

УДК 616.12-008.331.1

ТРИЩИНСЬКА М.А., ГОЛОВЧЕНКО Ю.І., КЛИМЕНКО А.В., БЕЛЬСЬКА І.В.

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

АКТУАЛЬНІ АСПЕКТИ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКІВ МІЖ СУДИНОРУХОВОЮ ФУНКЦІЄЮ ЕНДОТЕЛІЮ ТА АРТЕРІАЛЬНИМ ТИСКОМ В ОСІБ З ПОЧАТКОВИМИ ПРОЯВАМИ ХРОНІЧНОЇ ІШЕМІЇ МОЗКУ

Резюме. Вступ. Одним із найбільш агресивних судинних факторів ризику розвитку хронічної й гострої ішемії мозку є артеріальна гіпертензія (АГ), що тривалий час має асимптомний перебіг. Виявлення ознак ушкодження судинної системи під впливом судинних факторів ризику у вигляді ендотеліальної дисфункції (ЕД) на ранніх етапах розвитку патологічного процесу дає підставу для більш ретельного скринінгу ризиків та активних профілактичних заходів. Нами було проведено дослідження, метою якого стала оцінка судинорухової функції ендотелію при початкових проявах хронічної ішемії мозку відповідно до наявності, ступеня та стадії АГ. **Матеріали й методи.** Нами було обстежено 306 осіб з початковими проявами хронічної ішемії мозку — із судинними факторами ризику, відповідними клінічними проявами та нейровізуалізаційними ознаками ураження головного мозку легкого ступеня. Групу контролю становили 15 осіб без анамнестичних, клінічних, інструментальних та лабораторних ознак судинних та інших тяжких соматичних захворювань. Усім пацієнтам проводилися загальноклінічні, клініко-неврологічні, клініко-інструментальні та клініко-лабораторні обстеження. З метою оцінки судинорухової функції ендотелію проводилася компресійна проба на потокозалежну вазодилатацію (ПЗВД), а також визначалися рівні ендотеліну-1 та нітриту (стабільного метаболіту NO) у сироватці крові пацієнтів. **Результати та їх обговорення.** Аналіз зв'язків між показниками судинорухової функції ендотелію в контрольній групі показав наявність значущих ($p = 0,000$) зв'язків між ними: між ET-1 і відсотком ПЗВД (обернений зв'язок, $r = -0,74$); нітритом і відсотком ПЗВД (прямий, $r = 0,63$); нітритом і ET-1 (обернений, $r = -0,865$). Тоді як зв'язок (за коефіцієнтом Спірмена) між наведеними показниками в основній клінічній групі був менш тісним, а саме: між відсотком ПЗВД і ET-1 — $r = -0,278$ ($p = 0,002$), відсотком ПЗВД і нітритом — $r = 0,316$ ($p = 0,000$), ET-1 і нітритом — $r = -0,367$ ($p = 0,000$), що оцінюється як слабка кореляція. У 202/306 (66,0 %) обстежених пацієнтів була виявлена АГ. У 124/202 (61,4 %) хворих визначалася АГ I ступеня (АТ = 140–159/90–99 мм рт.ст.), у 78/194 (38,6 %) пацієнтів — АГ II ступеня (АТ = 160–179/100–109 мм рт.ст.). Пацієнти з АГ III ступеня у дослідження не включалися. У 86/202 (42,6 %) пацієнтів була виявлена I стадія АГ та у 116/202 (57,4 %) хворих — II стадія АГ. Порівняння пацієнтів з початковими проявами хронічного інфаркту міокарда і з різними ступенями та стадіями АГ за показниками судинорухової функції ендотелію, а саме біохімічними показниками та відсотком ПЗВД, показало, що групи не випадково відрізнялися між собою за деякими показниками, але для уточнення, за якими саме, проводилося попарне порівняння груп за допомогою критерію Манна — Уїтні. **Виснов-**

Адреса для листування з авторами:
Трищинська Марина Анатоліївна
E-mail: docmarina99@gmail.com

© Трищинська М.А., Головченко Ю.І., Клименко А.В.,
Бельська І.В., 2016
© «Міжнародний неврологічний журнал», 2016
© Заславський О.Ю., 2016

ки. Виявлено, що початкові прояви хронічної ішемії мозку розвивалися на тлі порушення взаємозв'язків між протилежно направленими чинниками, що вивільняються з ендотеліоцитів. Було встановлено, що підвищення рівня ET-1 мало значення для ініціації АГ в осіб з початковими проявами хронічної ішемії мозку та відіграло значущу роль у субклінічному ураженні органів-мішеней на тлі АГ порівняно з особами без АГ та з початковими проявами хронічної ішемії мозку. Тоді як рівень нітриту та відсоток ПЗВД значущо знижувалися в міру підвищення ступеня АГ, особливо у пацієнтів з субклінічним ураженням органів-мішеней, порівняно з особами без АГ та субклінічного ураження органів-мішеней на тлі АГ.

Ключові слова: ішемія мозку, артеріальна гіпертензія, ендотелій.

Серцево-судинні захворювання, зокрема цереброваскулярна патологія у всіх її проявах (гострі й хронічні порушення церебрального кровообігу), призводять до значної смертності та інвалідизації населення в нашій країні. Патологія судин проявляється порушенням їх функції, а згодом і структури, але все починається з дисфункції ендотелію — внутрішнього моношару специфічних клітин, що вистилають усі судинні елементи організму (у тому числі й серце) [10]. Ендотелій має багато ендокринних, паракринних та еукринних функцій [7]. Ендотеліальні клітини модулюють судинний тонус та кровотік і впливають на більшість функцій серцево-судинної системи [11]. Ендотеліальні клітини займають проміжне положення між кров'ю та тканинами органів, що обумовлює їх залучення до цілого ряду фізіологічних процесів. Навколо внутрішнього шару ендотеліоцитів розташовані шари гладеньких м'язів, вплив на які зумовлює певний тонус судин [8]. Крім того, ендотелій бере активну участь у підтриманні фізіологічного балансу в процесах запалення, агрегації тромбоцитів, тромбоутворення та проліферації гладеньких м'язів судин [2].

Ендотелій реагує на ряд гуморальних, нейрогенних та механічних стимулів (напруження зсуву току крові) шляхом вивільнення протилежно направлених діючих речовин, що обумовлюють як вазоконстрикцію (ангіотензин II, ендотелін-1 (ET-1) тощо), так і вазодилатацію (простаглілін, оксид азоту тощо) через вплив на підлеглий шар гладеньких м'язів [8]. Визначення рівнів речовин, що мають протилежно направлену дію і синтезуються ендотеліоцитами, може надати інформацію про функціональний стан ендотелію [4].

Золотим стандартом для оцінки судинорухової функції ендотелію є тест на реактивну гіперемію (манженткова проба), або метод визначення потокозалежної вазодилатації (ПЗВД) [3]. Метод заснований на тому, що у відповідь на збільшення потоку крові в плечовій артерії після перетискання судини (реактивна гіперемія) підвищується напруження зсуву, активується ендотеліальна NO-синтаза (eNOS), збільшується виділення оксиду азоту (NO) і відбувається вазодилатація. У випадку зниження рівня або зменшення біодоступності оксиду азоту спостерігається переважання протилежно направлено впливу, відповідно, зменшується ступінь вазодилатації або навіть відбувається вазоконстрикція [6].

Визначення стану ендотеліальної функції має найбільшу цінність на початкових стадіях судинних захворювань за наявності судинних факторів ризику (СФР), оскільки це може надати інформацію про вираженість

ураження судинної системи й необхідність більш жорсткого впливу на модифіковані СФР [5]. Слід зазначити, що одним із найбільш значимих СФР, зокрема для розвитку цереброваскулярної патології, є артеріальна гіпертензія (АГ).

Нами було проведено дослідження, метою якого стала оцінка судинорухової функції ендотелію при початкових проявах хронічної ішемії мозку (ХІМ) відповідно до ступеня та стадії АГ.

Матеріал і методи

Нами було обстежено 306 осіб з початковими проявами ХІМ — із судинними факторами ризику, відповідними клінічними проявами та нейровізуалізаційними ознаками ураження головного мозку легкого ступеня. Так, у дослідження включалися пацієнти за наявності змін на магнітно-резонансній томограмі головного мозку ймовірно судинного генезу нетяжкого ступеня (дрібні (діаметром < 15 мм) поодинокі (до 5) вогнища в білій речовині півкуль ймовірно судинного походження, криблери (діаметром < 3 мм), локальний лейкоареоз з ознаками нетяжкої кіркової і/або внутрішньої церебральної атрофії (зменшення маси мозку)) [12]. У дослідження не включалися пацієнти, які перенесли ішемічний чи геморагічний інсульт, з тяжкою соматичною патологією, психічними захворюваннями, некомпенсованим цукровим діабетом, онкологічною патологією. Крім того, критерієм виключення були АГ III ступеня і/або III стадії, серцева недостатність та стенозуючий атеросклероз судин головного мозку більше за 50 % (за діаметром). Серед обстежених хворих було 85/306 (27,8 %) чоловіків та 221/306 (72,2 %) жінка. Вік хворих був у межах від 30 до 65 років, у середньому $50,6 \pm 7,8$ року ($Me = 51,0$, $Q_1 = 46$; $Q_3 = 57$).

У 202/306 (66,0 %) обстежених пацієнтів була виявлена артеріальна гіпертензія. Діагноз АГ, ступінь та стадія встановлювався відповідно до визначення Комітету експертів ВООЗ та рекомендацій Європейського товариства гіпертензії та Європейського товариства кардіології [9] на основі даних анамнезу з урахуванням рівня артеріального тиску (АТ), що був отриманий при офісному вимірюванні та самовимірюванні в домашніх умовах. У 124/202 (61,4 %) хворих визначалася АГ I ступеня (АТ = 140–159/90–99 мм рт.ст.), у 78/194 (38,6 %) пацієнтів — АГ II ступеня (АТ = 160–179/100–109 мм рт.ст.). Пацієнти з АГ III ступеня в дослідження не включалися. Для встановлення стадії АГ застосовувалася класифікація за ураженням органів-мішеней. Ця класифікація була розроблена експертами ВООЗ

(1963–1993) та прийнята в Україні в 1992 році згідно з наказом МОЗ України № 206 від 30.12.92 р., вона рекомендується до застосування згідно з наказом № 247 від 01.08.98 р. та Уніфікованим клінічним протоколом первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги при артеріальній гіпертензії (2012 р.). Відповідно до зазначеної класифікації та з урахуванням 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension [9] у 86/202 (42,6 %) пацієнтів була виявлена I стадія АГ та у 116/202 (57,4 %) хворих — II стадія АГ. Діагноз формулювався із зазначенням стадії захворювання та характеру ураження. У разі встановлення діагнозу АГ II стадії вказувалася причина, на підставі якої виставлялася стадія, тобто субклінічне ураження органа-мішені (гіпертрофія лівого шлуночка, ознаки ураження нирок — рівень креатиніну на верхній межі норми (115–133 ммоль/л у чоловіків, 107–124 ммоль/л у жінок) або наявність альбумінурії (30–300 мг/добу); потовщення комплексу інтима-медіа > 0,9 мм або наявність атеросклеротичної бляшки, генералізоване звуження артерій сітківки).

Функціональний стан ендотелію оцінювали за величиною приросту діаметра артерії або потокозалежної вазодилатації плечової артерії за допомогою тесту на реактивну гіперемію [3]. Плечову артерію візуалізували ультразвуковим лінійним датчиком 7 МГц. За допомогою компресійної манжети, яку накачували на 10 мм рт.ст. вище від систолічного АТ, блокували кровотік у плечовій артерії на 5 хв, а потім проводили швидку декомпресію. У режимі двовимірного ультразвукового сканування датчиком високої роздільної здатності визначали зміну діаметра плечової артерії у відповідь на збільшення потоку крові через 1 хв. Різке підвищення кровотоку супроводжувалося підвищенням напруження зсуву, активацією eNOS і виділенням оксиду азоту, а відповідно, зменшенням тону гладеньких м'язів судин. Прийнято вважати нормальною реакцією плечової артерії у пробі з реактивною гіперемією її дилатацію на 10 % і більше від вихідного рівня. Судинна реакція розглядалася як патологічна в ситуаціях, коли приріст діаметра становив менше від 10 % від вихідного рівня або спостерігалася вазоконстрикція [4].

Визначення рівня ендотеліну-1 проводили методом імуноферментного аналізу на автоматичному біохімічному аналізаторі Labline-100 (WestMedica, Австрія) за допомогою реактивів Endothelin-1 ELISA (EIA-3420) DRG Instruments Inc. (США). Імуноферментний аналіз, точніше, ферментний імуносорбентний аналіз (enzyme-linked immunosorbent assay — ELISA) — імунологічний метод для кількісного визначення наявності певних антигенів (ЕТ-1), шляхом реакції антиген-антитіло. Чутливість методу становила 0,06 нг/мл. Діапазон чутливості — від 0 до 25 нг/мл.

Оскільки оксид азоту являє собою вільний радикал із коротким періодом напівжиття, його рівень оцінювали опосередковано за вмістом стабільного метаболіту — нітриту (мкмоль/л). Визначення нітритів проводилося за допомогою фотометричного методу та реактиву Грісса (Sigma-Alogich). Для визначення рівня нітрит-іонів

застосовувався метод, що базувався на діазотуванні. Нітрити при взаємодії з первинними амінами утворювали солі діафонію, які при подальшому їх зв'язуванні з ароматичними сполуками, що містять амінні та фенольні групи, утворювали забарвлення, фотометрична оцінка якого й дозволяла визначити кількість нітрит-іонів. Використовувався спектрофотометр із зеленим світлофільтром оптичної густини 520 нм. За допомогою калібрувального графіка встановлювався вміст нітрит-іонів, що найбільш точно відображали рівень оксиду азоту. Аналіз зразків сироватки крові осіб контрольної групи дозволили встановити референтні значення для рівня нітриту в здорових осіб відповідного віку та статі (n = 15).

Статистична обробка отриманих даних проводилася за допомогою програми SPSS20.0. Використовувалися параметричні та непараметричні методи статистики залежно від характеру розподілу отриманих даних. Критерій U Манна — Уїтні застосовувався для порівняння осіб незалежних груп за кількісними показниками, тоді як для порівняння осіб більше ніж двох незалежних груп (трьох) використовували критерій Краскала — Уолліса. Силу кореляційного зв'язку визначали за коефіцієнтом парних кореляцій Спірмена. Значущість різниці становила $p < 0,05$ або $p < 0,017$ при попарному порівнянні пацієнтів трьох груп.

Результати та їх обговорення

Для визначення стану судинорухової функції ендотелію проводили дослідження вмісту в сироватці крові пацієнтів з початковими проявами ХІМ та осіб контрольної групи рівнів ЕТ-1 та нітриту (біохімічних показників судинорухової функції ендотелію), а також виконували компресійну пробу для оцінки потокозалежної вазодилатації. Аналіз результатів дослідження судинорухової функції ендотелію в групах пацієнтів з ХІМ та контролю починався з визначення характеру розподілу отриманих показників та вибору відповідного методу статистичної обробки (параметричного або непараметричного).

Як показано в табл. 1, розподіл осіб у групі контролю за означеними показниками слід вважати нормальним, тому був використаний метод кореляційно-регресійного аналізу, тоді як у пацієнтів основної клінічної групи розподіл зазначених показників відрізнявся від нормального й вимагав застосування непараметричних методів обробки даних. Як видно із табл. 1, особи контрольної групи та пацієнти з ХІМ статистично значущо відрізнялися за біохімічними показниками судинорухової функції ендотелію та ПЗВД, що свідчить про значимість ендотеліальної функції для формування цереброваскулярної патології, принаймні на початкових стадіях.

Аналіз зв'язків між показниками в контрольній групі показав наявність значущих зв'язків між ними, що подані на візуальних моделях (рис. 1). Тоді як зв'язок (за коефіцієнтом Спірмена) між наведеними показниками в основній клінічній групі був іншим, а саме: між відсотком ПЗВД і ЕТ-1 — $r = -0,278$ ($p = 0,002$),

Таблиця 1. Характеристика розподілу ознак в групі контролю та серед пацієнтів із ХІМ

Діагноз	Ознака	Характеристики розподілу					
		М	m	Me	Q1	Q3	P
Норма (n = 15)	ЕТ-1	0,198*	0,021	0,21	0,18	0,26	0,258
	Нітрит	4,6*	0,12	4,61	4,18	5,01	0,250
	ПЗВД (%)	18,5*	0,01	19,4	16,1	20,0	0,205
ХІМ (n = 306)	ЕТ-1	0,59*	0,06	0,31	0,167	0,698	0,000
	Нітрит	5,1*	0,21	4,8	3,3	6,1	0,000
	ПЗВД (%)	11,9*	0,3	10,0	8,6	14,7	0,007

Примітка: *p* — рівень значущості для критерію нормальності Шапіро — Уїлка; при *p* < 0,05 розподіл ознаки вважається відмінним від нормального; * — рівень значущості *p* < 0,05 для критерію Манна — Уїтні при порівнянні груп за відповідним показником.

між відсотком ПЗВД і нітритом — $r = 0,316$ ($p = 0,000$), ЕТ-1 і нітритом — $r = -0,367$ ($p = 0,000$), що оцінюється як слабка кореляція. Імовірно, початкові прояви ХІМ розвиваються на тлі порушення взаємозв'язків між протилежно направленими чинниками, що вивільняються з ендотеліоцитів.

Отримані дані (рис. 1) свідчать про наявність істотного зв'язку між парами ознак: ЕТ-1 і відсоток ПЗВД (обернений, $r = -0,74$); нітрит і відсоток ПЗВД (прямий, $r = 0,63$) і нітрит і ЕТ-1 (обернений, $r = -0,865$). За шкалою Чеддока такий тісний зв'язок оцінюється як помітний та високий. Слід відмітити, зокрема, що отримане рівняння регресії $y = 0,904 - 0,154x$, показує: при зростанні рівня нітриту на 1 мкмоль/л концентрація ЕТ-1 у середньому по групі здорових осіб менша на 0,154 нг/мл. Проте вважається що ознаки ЕТ-1 та нітрит виступають факторними щодо результативної ознаки ПЗВД. Отже, виявлений вище їх взаємозв'язок не відповідав умовам застосування методів множинної регресії.

Для аналізу узгодженості варіації показників у контрольній групі та візуалізації їх взаємозв'язків застосовувалися графічні методи, а саме 2D-діаграми (кореляційне поле) і 3D-діаграми (графік поверхні). Порівняння обох моделей, а також наявність лінійного зв'язку між ознаками в контрольній групі дає підставу запропонувати саме лінійну 3D-модель (рис. 2). Спряжена варіація показників (відсоток ПЗВД, ЕТ-1, нітрит) у контрольній групі, наведена на рис. 2, вказувала на те, що на відсоток ПЗВД рівень ЕТ-1 впливав більшою мірою, ніж рівень нітриту.

У частини пацієнтів основної клінічної групи була виявлена АГ, що дало нам можливість порівняти пацієнтів з різними ступенями та стадіями АГ за показниками судинорухової функції ендотелію, а саме біохімічними показниками та відсотком ПЗВД. Отже, наступним етапом аналізу стало зіставлення показників судинорухової функції ендотелію з огляду на ступінь АГ (табл. 2).

Оскільки для всіх показників $p < 0,05$, розбіжність між групами за ступенем АГ була істотною. Це означало, що групи не випадково відрізнялися між собою за деякими показниками, але для уточнення, які саме групи і за якими показниками, проводилося попарне порівняння груп за допомогою критерію Манна — Уїт-

ні. При цьому рівень значущості слід було корегувати за допомогою відповідних поправок [1]. Для трьох груп рекомендоване значення $p < 0,017$. Результати множинного порівняння наведені в табл. 3.

За результатами попарного порівняння груп з огляду на ступінь АГ було виявлено, що рівень ЕТ-1 може мати значення для ініціації АГ. Діаграма розподілу рівня нітриту залежно від ступеня АГ (рис. 3) показала, що рівень нітриту в міру підвищення рівня АГ постійно зменшувався, особливо в пацієнтів з АГ II ступеня. Отже, між ступенем АГ та рівнем нітриту був встановлений істотний обернений зв'язок.

На рис. 4 наведена діаграма розподілу відсотка ПЗВД залежно від ступеня АГ. Видно, що в осіб з АГ і без АГ значущо відрізнявся показник ПЗВД, крім того, звертає на себе увагу значна варіабельність показників (максимум-мінімум), що свідчить про вірогідність впливу на цей показник зовнішніх чинників, у тому числі й лікувальних заходів.

Важливим етапом аналізу було вивчення зв'язків між показниками судинорухової ендотеліальної функції та стадією АГ, оскільки в цьому випадку ми можемо з'ясувати вплив ендотеліальної дисфункції на ураження органів-мішеней (табл. 4).

Оскільки розбіжність між групами за зазначеними показниками виявилася істотною, для більш детального аналізу було проведено множинне (попарне) порівняння. Його результати наведені в табл. 5.

Слід сказати, що отримані результати порівняння осіб без АГ та з АГ з огляду на стадію захворювання мали дещо інший характер на відміну від ступеня АГ. Так, рівень ЕТ-1 мав значення для субклінічного ураження органів-мішеней на тлі АГ лише для пацієнтів з початковими проявами ХІМ порівняно з особами без АГ. Рівень нітриту та відсоток ПЗВД значущо знижувалися в осіб із субклінічним ураженням органів-мішеней на тлі АГ (II стадія) порівняно з пацієнтами без АГ та субклінічного ураження органів-мішеней на тлі АГ.

При розподілі пацієнтів залежно від стадії та ступеня АГ і оцінки зв'язків між показниками судинорухової функції ендотелію була виявлена незначна кореляція або її відсутність між показниками в осіб з АГ за винятком пари ознак: рівень нітриту та відсоток

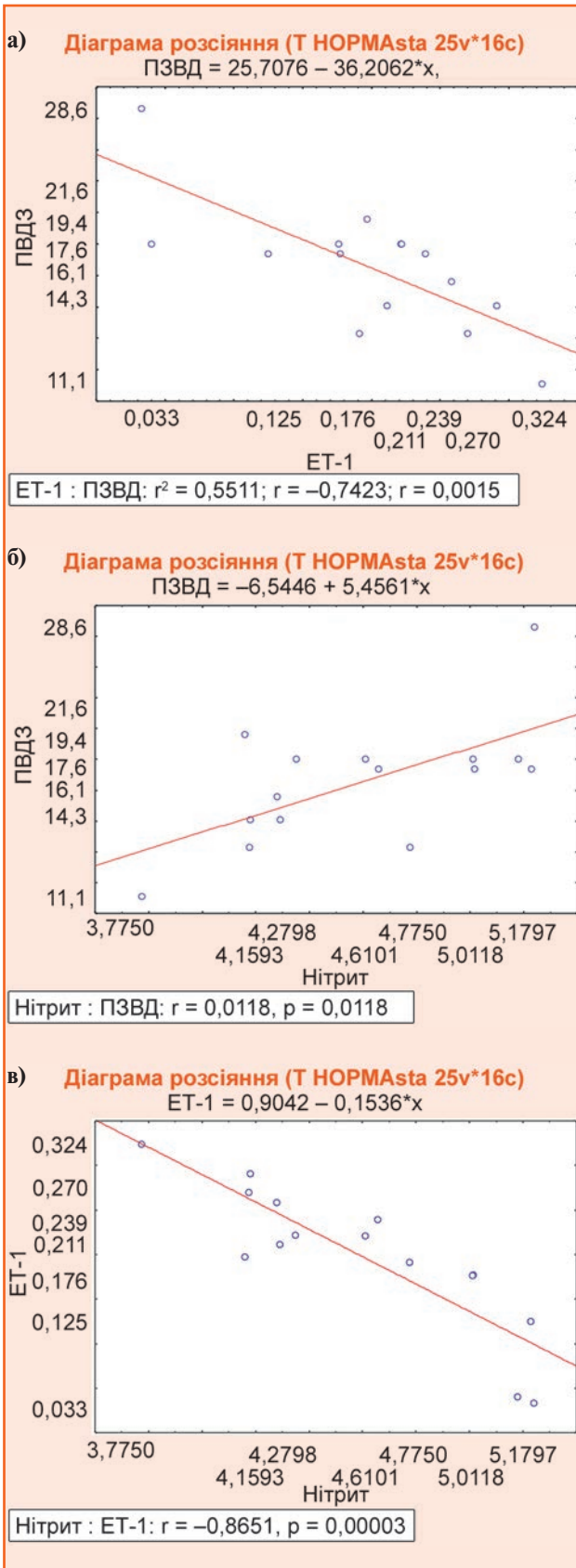


Рисунок 1. Діаграми розсіяння показників у контрольній групі відповідно до показників: а) відсотка ПЗВД та ET-1; б) відсотка ПЗВД та нітриту; в) відсотка ET-1 та нітриту

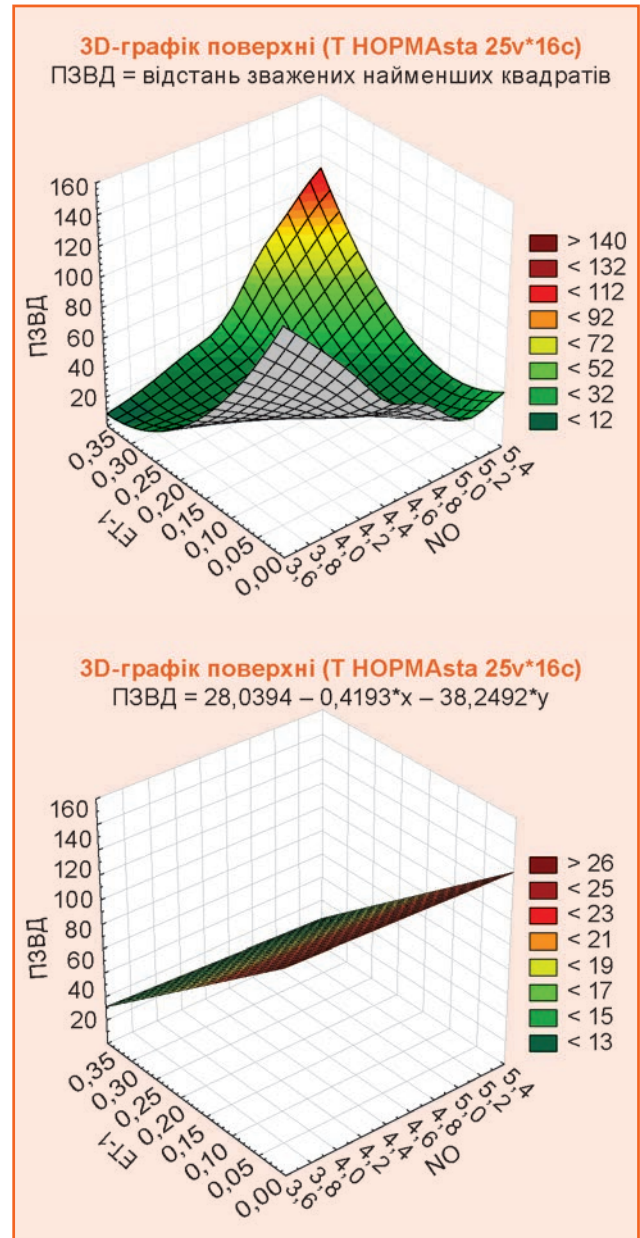


Рисунок 2. 3D-модель взаємної спряженості рівнів нітриту, ET-1 та відсотка ПЗВД у пацієнтів контрольної групи

Таблиця 2. Результати порівняння розподілів ознак серед обстежених пацієнтів за ступенем АГ (Me, p-значення для критерію Краскела – Уолліса)

Ознака	Групи за ступенем АГ			P
	АГ відсутня	АГ I ст.	АГ II ст.	
ET-1	0,211	0,420	0,395	0,005
Нітрит	5,13	4,8	2,9	0,000
Відсоток ПЗВД	13,3	10,0	9,7	0,000

Таблиця 3. Результати множинного порівняння груп за ступенем АГ

Порівнювані групи	Показник	Р-значення
АГ I ст. — АГ II ст.	ЕТ-1	0,9
	Нітрит	0,000*
	Відсоток ПЗВД	0,06
Відсутність АГ — АГ I ст.	ЕТ-1	0,002*
	Нітрит	0,03
	Відсоток ПЗВД	0,000*
Відсутність АГ — АГ II ст.	ЕТ-1	0,03
	Нітрит	0,000*
	Відсоток ПЗВД	0,000*

Примітка: * — за умовами множинного порівняння ($p < 0,017$) відмінності між групами є не випадковими для критерію Манна — Уїтні.

Таблиця 4. Результати порівняння розподілів ознак серед обстежених пацієнтів за стадією АГ (Me, p-значення для критерію Краскела — Уолліса)

Ознака	Групи за стадією АГ			P
	АГ відсутня	АГ I ст.	АГ II ст.	
ЕТ-1	0,211	0,301	0,458	0,001
Нітрит	5,128	5,113	3,4	0,000
Відсоток ПЗВД	13,3	10,6	9,4	0,000

ПЗВД мали сильний прямий зв'язок в осіб з АГ I ступеня ($r = 0,5$; $p = 0,000$), а рівні ЕТ-1 та нітриту обернено помірно корелювали в групах пацієнтів з АГ I ступеня ($r = -0,36$; $p = 0,011$) та без АГ ($r = -0,3$; $p = 0,03$).

Висновки

Виявлено, що початкові прояви ХІМ розвивалися на тлі порушення взаємозв'язків між протилежно направленими чинниками, що вивільняються з ендотеліоцитів.

Було встановлено, що підвищення рівня ЕТ-1 мало значення для ініціації АГ (незалежно від ступеня підвищення АТ) в осіб із початковими проявами ХІМ та відіграло значущу роль у субклінічному ураженні органів-мішеней на тлі АГ порівняно з особами без АГ та початковими проявами ХІМ. Тоді як рівень нітриту та ПЗВД значущо знижувалися при підвищенні ступеня АТ, особливо в пацієнтів з субклінічним ураженням органів-мішеней на тлі АГ (II стадія) порівняно з особами без АГ та субклінічного ураження органів-мішеней на тлі АГ.

Отже, можна припустити, що у випадку сумнівів щодо ініціації або призначення комбінованої антигіпертензивної терапії у пацієнтів з підвищеним АТ показники судинорухової функції можуть надати необ-

Таблиця 5. Результати множинного порівняння груп за стадією АГ

Групи	Показник	Р-значення
АГ I ст. — АГ II ст.	ЕТ-1	0,04
	Нітрит	0,000*
	Відсоток ПЗВД	0,000*
Відсутня АГ — АГ I ст.	ЕТ-1	0,08
	Нітрит	0,3
	Відсоток ПЗВД	0,04
Відсутня АГ — АГ II ст.	ЕТ-1	0,000*
	Нітрит	0,000*
	Відсоток ПЗВД	0,000*

Примітка: * — за умовами множинного порівняння ($p < 0,017$) відмінності між групами є не випадковими для критерію Манна — Уїтні.

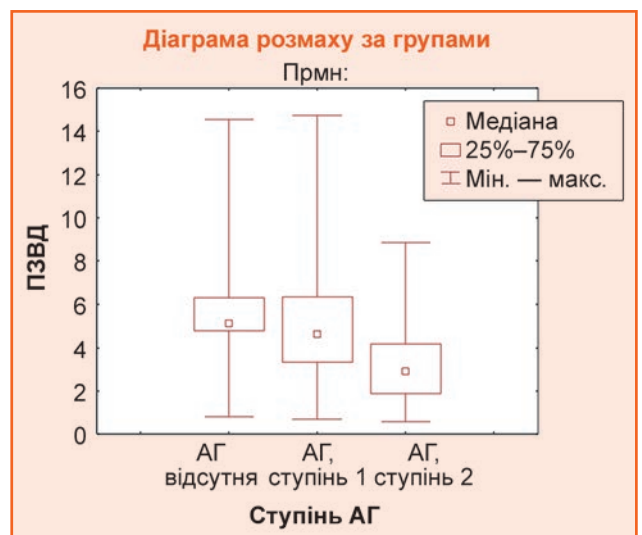


Рисунок 3. Розподіл рівня нітриту залежно від ступеня АГ

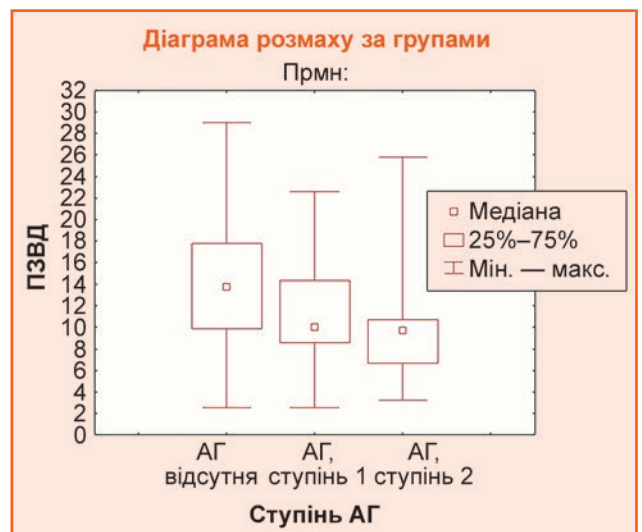


Рисунок 4. Розподіл відсотка ПЗВД залежно від ступеня АГ

хідну інформацію щодо ураження судинної системи у пацієнтів із початковими проявами ХІМ.

Список літератури

1. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. — М.: МедиаСфера, 2002. — 312 с.
2. Aird W.C. Phenotypic heterogeneity of the endothelium: I. Structure, function, and mechanisms // *Circulation Research*. — 2007. — 100(2). — 158-173.
3. Celermajer D.S. Noninvasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D.S. Celermajer, K.E. Sorensen, V.M. Goochetal // *Lancet*. — 1992. — 340. — 1111-1115.
4. Davignon J., Ganz P. Role of Endothelial Dysfunction in Atherosclerosis // *Circulation*. — 2004. — 109. — 27-32.
5. Green D. Point: flow-mediated dilation does reflect nitric oxide-mediated endothelial function // *J. Appl. Physiol.* — 2005. — 99. — 1233-1234.
6. Harris A.R., Nishiyama S.K., Wray D.W., Richardson R.S. Ultrasound Assessment of Flow-Mediated Dilation // *Hypertension*. — 2010. — 55. — 1075-1085.
7. Kaiser D.R., Billups K., Mason C., Wetterling R., Lundberg J.L., Bank A.J. Impaired brachial artery endothelium-dependent and -independent vasodilation in men with erectile dysfunction and no other clinical cardiovascular disease // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2004. — 43. — 179-184.
8. Kuvin J.T., Karas R.H. Clinical utility of endothelial function testing: ready for prime time? // *Circulation*. — 2003. — 107(25). — 3243-3247.
9. Mancia G. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension // *J. of Hypertension*. — 2013. — 31. — 1281-1357.
10. Pretnar Oblak J. Cerebral Endothelial Function Determined by Cerebrovascular Reactivity to L-Arginine // *Bio Med. Research International*. — <http://dx.doi.org/10.1155/2014/601515>
11. Rajendran P., Rengarajan T., Thangavel J., Nishigaki Y., Sakthisekaran D., Sethi G., Nishigaki I. The Vascular Endothelium and Human Diseases // *Int. J. Biol. Sci.* — 2013. — 9(10). — 1057-1069.
12. Wardlaw J., Smith E., Cordonnier Ch. et al. Neuroimaging standards for research in to small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration // *Lancet Neurol.* — 2013. — 12. — 822-38.

Отримано 04.04.16 ■

Трещинская М.А., Головченко Ю.И., Клименко А.В., Бельская И.В.

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ВЗАИМОСВЯЗЕЙ МЕЖДУ СОСУДОДВИГАТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИЕЙ ЭНДОТЕЛИЯ И АРТЕРИАЛЬНЫМ ДАВЛЕНИЕМ У ЛИЦ С НАЧАЛЬНЫМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ МОЗГА

Резюме. Введение. Одним из наиболее агрессивных сосудистых факторов риска развития хронической и острой ишемии мозга является артериальная гипертензия (АГ), которая длительное время имеет асимптомное течение. Выявление признаков повреждения сосудистой системы под влиянием сосудистых факторов риска в виде эндотелиальной дисфункции (ЭД) на ранних этапах развития патологического процесса дает основания для более тщательного скрининга рисков и активных профилактических мероприятий. Нами было проведено исследование, целью которого стала оценка сосудодвигательной функции эндотелия при начальных проявлениях хронической ишемии мозга в соответствии с наличием, степенью и стадией артериальной гипертензии. **Материалы и методы.** Нами было обследовано 306 пациентов с начальными проявлениями хронической ишемии мозга — сосудистыми факторами риска, соответствующими клиническими проявлениями и нейровизуализационными признаками поражения головного мозга легкой степени тяжести. Группу контроля составили 15 лиц без анамнестических, клинических, инструментальных и лабораторных признаков сосудистых и других тяжелых соматических заболеваний. Всем пациентам проводились общеклинические, клинко-неврологические, клинко-инструментальные и клинко-лабораторные обследования. С целью оценки сосудодвигательной функции эндотелия проводились компрессионная проба на потокозависимую вазодилатацию (ПЗВД), определялись уровни эндотелина-1 и нитрита (стабильного метаболита NO) в сыворотке крови пациентов. **Результаты и их обсуждение.** Анализ связей между показателями сосу-

додвигательной функции эндотелия контрольной группы показал наличие значимых ($p = 0,000$) связей между ними: между ЭТ-1 и процентом ПЗВД (обратная, $r = -0,74$); нитритом и процентом ПЗВД (прямая, $r = 0,63$) и нитритом и ЭТ-1 (обратный, $r = -0,865$). Тогда как связь (по коэффициенту Спирмена) между представленными показателями в основной клинической группе была менее тесной, а именно: между процентом ПЗВД и ЭТ-1 — $r = -0,278$ ($p = 0,002$), процентом ПЗВД и нитритом — $r = 0,316$ ($p = 0,000$), ЭТ-1 и нитритом — $r = -0,367$ ($p = 0,000$), что оценивается как слабая корреляция. У 202/306 (66,0 %) обследованных пациентов была выявлена АГ. У 124/202 (61,4 %) больных определялась АГ I степени (АТ = 140–159/90–99 мм рт.ст.), у 78/194 (38,6 %) пациентов — АГ II степени (АТ = 160–179/100–109 мм рт.ст.). Пациенты с АГ III степени в исследование не включались. У 86/202 (42,6 %) больных была выявлена I стадия АГ и у 116/202 (57,4 %) пациентов — II стадия АГ. Сравнение пациентов с начальными проявлениями хронической ишемии мозга с АГ разных стадий и степеней по показателям сосудодвигательной функции эндотелия, а именно биохимическим показателям и проценту ПЗВД, показало, что группы неслучайно отличались между собой по некоторым показателям, для определения, по каким именно, было проведено попарное сравнение групп с помощью критерия Манна — Уитни. **Выводы.** Выявлено, что начальные проявления хронической ишемии мозга развивались на фоне нарушения взаимосвязи между противоположно направленными факторами, которые выделяются из эндотелиоцитов сосудов. Было установлено, что повышение уровня ЭТ-1 имело значение для инициации

АГ у лиц с начальными проявлениями хронической ишемии мозга и играло значимую роль в субклиническом поражении на фоне АГ в сравнении с лицами без АГ и с начальными проявлениями хронической ишемии мозга, тогда как уровень нитрита и процент ПЗВД значимо снижались по мере повы-

шения степени АГ, особенно у пациентов с субклиническим поражением органов-мишеней, в сравнении с лицами без АГ и субклинического поражения органов-мишеней на фоне АГ.

Ключевые слова: ишемия мозга, артериальная гипертензия, эндотелий.

Trishchynska M.A., Holovchenko Yu.I., Klymenko A.V., Belska I.V.

National Medical Academy of Postgraduate Education named after P.L. Shupyk, Kyiv, Ukraine

RELEVANT ASPECTS OF THE CORRELATION BETWEEN ENDOTHELIAL VASOMOTOR FUNCTION AND BLOOD PRESSURE IN PATIENTS WITH INITIAL MANIFESTATIONS OF CHRONIC CEREBRAL ISCHEMIA

Summary. Introduction. Hypertension is one of the most aggressive vascular risk factors for the development of chronic and acute cerebral ischemia, and for a long time it is asymptomatic. Detecting the signs of damage to the vascular system under the influence of vascular risk factors as endothelial dysfunction in the early stages of the pathological process gives rise for more thorough screening of risks and active preventive measures. We have carried out a study, whose purpose was to evaluate endothelial vasomotor function at the initial manifestations of chronic cerebral ischemia depending on the presence, degree, and stage of hypertension. **Materials and methods.** We have examined 306 people with initial symptoms of chronic cerebral ischemia — vascular risk factors, relevant clinical manifestations and neuroimaging signs of mild brain damage. The control group consisted of 15 healthy individuals with no anamnestic, clinical, instrumental and laboratory signs of vascular and other severe physical diseases. All patients underwent general clinical, clinical-neurological, clinical-instrumental and clinical-laboratory tests. To assess endothelial vasomotor function, we have performed compression test for flow-mediated vasodilatation (FMVD), as well as determined the levels of endothelin-1 (ET-1) and nitrite (a stable metabolite of NO) in the blood serum of patients. **Results and their discussion.** Analysis of correlation between indicators of endothelial vasomotor function in the control group showed the presence of significant ($p = 0.000$) relations between them: between ET-1 and the percentage of FMVD (inverse relationship, $r = -0.74$); nitrite and percentage of FMVD (direct, $r = 0.63$); nitrite and ET-1 (inverse, $r = -0.865$). While the correlation (by Spearman coefficient) between the given figures in the main clinical group had a lower density, namely: between percentage of FMVD and ET-1 — $r = -0.278$

($p = 0.002$), percentage of FMVD and nitrite — $r = 0.316$ ($p = 0.000$), ET-1 and nitrite — $r = -0.367$ ($p = 0.000$), which is considered as a weak correlation. 202/306 (66.0 %) examinees had hypertension. 124/202 (61.4 %) patients had I degree hypertension (blood pressure (BP) = 140–159/90–99 mmHg), 78/194 (38.6 %) patients — II degree hypertension (BP = 160–179/100–109 mmHg). Patients with III degree hypertension were not included in the study. 86/202 (42.6 %) patients had I stage hypertension, and 116/202 (57.4 %) patients — stage II hypertension. Comparison of patients with initial manifestations of chronic cerebral ischemia and with different degrees and stages of hypertension in terms of parameters of vasomotor endothelial function, such as biochemical indices and percentage of FMVD, showed that groups differed among themselves on some indicators not incidentally, but to clarify, by which exactly, a paired comparison of groups was performed using Mann-Whitney test. **Conclusions.** It was established that the initial manifestations of chronic ischemia of the brain developed on the background of correlations between oppositely directed factors released from endothelial cells. We have found that increasing the level of ET-1 was important for the initiation of hypertension in patients with initial symptoms of chronic cerebral ischemia and played a significant role in the subclinical lesions of target organs against the background of hypertension compared with those without hypertension and initial manifestations of chronic cerebral ischemia. While the levels of nitrite and FMVD significantly decreased with increasing degree of hypertension, especially in patients with subclinical damage of target organs, compared with those without hypertension and subclinical damage of target organs on the background of hypertension.

Key words: cerebral ischemia, hypertension, endothelium.