



М. А. ТРИЩИНСЬКА

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика
МОЗ України, Київ

Стан судинорухової функції ендотелію в пацієнтів з цереброваскулярною патологією різного ступеня тяжкості

Мета — вивчити особливості судинорухової функції ендотелію залежно від ступеня тяжкості хронічної цереброваскулярної патології (ЦВП).

Матеріали і методи. Під спостереженням перебували 306 пацієнтів (85 (27,8%) чоловіків та 221 (72,2%) жінка) віком від 30 до 65 років (середній вік — $50,6 \pm 7,8$) року). Клінічну форму хронічного ішемічного цереброваскулярного захворювання встановлювали за критеріями Інституту неврології АМН СРСР. Пацієнтів розподілили на чотири групи відповідно до ступеня тяжкості ЦВП. До контрольної групи залучено 15 практично здорових осіб віком від 30 до 45 років без ознак цереброваскулярної та соматичної патології. Для вивчення судинорухової функції ендотелію визначали вміст біохімічних маркерів (ендотеліну-1 та нітриту).

Результати. Виявлено вірогідну різницю між групами пацієнтів за біохімічними показниками стану судинорухової функції, що свідчить про їх участь у формуванні ЦВП. При порівнянні пацієнтів з початковими виявами недостатності мозкового кровообігу та осіб з вегетосудинною дистонією встановлено статистично значущу різницю за рівнем ендотеліну-1 ($0,269$ та $0,195$ нг/мл відповідно), але не за вмістом нітриту ($5,79$ і $5,05$ мкмоль/л). У міру прогресування ЦВП спостерігали зниження рівня нітриту, тоді як вміст ендотеліну-1 збільшувався. Встановлено статистично значущу різницю між пацієнтами основних груп та особами контрольної групи за концентрацією нітриту: підвищення зазначеного показника в осіб з вегетосудинною дистонією і початковими виявами недостатності мозкового кровообігу та його зниження в осіб з клінічно вираженою ЦВП. За рівнем ендотеліну-1 пацієнти з вегетосудинною дистонією та особи контрольної групи не відрізнялися, статистично значущі відмінності спостерігали між пацієнтами з клінічними виявами ЦВП та без них.

Висновки. Підвищення рівня ендотеліну-1 спостерігається на всіх етапах формування ЦВП. У дебюті ЦВП встановлено підвищення вмісту нітриту як маркера синтезу оксиду азоту, що може свідчити про компенсаторну реакцію. При клінічно вираженій ЦВП спостерігається зниження рівня нітриту і підвищення — ендотеліну-1, тобто судинорухова ендотеліальна дисфункція.

Ключові слова: судинорухова функція ендотелію, ендотелін-1, нітрит, цереброваскулярна патологія.

Останнім часом дедалі більше уваги приділяють цереброваскулярній патології (ЦВП) — одній з основних причин смертності та основній причині інвалідизації населення у світі [1]. Пошук, вивчення та оцінка значення у формуванні ЦВП окремих чинників відкривають нові можливості щодо запобігання та гальмування патологічного процесу, оскільки лікування часто є паліативним [7, 8]. Один із найперспективніших напрямів терапевтичного

впливу — усунення ендотеліальної дисфункції [3]. Ендотелій, який вистилає всі судини організму із середини, є найбільшим секреторним органом, котрий виділяє низку різноспрямованих за дією біологічно активних речовин і таким чином бере активну участь у забезпеченні гомеостазу в серцево-судинній системі [4, 6]. Зазначені речовини регулюють тонус судин [5]. До основних чинників, які спричиняють розширення судин (зменшення тону су гладеньком'язових клітин), належить оксид азоту (NO) — вільний радикал з періодом напіврозпа-

© М. А. Трищинська, 2015

ду у декілька секунд [3]. Як маркер концентрації NO часто використовують його стійкіший метаболіт — нітрит. Одним із найпотужніших чинників, які призводять до звуження судини (вазоконстрикції) і синтезуються ендотеліоцитами, є ендотелін-1 — речовина, яка разом з NO визначає у фізіологічних умовах тонус судини [2]. Збалансованість синтезу цих речовин ендотелієм — одна з умов «здоров'я» судин [1, 7].

Мета роботи — вивчити особливості судинорухової функції ендотелію залежно від ступеня тяжкості хронічної цереброваскулярної патології.

Матеріали і методи

Під спостереженням перебували 306 пацієнтів (85 (27,8%) чоловіків та 221 (72,2%) жінка) віком від 30 до 65 років (середній вік — $(50,6 \pm 7,8)$ року). Клінічну форму хронічного ішемічного цереброваскулярного захворювання встановлювали за критеріями Інституту неврології АМН СРСР (Е. В. Шмидт, Г. А. Максудов, 1971—1976).

Усім хворим проводили загальноклінічне, неврологічне, лабораторне та інструментальне обстеження для встановлення ЦВП і заперечення інших причин або тяжкої соматичної патології.

Пацієнтів розподілили на чотири групи відповідно до ступеня тяжкості ЦВП: 1-ша група ($n = 139$) — пацієнти з початковими виявами недостатності мозкового кровообігу (ПВНМК), 2-га група ($n = 82$) — хворі з дисциркуляторною енцефалопатією (ДЕП) I стадії, 3-тя група ($n = 32$) — хворі з ДЕП II стадії, 4-та група ($n = 53$) — особи з вегетосудинною дистонією (ВСД). Нормальні значення рівня ендотеліну-1 та нітриту визначили в осіб контрольної групи, до якої увійшли 15 практично здорових осіб віком від 30 до 45 років без ознак цереброваскулярної та соматичної патології.

Для вивчення судинорухової функції ендотелію у сироватці крові пацієнтів визначали концентрацію ендотеліну-1 (за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА) на автоматичному ІФА/біохімічному аналізаторі Labline-100 (WestMedica, Австрія) за допомогою реактиву Endothelin-1 ELISA (EIA-3420)

DRG Instruments Inc., (США)) та нітриту (за допомогою фотометричного методу та реактиву Грисса (Sigma-Alorich)).

Статистичне оброблення отриманих даних проводили за допомогою пакета програм SPSS 20 (SPSS Inc., США). Для показників, розподіл яких значно відрізнявся від нормального, як міру центральної тенденції використовували медіану (Me), а як міру розсіяння — нижній (Q_1) і верхній (Q_3) кватилі. Статистичну значущість встановлювали при $p < 0,05$.

Результати та обговорення

Дані щодо вмісту біохімічних маркерів судинорухової функції наведено в таблиці.

Установлено статистично значущі відмінності між групами пацієнтів за вмістом нітриту та ендотеліну-1, що свідчить про їх участь у формуванні ЦВП. При порівнянні пацієнтів з ПВНМК та осіб з ВСД виявлено вірогідну різницю за рівнем ендотеліну-1, але не за рівнем нітриту, що може свідчити про більшу чутливість першого маркера на ранніх етапах формування ЦВП.

При оцінці динаміки змін вмісту нітриту в міру прогресування ЦВП, починаючи з ВСД (без статистично значущої різниці за цим показником між пацієнтами з ПВНМК та особами з ВСД), установлено зниження величини показника, тоді як рівень ендотеліну-1, навпаки, збільшувався. Виявлено вірогідну відмінність за концентрацією нітриту між хворими усіх груп та особами контрольної групи. Відзначено підвищення зазначеного показника порівняно з таким контрольної групи в осіб з ВСД та ПВНМК (імовірно як компенсаторна реакція) та його зниження в осіб з клінічно вираженою ЦВП. За вмістом ендотеліну-1 пацієнти з ВСД та особи контрольної групи не відрізнялися, статистично значущі відмінності спостерігали лише між пацієнтами з клінічними виявами ЦВП та без них.

При порівнянні груп пацієнтів з клінічно вираженою ЦВП та осіб з ВСД за концентрацією нітриту та ендотеліну-1 за допомогою непараметричного критерію Краскела — Уоллеса встановлено статистично значущу відмінність ($\chi^2_{(3)} = 60,36$ і $\chi^2_{(3)} = 35,9$;

Т а б л и ц я
Вміст нітриту та ендотеліну-1 в обстежених пацієнтів

Група	Нітрит, мкмоль/л				Ендотелін-1, нг/мл			
	Me	Q_1	Q_3	n	Me	Q_1	Q_3	n
1-ша	5,79 ^к	4,16	7,79	90	0,269 ^к	0,164	0,515	59
2-га	3,28 ^{*к}	2,31	4,04	46	0,615 ^{*к}	0,349	1,490	22
3-тя	2,11 ^{**к}	1,26	4,01	21	2,130 ^{**к}	1,020	2,610	10
4-та	5,05 ^{##к}	4,82	5,48	43	0,195 ^{##к}	0,135	0,286	35
Контрольна	4,61	4,18	5,02	15	0,211	0,176	0,258	15

Різниця за критерієм Манна — Уїтні статистично значуща ($p < 0,05$) щодо пацієнтів: * 1-ї групи; # 2-ї; & 3-ї; к контрольної групи.

$p < 0,001$). Це підтверджує значення судинорухової функції ендотелію у формуванні різних виявів ЦВП.

Виявлено тісний зв'язок між ступенем тяжкості ЦВП та показником відхилення рівня нітриту від нормативних значень (так або ні) ($\chi^2_{(3)} = 55,9$; $V_{\text{Крамера}} = 0,529$, $p < 0,001$). Оскільки вміст нітриту міг як підвищуватися, так і знижуватися щодо нормативних значень, зв'язок також був відносно сильним ($V_{\text{Крамера}} = 0,52$ ($\chi^2_{(6)} = 108,2$), $p < 0,001$). Відхилення від нормативних значень рівня ендотеліну-1 тісно корелювало зі ступенем тяжкості ЦВП ($\chi^2_{(3)} = 26,9$; $V_{\text{Крамера}} = 0,462$, $p < 0,001$). Таким чином, можна припустити, що кожна форма хронічної ЦВП супроводжується характерними змінами рівня ендотеліну-1 та нітриту як більш стабільного показника вмісту NO.

Висновки

Хронічна цереброваскулярна патологія супроводжується судиноруховою ендотеліальною дисфункцією.

Припускаємо, що підвищення рівня ендотеліну-1 є більш раннім маркером ендотеліальної дисфункції при цереброваскулярній патології.

У дебюті цереброваскулярної патології спостерігається підвищення вмісту нітриту як маркера синтезу оксиду азоту, що може бути адаптивною реакцією на судинну патологію.

При клінічно виражених формах цереброваскулярної патології (дисциркуляторна енцефалопатія I та II стадії) спостерігається зниження рівня нітриту і підвищення — ендотеліну-1, тобто судинорухова ендотеліальна дисфункція.

Література

1. Воробьев Е. Н., Шумахер Г. И., Хорева М. А., Осипова И. В. Дисфункция эндотелия — ключевое звено в патогенезе атеросклероза // Рос. кард. журн. — 2010. — № 2. — P. 84—91.
2. Barton M., Yanagisawa M., Endotelin: 20 years from discovery to therapy // Can. J. Pharmacol. — 2008. — N 86. — P. 485—498.
3. Calver A., Collier J., Vallance P. Nitric oxide and cardiovascular control // Exp. Physiol. — 1993. — Vol. 78. — P. 303—326.
4. Galley H. F., Webster N. R. Physiology of the endothelium // Br. J. Anaesthesia. — 2004. — N 93 (1). — P. 105—113.
5. Keaney J. F. Jr., Vita J. A. Atherosclerosis, oxidative stress, and antioxidant protection in endothelium-derived relaxing factor action // Prog. Cardiovasc. Dis. — 1995. — Vol. 38(2). — P. 129—154.
6. Pepine C. J. Why vascular biology matters? // Am. J. Cardiology. — 2001. — N 88 (8).
7. Quyyumi A. A. Endothelial function in health and disease: new insights into the genesis of cardiovascular disease // Am. J. Med. — 1998. — Vol. 105. — P. 32—39.
8. Ruschitzka F. T., Wenger R. H., Stallmach T. et al. Nitric oxide prevents cardiovascular disease and determines survival in polyglobulic mice over expressing erythropoietin // PNAS. — 2000. — Vol. 97, N 21. — P. 11609—11613.

М. А. ТРЕЩИНСКАЯ

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П. Л. Шупика
МЗ України, Киев

Состояние сосудодвигательной функции эндотелия у пациентов с цереброваскулярной патологией разной степени тяжести

Цель — изучить особенности сосудодвигательной функции эндотелия в зависимости от степени тяжести хронической цереброваскулярной патологии (ЦВП).

Материалы и методы. Под наблюдением находились 306 пациентов (85 (27,8%) мужчин и 221 (72,2%) женщина) в возрасте от 30 до 65 лет (средний возраст — $50,6 \pm 7,8$ года). Клиническую форму хронического ишемического цереброваскулярного заболевания устанавливали по критериям Института неврологии АМН СССР. Пациентов распределили на четыре группы в зависимости от степени тяжести ЦВП. В контрольную группу включили 15 практически здоровых лиц в возрасте от 30 до 45 лет без признаков цереброваскулярной и соматической патологии. Для изучения сосудодвигательной функции эндотелия определяли содержание биохимических маркеров (нитрита и эндотелина-1).

Результаты. Виявлено статистически значимые различия между группами пациентов по уровню биохимических маркеров состояния сосудодвигательной функции, что указывает на их участие в формировании ЦВП. При сравнении пациентов с начальными проявлениями недостаточности мозгового кровообращения и лиц с

вегетососудистої дистонією виявлені статистично значимі розбіжності по рівню ендотеліну-1 (0,269 і 0,195 нг/мл відповідно), але не по вмісту нітритів (5,79 і 5,05 мкмоль/л). По мірі прогресування ЦВП спостерігали зниження рівня нітритів, тоді як рівень ендотеліну-1 зроставав. Встановлено достовірні розбіжності між пацієнтами основних груп і особами контрольної групи по рівню нітритів: підвищення цього показника у осіб з вегетососудистою дистонією і початковими проявами недостаточності мозкового кровообігу і його зниження у осіб з клінічно вираженою ЦВП. По рівню ендотеліну-1 пацієнти з вегетососудистою дистонією і особи контрольної групи не відрізнялись, статистично значимі розбіжності спостерігали між пацієнтами з клінічними проявами ЦВП і без них.

Висновки. Підвищення рівня ендотеліну-1 спостерігається на всіх етапах формування ЦВП. В дебюті ЦВП встановлено підвищення рівня нітритів як маркера синтезу оксиду азоту, що може свідчувати про компенсаторну реакцію. При клінічно вираженій ЦВП спостерігається зниження рівня нітритів і підвищення вмісту ендотеліну-1, тобто судодвигальна ендотеліальна дисфункція.

Ключові слова: судодвигальна функція ендотелію, ендотелін-1, нітрит, цереброваскулярна патологія.

M. A. TRISHCHYNSKA

P. L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education of Health Ministry of Ukraine, Kyiv

Endothelial vasomotor function specifics in persons with different severity of cerebrovascular pathology

Objective — to study the characteristics of vasomotor endothelial function in patients with different severity of chronic cerebrovascular pathology (CVP).

Methods and subjects. In total, 306 patients aged 30 to 65 years (mean age was 50.6 ± 7.8 years), 85 (27.8%) men and 221 (72.2%) women were under the observation. The clinical profile of the chronic CVP was determined according to the criteria of Neurology Institute AMS USSR. Patients were distributed into 4 groups depending on CVP stage. A control group comprised 15 healthy persons aged from 30—45 years without cerebrovascular and somatic pathology. All patients underwent general clinical and clinical neurology, clinical laboratory, clinical instrumental examination. In order to examine endothelial vasomotor function we determined the content of biochemical markers (nitrite and endothelin-1).

Results. There was significant difference between the groups of patients by biochemical indicators of vasomotor function that evidences their involvement in CVP occurrence. When comparing patients with CVP early stage and persons with vegetative dystonia, the statistically significant difference in levels of endothelin1 (0.269 vs. 0.195 ng/ml, respectively) was defined, but not in terms of nitrite (5.79 vs. 5.05 mmol/l, respectively), which may indicate a greater sensitivity of endothelin 1 in the earliest stages of CVP. As the progression of CVP the level of nitrite decreased (from 5.05 mmol/l in group 4 to 2.11 mmol/l in group 3), while the level of endothelin1 increased (0.195 ng/ml in group 4 and 2.13 ng/ml in group 3). There was significant difference between major groups patients and individuals in the control group (4.61 mmol/l) by concentration of nitrite: nitrite elevation in patients with vegetative dystonia and early stages cerebral circulation disorder and nitrite decrease in patients with CVP. Regarding the level of endothelin1 significant differences were found only between patients with clinical manifestations and without them.

Conclusions. Thus, elevated endothelin1 level accompanies the CVP occurrence. In the onset of CVP the level of nitrite increases as a marker of nitric oxide synthesis that evidences a compensatory reaction. In symptomatic stages of the CVP the reduction of nitrite and increased endothelin1 was observed, in other words — vasomotor endothelial dysfunction.

Key words: endothelial vasomotor function, endothelin-1, nitrite, cerebrovascular pathology.