimova R.A.

### THE ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AFTER OLD HEMORRHAGIC STROKE

The Federal state budget educational institution of higher education "The Bashkir state medical university" of Minzdrav of Russia, 450005 Ufa, Russia

*The higher risk of development of cerebral complications in patients with arterial hypertension is related to formation of dysfunction of endothelium preventing appropriate regulation of cerebral bloodstream. The decreasing of athrombogenic characteristics of vessel wall can results in increased adhesion of thrombocytes on endothelium of wall of vessels, activation of hemostasis system and thrombosis. The purpose of the study is to establish the level of markers of dysfunction of endothelium-von Willebrand factor and tissue activator plasminogen in patients with arterial hypertension in dynamics after old hemorrhagic stroke.*

*The sampling of examined patients consisted of 82 persons (main group) with arterial hypertension in various periods after old hemorrhagic stroke. To evaluate condition of endothelium activity of von Willebrand factor was detected using the technique of ristocetin-cofactor activity applying the reagents' set by Dade Behring (Germany). Also, the level of antigen and indicator of activity of tissue activator plasminogen was detected using immune enzyme technique ELISA Actibind t-PA applying reagents' set Technoclone (Austria). The statistical data processing was implemented by integrated software Statistica 8 for Windows (StatSoft).*

*In patients with arterial hypertension independently of period of hemorrhagic stroke an endothelial dysfunction is detected presented by decreasing of level of tissue plasminogen activator and increasing of its activity. The increasing of activity of von Willebrand factor was established only in patients at early rehabilitation period of hemorrhagic stroke that indicates the stable character of endothelial dysfunction in the given category of patients. The established disorders related to pathology of vessel wall can be characterized as prothrombotic that is a prognostically unfavorable factor and substantiates necessity of medicinal correction of detected disorders.*

**Key words:** arterial hypertension; hemorrhagic stroke; endothelial dysfunction

**For citation:** Mirsaeva G.Kh., Khakimova R.A. The endothelial dysfunction in patients with arterial hypertension after old hemorrhagic stroke. Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics) 2017; 62 (12): 725-729. (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-12-725-729>

**For correspondence:** Mirsaeva G.Kh., doctor of medical sciences, the head of the chair of faculty therapy of the Federal state budget educational institution of higher education "The Bashkir state medical university". e-mail: [mirsaeva@inbox.ru](mailto:mirsaeva@inbox.ru)

**Conflict of interests.** The authors declare absence of conflict of interests.

**Acknowledgment.** The study had no sponsor support.

Received 28.06.2017  
Accepted 30.06.2017

**Введение.** В структуре заболеваемости и смертности населения экономически развитых стран лидирующее место занимает сердечно-сосудистая патология [более 55% смертей от всех причин] [3, 4]. По данным ВОЗ, артериальная гипертензия [АГ] — одно из основных заболеваний данной патологии, самое распространенное, с которым встречается врач любой специальности [5]. АГ — один из самых главных факторов риска развития инсульта [6—8]. АГ наблюдается у 93% больных с кровоизлияниями в мозг и у 80% пациентов с ишемическими инсультами [7].

По статистическим данным, ежегодно в мире переносят инсульт около 6 млн человек, в нашей стране регистрируется около 450 тыс. случаев этого заболевания [9]. В большинстве стран инсульт занимает 2—3-е место в структуре общей смертности населения [9, 10], в нашей стране — 2-е, уступая лишь кардиоваскулярной патологии [8]. Среди различных видов инсульта кровоизлияния в мозг — наиболее тяжёлые и инвалидирующие [11]. Согласно данным эпидемиологических исследований, частота геморрагических инсультов составляет 15—20% всех случаев нарушений мозгового кровообращения [11—13]. Летальность при геморрагическом инсульте [ГИ] достигает 20—100% [13, 14]. Основной причиной ГИ во всех возрастных группах пациентов является АГ [12, 15].

В формировании и прогрессировании АГ и её осложнений состояние сосудистого тонуса, процессы тромбообразования и фибринолиза играют огромную роль, которая определяется функцией эндотелия сосудов [16]. Структурные и функциональные изменения, возникающие в сердце и в сосудах при АГ, служат причиной дальнейшего прогрессирования заболевания и неблагоприятным прогностическим фактором [17]. В физиологических условиях сосудистая стенка обладает тромборезистентностью, оценить которую можно непосредственным определением концентрации продуцируемых эндотелием регуляторов свертывания крови и фибринолиза. Наиболее распространенные маркёры нарушения тромборезистентности эндотелия — фактор Виллебранда (ФВ), тромбомодулин, тканевой активатор плазминогена (ТАП), ингибиторы тканевого активатора плазминогена [18].

В литературе имеется небольшое количество работ, посвященных изучению функции эндотелия у больных с ГИ [15, 19—21]. В основном исследования касаются острого периода заболевания. Мы сочли целесообразным проанализировать характер изменений маркёров дисфункции эндотелия у больных с АГ в динамике после перенесённой геморрагической катастрофы.

Цель исследования — определить уровень маркёров дисфункции эндотелия — фактора Виллебранда и тканевого активатора плазминогена у больных с АГ в различные периоды после перенесённого ГИ.

**Материал и методы.** В исследование были включены пациенты ( $n = 82$ , основная группа) с АГ в различные периоды ГИ, большинству из которых было от 45 до 68 лет, из них 38 женщин (46,34%) и 44 мужчины (53,66%). Все пациенты имели верифицированный диагноз: «гипертоническая болезнь III стадии» с давностью заболевания более 5 лет, осложнённая ГИ; в зависимости от давности возникновения ГИ были разделены на 3 подгруппы: 1-ю подгруппу составили 28 пациентов, у которых с момента инсульта прошло от 1 до 6 мес (ранний восстановительный период); во 2-ю

подгруппу — 29 пациентов с давностью инсульта от 6 мес до 1 года (поздний восстановительный период); в 3-ю подгруппу — 25 пациентов в резидуальном периоде, у которых инсульт произошел более 1 года назад. На момент госпитализации среднее артериальное давление составило: САД  $177,6 \pm 46,1$  мм рт. ст., ДАД  $101,9 \pm 20,2$  мм рт. ст. На основании анамнестических сведений, а также с учетом уровня АД, больные были распределены по степени АГ в соответствии с критериями ВОЗ/МОАГ (2015). Среди обследованных преобладали больные с АГ II и III степени. Продолжительность АГ наблюдалась от 5 лет до 10 лет — у 30(36,6%), от 10 до 15 лет — у 29(35,4%), и более 15 лет — у 23(28%) человек. С длительностью заболевания менее 5 лет пациентов не было. Отягощенный семейный анамнез по АГ имели 55 больных (67%). До госпитализации в стационар из 82 обследованных постоянную антигипертензивную терапию получали 54 пациента (65,8%), из них на монотерапии находились 33(61,2%) человека, 21 (38,8%) — на комбинации препаратов различных групп; 22 (26,8%) больных осуществляли прерывистое курсовое лечение гипотензивными препаратами, 6 человек (7,3%) не принимали лекарственных препараты, снижающие АД. Дезагрегантную терапию до поступления в стационар получали 59 пациентов (71,9%). Лечение пациентов проводилось согласно клиническим рекомендациям по диагностике и лечению АГ (2015). Контрольную группу составили 30 практически здоровых, сопоставимых по возрасту и полу с основной группой.

Для оценки состояния эндотелия определяли активность фактора Виллебранда набором реактивов фирмы Dade Behring (Германия) с использованием методики ристоцетин-кофакторной активности, а также уровень антигена и показатель активности ТАП — иммуноферментным методом ELISA Actibind t-PA с использованием набора реактивов фирмы Technoclone (Австрия).

Статистическую обработку данных проводили с использованием интегрированного пакета Statistica 8 for Windows фирмы StatSoft. В группах выборки оценивали следующие параметры: значения медианы, нижний и верхний квартили. Сравнительные оценки показателей независимых выборок — контрольной группы и групп пациентов различных периодов, проводили с помощью рангового дисперсионного анализа Краскелл—Уоллиса, с расчетом критерия Н и уровня его статистической значимости ( $p$ ).

**Результаты.** Определение активности ФВ у больных с АГ в раннем восстановительном периоде ГИ установило достоверное повышение его в плазме крови до 109,5% (89—128) ( $p = 0,003476$ ) при контроле 82% (80—95). Данный показатель превышал контрольные значения в среднем на 25%, что указывает на наличие повреждения сосудистого эндотелия у больных с АГ в раннем восстановительном периоде после сосудистой катастрофы геморрагического генеза. У обследованных больных 2-й и 3-й подгруппы (поздний восстановительный и резидуальный периоды ГИ), оценка данного показателя не обнаружила существенных различий от контрольной группы.

Одним из маркеров функционального состояния эндотелия сосудистой стенки является уровень ТАП в плазме крови. В крови обычно поддерживается постоянный уровень этого фактора. Анализ полученных данных в отношении антигена и активности ТАП

выявил достоверное снижение количества антигена с повышением его активности у всех обследованных пациентов. Так, для 1-й подгруппы величина антигена ТАП составила 1,4 (0,67—2,22), для 2-й — 0,88 (0,59—1,02), для 3-й подгруппы — 0,38 (0,28—0,76),  $N = 2—8$  нг/мл (рис. 1). Значение активности ТАП при  $N = 0$  ед./мл показало результаты 0,32 (0,3—0,34) для больных с АГ в раннем восстановительном периоде, 0,31 (0,3—0,33) и 0,3 (0,3—0,32) для пациентов в позднем восстановительном и резидуальном периоде соответственно (рис. 2).

В ходе сравнения между 3 подгруппами обнаружены статистически значимые различия со стороны показателей уровня антигена ТАП. Значения антигена ТАП у пациентов 1-й группы достоверно отличались от значений больных из 3-й подгруппы ( $p = 0,000712$ ), показатели активности не различались между собой. При проведении корреляционного анализа установлена отрицательная связь между ФВ и ТАП ( $r = -0,3033$ ,  $p < 0,05$ ), обусловленная нарушением функциональных свойств эндотелия.

Можно сделать заключение, что у всех больных с АГ в различные периоды ГИ наблюдаются признаки дисфункции эндотелия, характеризующиеся низким уровнем содержания ТАП с повышением его активности, а также гиперпродукцией ФВ у пациентов в раннем восстановительном периоде ГИ.

Выявленные нами изменения, связанные с патологией сосудистой стенки, можно обозначить как протромботические. Нормальный, здоровый эндотелий регулирует тонус и структуру сосудов, а также имеет антикоагулянтное, антиагрегантное и фибринолитическое свойства. Контроль сосудистого тонуса осуществляется путём высвобождения ряда вазодилататоров и вазоконстрикторов [22]. При патологических состояниях (стресс, курение, ИБС, АГ) возможен сдвиг баланса веществ, продуцируемых эндотелием, в сторону прокоагуляционного звена [23]. Повышение активности ФВ наряду со снижением количества антигена ТАП у пациентов с АГ в раннем восстановительном периоде ГИ указывают на дисбаланс между секрецией эндотелием про- и антикоагулянтных веществ, свидетельствующий о нарастании тромбогенного потенциала сосудистой стенки и повышении его прокоагулянтной активности. ФВ — мощный активатор адгезии тромбоцитов к субэндотелию, которая ведёт к активации свертывания крови и тромбоцитарного гемостаза [24]. Стойкий характер изменений у больных в раннем восстановительном периоде ГИ, возможно, обусловлен как дисфункцией эндотелия, предшествовавшей мозговому инсульту, так и нарушением функций эндотелия в остром периоде ГИ.

Сочетание на эндотелии антикоагулянтов и вазодилататоров в физиологических условиях — основа для адекватного кровотока, особенно в сосудах микроциркуляции [25]. Снижение ТАП часто ведёт к недостаточности фибринолиза и служит фактором риска развития тромбозов [26]. Поэтому обнаруженный факт существенного снижения уровня ТАП у всех обследованных пациентов с АГ после перенесённого ГИ заслуживает особого внимания. Это может быть результатом стойкого истощения фибринолитического потенциала сосудистой стенки на фоне длительной АГ. Подтверждением служит и наличие у больных с АГ эндотелиальной дисфункции к моменту кровоизлияния, о чём свидетельствуют результаты исследования многочисленных авторов [27—30]. Нарастание эндотелиальной

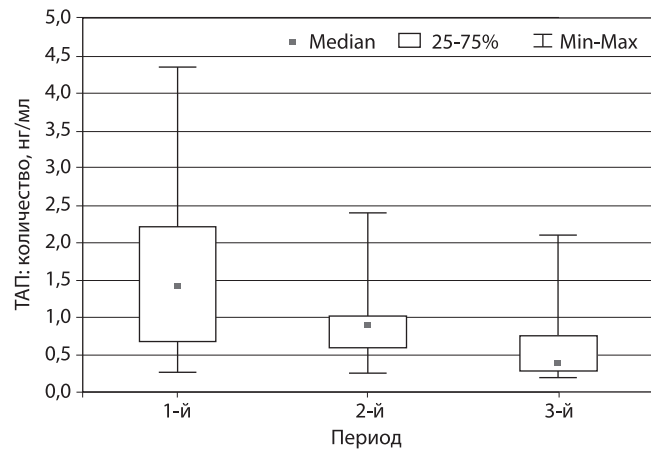


Рис. 1. Уровень антигена ТАП у больных с АГ в различные периоды ГИ.

дисфункции у больных в резидуальном периоде ГИ (в сроки более года от момента возникновения мозговой катастрофы), по-видимому, указывает на существенное ухудшение атромбогенной функции сосудистой стенки и в более отдалённый период заболевания, что следует учитывать при проведении медикаментозной терапии. Снижение фибринолитических свойств эндотелия свидетельствуют о повышенном риске тромбообразования, что является прогностически неблагоприятным фактором и подтверждает необходимость коррекции выявленных нарушений.

Таким образом, согласно полученным данным, более значительные изменения установлены у больных с АГ в раннем восстановительном периоде ГИ, т. е. в сроки от 1 до 6 мес с момента возникновения мозгового инсульта. В резидуальном периоде ГИ (в сроки более года с момента возникновения острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК)) резкое снижение количества антигена ТАП у больных с АГ отражает прогрессирующий характер дисфункции эндотелия, что указывает на существующий риск развития повторных ОНМК и в данный период заболевания.

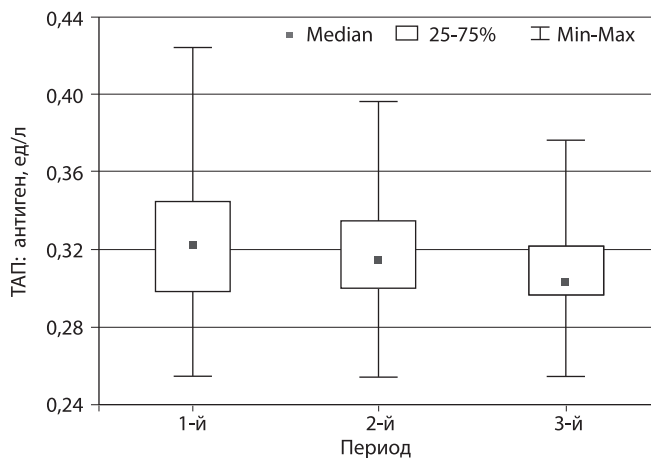


Рис. 2. Уровень активности ТАП у больных с АГ в различные периоды ГИ.

### Выводы

1. У пациентов с АГ вне зависимости от периода ГИ выявляется эндотелиальная дисфункция, представленная снижением уровня ТАП и повышением его активности, а также гиперпродукцией ФВ у больных в раннем восстановительном периоде ГИ.

2. Учитывая установленные неблагоприятные эндотелиальные нарушения у больных с АГ в различные сроки после перенесённого геморрагического инсульта, следует признать принципиальную возможность рациональной медикаментозной коррекции выявленных изменений в постинсультный период с целью профилактики повторных сосудистых катастроф, улучшения прогноза и увеличения продолжительности жизни таких пациентов.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Головченко Ю.И., Трещинская М.А. Современные представления о физиологии и патологии эндотелия сосудов головного мозга. *Український хіміотерапевтичний журнал*. 2008; 1-2: 22—8.
2. Суслина З.А., Гераскина Л.А., Фонякин А.В. *Артериальная гипертония, сосудистая патология мозга и антигипертензивное лечение*. М.: Медиаграфикс; 2006.
3. Беловол А.Н., Немцова В.Д., Потапенко А. Факторы кардиоваскулярного риска в зависимости от состояния сосудистого эндотелия у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с гипотиреозом. ВІСНИК ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія». 2016; 4(1): 67—72.
4. Воробьева Е.Н., Воробьев Р.И., Шарлаева Е.А. и др. Дисфункция эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях: факторы риска, методы диагностики и коррекции. *Acta Biologica Sibirica*. 2016; 2(1): 21—40.
5. Бунова С.С. Влияние лептина на систему гемостаза у больных с артериальной гипертензией. *Бюллетень СО РАМН*. 2009; 2: 69—74.
6. Furie K.L., Kasner S.E., Adams R.J. et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011; 42: 227—76.
7. Кадыков А.С., Шапаронова Н.В. Современная профилактика первичных и повторных инсультов. Роль антиагрегантной терапии. *Русский медицинский журнал*. 2013; 30: 1603—6.
8. Остроумова О.Д., Фомина В.М. Артериальная гипертензия и риск инсульта. *CONSILIUM MEDICUM*. 2014; 16(10): 5—6.
9. Игнатъева О.И., Локтионова И.В. Анализ факторов риска повторного ишемического инсульта на фоне артериальной гипертензии [Электронный ресурс]. Огарев-online. 2014; 14. Режим доступа: <http://journal.mrsu.ru/arts/analiz-faktorov-riska-povtornogo-ishemicheskogo-insulta-na-fone-arterialnoj-gipertonii>.
10. Feigin V.L., Barker-Collo S., Krishnamurthi R., Theadom A., Starkey N. Epidemiology of ischemic stroke and traumatic brain injury. *Best Practical Results Clinical Anesthesiology*. 2010; 4(42): 485—94.
11. Яриков А.В., Балябин А.В., Мороз А.В. Современные хирургические методы лечения геморрагического инсульта. *Медиаль*. 2016; 1: 91—6.
12. Spetzler R.F., Ponce F.F. A 3-tier classification of cerebral arteriovenous malformations. Clinical article. *J. Neurosurg*. 2011; 114(3): 842—9.
13. Ходжиева Д.Т., Пулатов С.С., Хайдарова Д.Н. Все о геморрагическом инсульте лиц пожилого и старческого возраста. *Наука молодых*. 2015; (2): 87—96.

14. Nakaji P., Belykh E. Extracranial-intracranial bypass and the versatile vertebral artery. *World Neurosurg*. 2014; 82(6): 1010—1.
15. Агзамов М.К., Берснев В.П., Иванова Н.Е. и др. Хирургические методы удаления гипертензивных внутримозговых кровоизлияний. *Бюллетень СО РАМН*. 2009; 2(136): 38—45.
16. Сигидова Л.В., Сеницын С.П. Состояние системы гемостаза у пациентов с гипертонической болезнью II стадии и коррекция выявленных нарушений. *Региональное кровообращение и микроциркуляция*. 2010; 9(1): 54—60.
17. Бочарова К.А. Эндотелиальная дисфункция и показатели цитокинового статуса у больных гипертонической болезнью. *Научные ведомости БелГУ*. 2010; 4:
18. Beer S., Feihl F., Ruiz J. et al. Comparison of skin microvascular reactivity with hemostatic markers of endothelial dysfunction and damage in type 2 diabetes. *Vasc. Health. Risk. Manag.* 2008; 4(6): 1449—58.
19. Пастика Ю.В. Изучение повреждения эндотелия сосудистой стенки при нетравматических внутричерепных кровоизлияниях. Дис. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург; 2007.
20. Кольцов И.А., Ясаманова А.Н., Колесникова Т.И., Мартынов М.Ю. Тромбоцитарный гемостаз и эндотелиальная дисфункция в остром периоде геморрагического инсульта. *Tromboz, Gemostaz i Reologia*. 2016; 67(3): Oct. 2016, Suppl. 1
21. Abdullah WS, Idris SZ, Bashkars Hassan R. Role of fibrinolytic markers in acute stroke. *Singapore Med. J.* 2009; 50(6): 604—9.
22. Булаева Н.И., Голухова Е.З. Эндотелиальная дисфункция и оксидативный стресс: роль в развитии кардиоваскулярной болезни. *Креативная кардиология*. 2013; (1): 14—22.
23. Messner B., Bernhard D. Smoking and cardiovascular disease: mechanisms of endothelial dysfunction and early atherogenesis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2014; 34(3): 509—15.
24. Войцеховский В.В., Ландышев Ю.С., Целуйко С.С., Заболотских Т.В. *Геморрагический синдром в клинической практике*. Благовещенск: Одеон; 2014.
25. Higashi Y., Noma K., Yoshizumi M. et al. Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases. *Circulation J.* 2009; 3: 411—5.
26. Группа компаний «БиоХимМак». *Маркеры дисфункции эндотелия*. В кн.: Каталог Группы компаний «БиоХимМак». М.; 2005.
27. Petrak O., Widimsky J.Jr., Zelinka T. et al. Biochemical markers of endothelial dysfunction in patients with endocrine and essential hypertension. *Physiol. Res.* 2006; 55: 597—602.
28. Giannarelli C., De Negri F., Viridis A. et al. Nitric oxide modulates tissue plasminogen activator release in normotensive subjects and hypertensive patients. *Hypertension*. 2007; 49: 878—84.
29. Резяпова Н.Х., Крюков Н.Н., Киселева Г.И. Значение фактора Виллебранда в оценке выраженности повреждения эндотелия у больных с артериальной гипертензией. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2009; (2): 268—9.
30. Крамарева В.Н. Фибринолитическая активность плазмы крови у больных эссенциальной артериальной гипертензией. *Одесский медицинский журнал*. 2010; (2): 56—9.

### REFERENCES

1. Golovchenko Yu.I. Modern views on physiology and pathology of endothelium of blood vessels of brain. *Ukrainskiy khimioterapevticheskiy zhurnal*. 2008; 1-2: 22—8.
2. Suslina Z.A. *Arterial hypertension, vascular pathology of brain and antihypertensive treatment [Arterial'naya gipertenziya, sosudistaya patologiya mozga I antigipertenzivnoe lechenie]*. Moscow: Mediagrafiks; 2006. (in Russian)
3. Belovol A.N. Cardiovascular risk factors, depending on the condi-

- tion of vascular endothelium in patients with arterial hypertension in combination with hypothyroidism. *VISNIK VDNZU «Ukrains'ka medichna stomatologichna akademiya»*. 2016; 4-1: 67—72.
4. Vorobyeva E.N. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: risk factors, diagnostic and correction methods. *Acta Biologica Sibirica*. 2016; 2(1): 21—40. (in Russian)
  5. Bunova S.S. Leptin influence on hemostasis in patients suffering from arterial hypertension. *Byulleten' Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 2009; 2: 69—74. (in Russian)
  6. Furie K.L., Kasner S.E., Adams R.J. et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011; 42: 227—76.
  7. Kadykov A.S., Shakhparonova N.V. Modern prevention of primary and repeated strokes. The role of antiaggregant therapy. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2013; 30: 1603—6. (in Russian)
  8. Ostroumova O.D. Arterial hypertension and risk of stroke. *Consilium Medicum*. 2014; 16(1): 5—6. (in Russian)
  9. Ignat'yeva O.I. Analysis of risk factors for recurrent ischemic stroke on the background of arterial hypertension [Elektronnyi resurs] Ignat'yeva O.I., Loktionova I.V. // Ogarev-online. 2014; 14. Available at: <http://journal.mrsu.ru/arts/analiz-faktorov-riska-povtornogo-ishemicheskogo-insulta-na-fone-arterialnojj-gipertonii>. (in Russian)
  10. Feigin V.L., Barker-Collo S., Krishnamurthi R., Theadom A., Starkey N. Epidemiology of ischemic stroke and traumatic brain injury. *Best Practical Results Clinical Anesthesiology*. 2010; 4(42): 85—94.
  11. Yarikov A.V. Modern surgical methods of treatment of hemorrhagic stroke. *Medial'*. 2016; 1: 91—6. (in Russian)
  12. Spetzler R.F., Ponce F.F. A 3-tier classification of cerebral arteriovenous malformations. Clinical article. *J. Neurosurg*. 2011; 114(3): 842—9.
  13. Khodzheva D.T. All about hemorrhagic stroke in people of elderly and senile age. *Nauka molodykh*. 2015; 2: 87—96. (in Russian)
  14. Nakaji P., Belykh E. Extracranial-intracranial bypass and the versatile vertebral artery. *World Neurosurg*. 2014; 82(6): 1010—1.
  15. Agzamov M.K. Surgical methods for removal of hypertensive intracerebral hemorrhages. *Byulleten' Sibirskogo otdeleniya RAMN*. 2009; 2(136): 38—45. (in Russian)
  16. Sigidova L.V. Condition of hemostasis system in patients with stage II hypertension and correction of the revealed disorders. *Regional'noe krovoobraschenie i microtsirculyatsiya*. 2010; 9-1: 54—60. (in Russian)
  17. Bocharova K.A. Endothelial dysfunction and indicators of cytokine status in patients with hypertensive disease. *Nauchniye vedomosti BelGU*. 2010; 4: @.
  18. Beer S., Feihl F., Ruiz J. et al. Comparison of skin microvascular reactivity with hemostatic markers of endothelial dysfunction and damage in type 2 diabetes. *Vasc. Health. Risk. Manag.* 2008; 4(6): 1449—58.
  19. Pastika Yu.V. Study of the damage of the vascular endothelium in patients with non-traumatic intracranial hemorrhages. Dis. St. Petersburg; 2007. (in Russian)
  20. Koltsov I.A. Platelet hemostasis and endothelial dysfunction in the acute period of hemorrhagic stroke. *Tromboz, Gemostaz i Reologia*. 2016; 3(67): 1. (in Russian)
  21. Abdullah W.S., Idris S.Z., Bashkars Hassan R. Role of fibrinolytic markers in acute stroke. *Singapore Med. J.* 2009; 50(6): 604—9.
  22. Bulayeva N.I. Endothelial dysfunction and oxidative stress: role in development of cardiovascular disease. *Kreativnaya kardiologiya*. 2013; 1: 14—22. (in Russian)
  23. Messner B., Bernhard D. Smoking and cardiovascular disease: mechanisms of endothelial dysfunction and early atherogenesis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2014; 34(3): 509—15.
  24. Voytsekhovskiy V.V. *Hemorrhagic syndrome in clinical practice. [Hemorragicheskiy sindrom v klinicheskoy praktike]*. Blagoveshensk: Odeon; 2014. (in Russian)
  25. Higashi Y., Noma K., Yoshizumi M. et al. Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases. *Circulation J.* 2009; 3: 411—5.
  26. «BioKhimMak» companies group. Markers for endothelial dysfunction/ In Katalog Gruppy kompaniy «BioKhimMak». [Catalogue of the «BioKhimMak» companies group.] Moscow. 2005: 49—50. (in Russian)
  27. Petrak O., Widimsky J.Jr., Zelinka T. et al. Biochemical markers of endothelial dysfunction in patients with endocrine and essential hypertension. *Physiol. Res.* 2006; 55: 597—602.
  28. Giannarelli C., De Negri F., Viridis A. et al. Nitric oxide modulates tissue plasminogen activator release in normotensive subjects and hypertensive patients. *Hypertension*. 2007; 49: 878—84.
  29. Rezyapova N.Kh. The value of von Willebrand factor in the assessment of severity of endothelial damage in patients with arterial hypertension. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2009; 2: 268—9 (in Russian)
  30. Kramareva V.N. Serum fibrinolytic activity in patients with essential arterial hypertension. *Odes'kiy medichniy zhurnal*. 2010; 2: 56—9.

Поступила 28.06.17

Принята к печати 30.06.17