

© Н. Д. Бойків

УДК 616.831-005.1/.4-036.11-07:616.133.33-018.74-07

Н. Д. Бойків

ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ЕНДОТЕЛІЮ В ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ ІШЕМІЧНОГО І ГЕМОРАГІЧНОГО ІНСУЛЬТІВ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького (м. Львів)

Наукове дослідження є частиною комплексної наукової роботи «Ураження нервової системи різного генезу», № державної реєстрації 0105U007862; шифр теми: ІН.26.02.0001.05.

Вступ. За сучасними уявленнями ендотелій – це одношаровий пласт спеціалізованих клітин, котрий вистилає зсередини кровоносні, лімфатичні судини та камери серця [6, 7]. Крім бар'єрної, функції ендотелію полягають в підтримці судинного тонуусу і структури; регуляції про-, антикоагулянтних, фібринолітичних властивостей крові; регуляції адгезії лейкоцитів та тромбоцитів на своїй поверхні; продукції чинників, які сприяють росту судин і їх інгібіторів [1, 2, 5, 6].

У фізіологічних умовах ендотеліальний баланс зсунутий у бік підтримки вазодилатації. Розслаблення гладком'язових клітин судинної стінки викликають простагліцин, ендотеліальний фактор гіперполяризації, С-пептид, адреномодулін. Проте найбільше значення у вазодилатації, відповідно до сучасних уявлень, надається оксиду азоту (NO) [2, 7, 8, 9].

Синтезований ендотеліальними клітинами оксид азоту пригнічує утворення ендотеліну-1, зменшує надмірні ефекти таких судинозвужувальних факторів, як тромбосан А2, ангіотензин, а також опосередковує судинорозширювальні ефекти ендотелій-залежних вазодилаторів [8, 12, 13, 14]. Він виявляє сильну протизапальну дію: блокує стимульовану цитокінами експресію адгезивних молекул ендотелію (VCAM-I, Е-селектин) та хемотаксичних пептидів моноцитів, зменшує адгезію нейтрофілів і моноцитів, перетворення останніх у макрофаги [15, 16]. Окрім того, NO запобігає тромбоутворенню шляхом гальмування агрегації та адгезії тромбоцитів, експресії активуючого тромбоцити фактора [6, 13]. При впливі різноманітних пошкоджуючих чинників здатність ендотелію синтезувати оксид азоту зменшується, тоді як утворення судинозвужуючих чинників зберігається або ж навіть збільшується, тобто формується стан, котрий визначається як дисфункція ендотелію [2, 6].

Ендотелій також тісно пов'язаний із системою гемоваскулярного гомеостазу та значною мірою регулює її стабільність і, в першу чергу, активацію внутрішньосудинного зсідання. Цілісність ендотеліального покриву, його реактивність по відношенню до тромбоцитів, факторів зсідання є важливою умовою для нормального функціонування головних підрозділів системи гемостазу. У відповідь на ушкодження

ендотеліюцити відповідають активацією та зміною скерованості впливу на гемостаз, появою прокоагулянтних властивостей. Одним з механізмів зростання тромбогенного потенціалу ендотелію є посилене звільнення фактора Вільбранда з тілець Вейбла-Паллада [3].

Відомо, що на різних стадіях мікроциркуляторно-клітинного каскаду при інсультах спостерігається структурне ушкодження ендотелію (розрив, коагуляційний некроз), що в свою чергу впливає на зміни його функціонального стану [1, 4, 11, 17, 18].

Метою нашої роботи було дослідити особливості змін показників функціонального стану ендотелію в гострому періоді ішемічного та геморагічного інсультів.

Об'єкт і методи дослідження. Обстежено 65 хворих на ішемічний інсульт, та 60 хворих на геморагічний інсульт, котрі поступили в 2 неврологічне відділення комунальної міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги (КМКЛШМД) м. Львова на першу добу після початку захворювання. Середній вік пацієнтів з ішемічним інсультом становив $65 \pm 9,2$ років, з них 40 – чоловіки та 25 – жінки. Середній вік хворих на геморагічний інсульт $66,5 \pm 11,0$ роки, з них 28 – чоловіки та 32 – жінки. У всіх хворих інсульт виник на ґрунті гіпертонічної хвороби у поєднанні з атеросклеротичними змінами брахіоцефальних судин.

Дослідження проведено з дотриманням основних біоетичних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2008 рр.), а також наказу МОЗ України №690 від 23.09.2009 р.

Локалізація, характер ураження мозку, діагностувалися за допомогою клініко-неврологічного обстеження, та підтверджувалися даними рентгенівської комп'ютерної томографії в перші 24 години після поступлення в клініку.

З метою порівняння створено контрольну групу з 30 здорових осіб, котрі за віком відповідали пацієнтам з інсультом (донори станції переливання крові).

Оксид азоту в сироватці крові визначали спектрофотометрично [1, 4]. В основі методу лежить відновлення нітрату до нітриту гранулами кадмію в присутності цинку, та в подальшому визначення концентрації нітриту за допомогою реактиву Грісса.

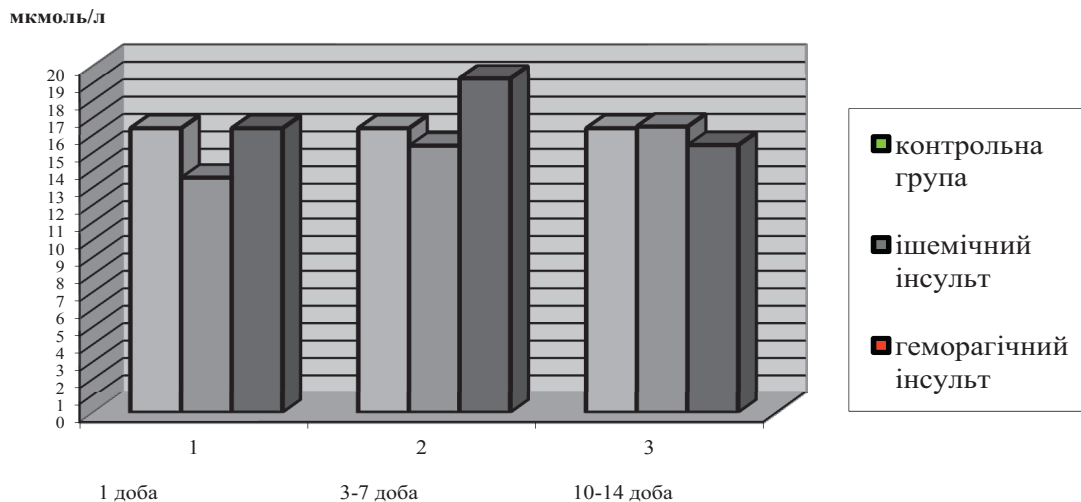


Рис 1. Динаміка вмісту оксиду азоту в крові пацієнтів у гострому періоді ішемічного і геморагічного інсультів.

Вміст фактора Віллебранда в плазмі крові визначали за допомогою реагентів фірми «Ренам» (Росія).

Статистичне опрацювання результатів проводилось за допомогою програми «STATISTICA 6. 0» з використанням t-критерію Ст'юдента.

Результати досліджень та їх обговорення.

Аналізуючи динаміку вмісту оксиду азоту в крові пацієнтів з ішемічним інсультом (**рис. 1**) виявлено, що на першу добу захворювання він становив $13,57 \pm 2,04$ мкмоль/л і був вірогідно нижчим ($p < 0,01$) порівняно з показниками контрольної групи – $16,40 \pm 1,87$ мкмоль/л. На 3-7 і 10-14 добу відзначалось вірогідне зростання вмісту оксиду азоту порівняно з першою добою ($15,4 \pm 2,15$ мкмоль/л ($p < 0,01$); $16,5 \pm 1,74$ мкмоль/л ($p < 0,01$) відповідно) та не було суттєвої різниці порівняно з контрольною групою.

При геморагічному інсульті рівень оксиду азоту на першу добу становив $16,40 \pm 2,52$ мкмоль/л і вірогідно не відрізнявся від показників здорових людей. На 3-7 доби спостерігалось суттєве зростання вмісту оксиду азоту в крові пацієнтів ($19,27 \pm 2,74$

мкмоль/л ($p < 0,01$)) відносно показників контролю, а також порівняно з першою добою захворювання. На 10-14 доби спостерігалось зниження вмісту оксиду азоту ($15,44 \pm 2,31$ мкмоль/л) порівняно з 3-7 добами ($p < 0,01$), показники наблизились до показників групи здорових осіб.

На 1 і 3-7 доби захворювання нами відзначено вірогідно нижчі показники оксиду азоту у хворих на ішемічний інсульт порівняно з геморагічним інсультом ($p < 0,01$).

При дослідженні вмісту фактора Віллебранда у плазмі хворих на ішемічний інсульт було виявлено його зростання порівняно з контролем ($102,8 \pm 8,5\%$ ($p < 0,01$)) з першого по чотирнадцятий дні захворювання: $151,7 \pm 23,1\%$ на 1 добу, $174,5 \pm 18,9\%$ на 3-7 доби, $159 \pm 27,5\%$ на 10-14 доби захворювання (**рис. 2**). На 3-7 доби відзначено вірогідне підвищення активності фактора Віллебранда відносно 1 доби ($p < 0,01$).

При геморагічному інсульті також відзначено вірогідно підвищенні показники фактора Віллебранда

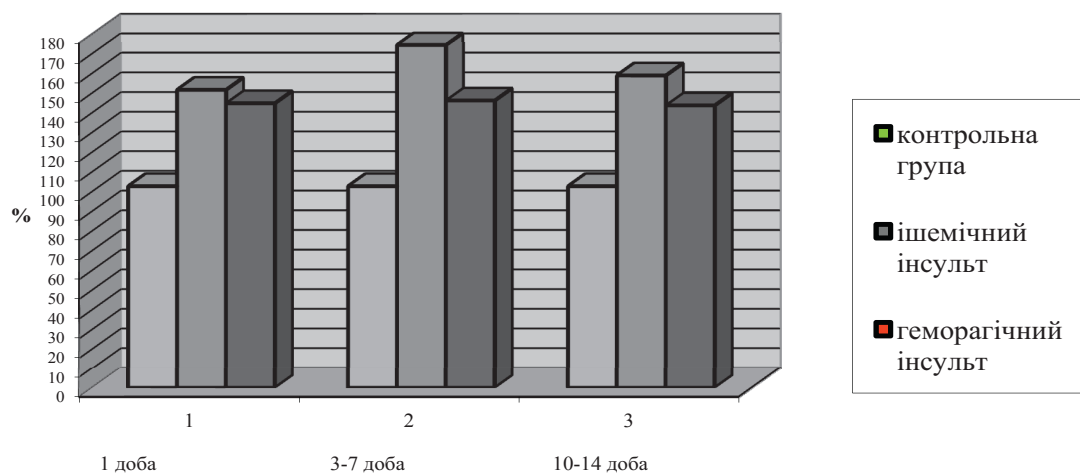


Рис. 2. Динаміка вмісту фактора Віллебранда в крові пацієнтів у гострому періоді ішемічного і геморагічного інсультів .

в динаміці перших 2 тижнів хвороби ($p < 0,01$): $144,9 \pm 21,1\%$ при поступленні, $146,3 \pm 25,8\%$ в 3-7 дні, $143,8 \pm 24,1\%$ у 10-14 дні.

При поступленні різниці в показниках фактора Віллебранда у хворих на ішемічний і геморагічний інсульт не виявлено, проте на 3-7 доби вони вірогідно відрізнялись ($p < 0,01$).

Отже, зміни функціонального стану ендотелію відіграють важливу роль в патогенезі обох видів інсульту.

Як при ішемічному, так і при геморагічному інсульті відзначається зростання тромбогенного потенціалу ендотелію в гострому періоді захворювання, на що вказують високі показники фактора Віллебранда [3]. При геморагічному інсульті це може в певній мірі свідчити про відміну захисних механізмів, так як підвищена продукція ендотелієм фактора Віллебранда сприяє адгезії тромбоцитів та зупинці кровотечі. Щодо ішемічного інсульту, високі показники фактора Віллебранда швидше свідчать про роль активації судинно-тромбоцитарного гемостазу у виникненні інфаркту мозку. Зростання вмісту фактора Віллебранда в крові пацієнтів на 3-7 добу порівняно з 1 добою, можливо, пов'язане зі значним ушкодженням ендотелію під час формування вогнища інфаркту внаслідок мікроциркуляторно-клітинного каскаду у перші дні захворювання [4, 6].

Також нами відзначено різницю в динаміці показників оксиду азоту при обох видах інсульту.

Знижений вміст оксиду азоту в крові пацієнтів на першу добу ішемічного інсульту, та зростання показників в подальшому може вказувати на роль вазоспазму саме у виникненні цього захворювання.

Щодо геморагічного інсульту, відомо, що після утворення гематоми відбуваються некротичні, парабіотичні, судинно-рефлекторні реакції в тканинах мозку, що її оточують. Крововилив призводить до

розвитку ішемії мозку. Порушення кровопостачання та мікроциркуляції відбувається за рахунок виділення вазоконстрикторів із крові, а також у зв'язку з механічним стисненням мозкової тканини навколо гематоми [10, 19]. Отримані нами результати, а саме суттєве зростання вмісту оксиду азоту в крові пацієнтів на 3-7 геморагічного інсульту, може вказувати на активацію компенсаторних механізмів ендотелію з метою подолання впливу вазоконстрикторів.

Висновки.

1. Зміни функціонального стану ендотелію виявлено в динаміці як ішемічного, так і геморагічного інсульту, що вказує на його важливу патогенетичну роль при цих захворюваннях.

2. Підвищений вміст фактора Віллебранда спостерігається в гострому періоді обох видів інсульту, що свідчить про активацію тромбогенного потенціалу ендотелію при цих захворюваннях.

3. При ішемічному інсульті найбільш виражене зниження вмісту оксиду азоту в крові пацієнтів спостерігається на початку захворювання, що свідчить про патогенетичну роль вазоспазму при цій хворобі. При геморагічному інсульті відзначено підвищення показників оксиду азоту на 3-7 доби захворювання, що вказує на збереження компенсаторних можливостей ендотелію.

4. На першу добу захворювання відзначаються статистично нижчі показники оксиду азоту при ішемічному інсульті порівняно зі здоровими людьми та геморагічним інсультом, що може мати важливе значення для диференційної діагностики цих захворювань.

Перспективи подальших досліджень. Доцільно проведення подальших досліджень з метою виявлення залежності між змінами функціонального стану ендотелію при обох видах інсульту та тяжкістю перебігу і прогнозом захворювання.

Література

1. Волошин П. В. Эндотелиальная дисфункция у больных с церебральным ишемическим инсультом: пол, возраст, тяжесть заболевания, новые возможности медикаментозной коррекции / П. В. Волошин, В. А. Малахов, А. Н. Завгородняя // Международный неврологический журнал. – 2007. – № 2. – С. 15 – 20.
2. Головченко Ю. И. Современные представления о физиологии и патологии эндотелия сосудов головного мозга / Ю. И. Головченко, М. А. Трещинская // Український хіміотерапевтичний журнал. – 2008. – № 1-2. – С. 22 – 28.
3. Долгов В. В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза / В. В. Долгов, П. В. Свиринов. – М.: "Трида", 2005. – 227 с.
4. Завгородняя А. Н. Эндотелиальные механизмы патогенеза цереброваскулярной патологии / А. Н. Завгородняя, В. А. Малахов // Український медичний часопис. – 2006. – № 2. – С. 32 – 39.
5. Коломоец Н. М. Эндотелиальная дисфункция и её клиническое значение: новое направление в кардиологии / Н. М. Коломоец // Военный медицинский журнал. – 2001. – № 5. – С. 29–35.
6. Корж А. Н. Современные представления о структуре, функции и биологической роли сосудистого эндотелия / А. Н. Корж // Международный медицинский журнал. – 2003. – № 1. – С. 130 – 134.
7. Коркушко О. В. Деякі механізми розвитку ендотеліальної дисфункції при старінні / О. В. Коркушко, В. Ф. Сагач, В. Ю. Лішневська // Фізіологічний журнал. – 2004. – № 2. – С. 43 – 47.
8. Марков Х. М. Оксид азота и сердечно-сосудистая система / Х. М. Марков // Успехи физиологических наук. – 2001. – № 32. – С. 49–65.
9. Николаев К. Ю. Воспроизводимость показателей эндотелийзависимой сосудистой реактивности микроциркуляторного русла / К. Ю. Николаев, Е. И. Пархоменко, Г. И. Лифшиц [и др.] // Омский научный вестник (приложение). – 2005. – № 1. – С. 198 – 200.
10. Чернікова О. А. Зміни загальної церебральної гемодинаміки при геморагічному інсульті: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14. 01. 15 "Нервові хвороби" / О. А. Чернікова. – Київ, 2002. – 18 с.

11. Edema after intracerebral hemorrhage: correlations with coagulation parameters and treatment / L. H. Sansing, E. A. Kaznatcheeva, C. J. Perkins [et al.] // *Journal of Neurosurgery*. – 2003. – Vol. 98, №5. – P. 985 – 992.
12. Marin J. Role of vascular nitric oxide in physiological and pathological conditions / J. Marin, M. A. Rodrigues-Martinez // *Pharmacology & Therapeutics*. – 1997. – Vol. 75, №2. – P. 111 – 134.
13. Moncada S. Molecular mechanisms and therapeutic strategies related to nitric oxide / S. Moncada, E. A. Higgs // *The FASEB Journal*. – 1995. – Vol. 9, №13. – P. 1319 – 1330.
14. Nitric oxide as a signaling molecule in the vascular system: an overview / L. J. Ignarro, G. Cirino, A. Casino [et al.] // *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. – 1999. – Vol. 34, №6. – P. 879 – 886.
15. Nitric oxide modulates monocyte chemotactic protein I / P. S. Tsao, B. Wang, R. Buitrago [et al.] // *Circulation*. – 1997. – №96. – P. 934 – 940.
16. Nitric oxide protects against leukocyte-endothelium interactions in the early stages of hypercholesterolemia / T. N. Gauthier, R. Scalia, T. Murohara [et al.] // *Atherosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 1995. – №15. – P. 1652 – 1659.
17. Wolin M. S. Interactions of oxidants with vascular signaling system / M. S. Wolin // *Atherosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2000. – №20, №6. – P. 1430 – 1442.
18. Xi G. Pathophysiology of brain edema formation / G. Xi, R. F. Keep, J. T. Hoff // *Neurosurgery Clinics of North America*. – 2002. – Vol. 13, №3. – P. 371 – 383.
19. The role of constitutive and inducible nitric oxide synthase in the human brain after subarachnoid hemorrhage / L. V. Berra, De Prati A. Carcereri, H. Suzuki [et al.] // *Journal Neurosurgery Sciences*. – 2007. – Vol. 51, №1. – P. 1 – 9.

УДК 616. 831-005. 1/. 4-036. 11-07:616. 133. 33-018. 74-07

ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ЕНДОТЕЛІУ В ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ ІШЕМІЧНОГО ТА ГЕМОРАГІЧНОГО ІНСУЛЬТІВ

Бойків Н. Д.

Обстежено 65 хворих ішемічним і 60 хворих геморагічним інсультом, які поступили в клініку на першу добу від початку захворювання. У крові пацієнтів визначали такі маркери функціонального стану ендотелію як оксид азоту і фактор Вільєбранда. Виявлені особливості змін показників функціонального стану ендотелію в динаміці гострого періоду захворювання залежно від вигляду інсульту.

Ключові слова: ішемічний інсульт, геморагічний інсульт, ендотеліальна дисфункція, оксид азоту, фактор Вільєбранда.

УДК 616. 831-005. 1/. 4-036. 11-07:616. 133. 33-018. 74-07

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЭНДОТЕЛИЯ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО И ГЕМОРАГИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТОВ

Бойков Н. Д.

Обследовано 65 больных ишемическим и 60 больных геморрагическим инсультом, которые поступили в клинику на первые сутки от начала заболевания. В крови пациентов определяли такие маркеры функционального состояния эндотелия как оксид азота и фактор Виллебранда. Обнаружены особенности изменений показателей функционального состояния эндотелия в динамике острого периода заболевания в зависимости от вида инсульта.

Ключевые слова: ишемический инсульт, геморрагический инсульт, эндотелиальная дисфункция, оксид азота, фактор Виллебранда.

UDC 616. 831-005. 1/. 4-036. 11-07:616. 133. 33-018. 74-07

Dynamics of Indexes of the Functional State of Endothelium in Sharp Period of Ischemic and Hemorrhagic Strokes

Boykiv N. D.

Summary. 53 patients with ischemic stroke and 60 patients with haemorrhagic strokes were observed, who entered the clinics during the 1-st day of disease. The markers of the functional state of endothelium (nitric oxide and von Willebrand factor) was determined.

Key words: ischemic stroke, hemorrhagic stroke, endothelial dysfunction, nitric oxide, von Willebrand factor.

Стаття надійшла 17. 01. 2013 р.

Рецензент – проф. Лаповець Л. Є.