



М. В. ГЛОБА, І. Г. ВАСИЛЬЄВА, О. І. ЦЮБКО

ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова НАМН України», Київ

Оцінка ендотеліальної функції у пацієнтів з аневризматичним субарахноїдальним крововиливом

Мета — дослідити зміни вмісту нітриту та ендотеліну-1 у пацієнтів з аневризматичним субарахноїдальним крововиливом.

Матеріали і методи. Обстежено 31 пацієнта з церебральною артеріальною аневризмою, з них 23 — у гострий період субарахноїдального крововиливу (САК) унаслідок розриву аневризми, 8 — без розриву аневризми. Застосовано інструментальні методи обстеження (спіральна комп'ютерна томографія мозку, ультрасонографія, церебральна ангиографія). Вивчення вмісту нітриту у сироватці крові та цереброспінальній рідині проводили з використанням реактиву Грисса, рівня ендотеліну-1 у крові — методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням діагностичних наборів реагентів DRG (США). Зразки матеріалу отримано у 1-шу—3-тю та на 5—10-ту добу після крововиливу. До контрольної групи залучено 14 умовно здорових осіб.

Результати. Встановлено достовірне підвищення вмісту нітриту в цереброспінальній рідині хворих із САК у перші 3 доби захворювання ($p < 0,05$) порівняно з пацієнтами з нерозірваною аневризмою. Рівень нітриту в цереброспінальній рідині при САК знижувався при прогресуванні церебрального вазоспазму ($p < 0,05$). Встановлено статистично значуще ($p < 0,05$) збільшення вмісту нітриту в зразках крові хворих з несприятливими наслідками захворювання за шкалою виходів Глазго на 5—10-ту добу САК. Рівень ендотеліну-1 у сироватці крові хворих із САК був достовірно вищим порівняно з контрольною групою ($p < 0,001$), збільшувався на 2-й тиждень САК, а також при прогресуванні церебрального вазоспазму. Виявлено обернено пропорційну кореляцію між рівнями нітриту і ендотеліну-1 у крові на 2-й тиждень САК та при розвитку помірного вазоспазму.

Висновки. Збільшення рівня нітриту в цереброспінальній рідині у перші 3 доби після САК може свідчити про підвищення продукції оксиду азоту в ранній період захворювання, а зниження вмісту нітриту в цереброспінальній рідині пацієнтів з вазоспазмом — про виснаження продукції оксиду азоту або недостатню активність NO-синтази. Підвищення вмісту нітриту в крові хворих з несприятливими наслідками захворювання відображує складні механізми регуляції продукції оксиду азоту при САК. Збільшення рівня ендотеліну-1 у хворих із САК, а також при прогресуванні вазоспазму підтверджує його роль у розвитку вазоконстрикторних реакцій. Обернено пропорційна кореляція між вмістом ендотеліну-1 і нітриту в крові свідчить про дисбаланс між вазоконстрикторними та вазодилаторними агентами у гострий період САК.

Ключові слова: субарахноїдальний крововилив, церебральний вазоспазм, нітрит, ендотелін-1.

Одним із тяжких ускладнень субарахноїдального крововиливу (САК) унаслідок розриву церебральної аневризми є відстрочена ішемія мозку, яку діагностують у 30% пацієнтів із САК. Вона виявляється переважно на 4—10-ту добу після розриву аневризми. Її патогенез пов'язують з розвитком церебрального вазоспазму (ВС) [6, 7]. Результати

ангіографічних досліджень, виконаних протягом другого тижня після крововиливу, свідчать, що частота спазму мозкових артерій у цей період досягає 67% (від 40 до 97%) [7]. Вважають, що ангіографічно встановлений ВС спричиняє виникнення ішемії мозку через низку механізмів (редукція кровотоку у відповідних ділянках мозку, констрикція мікроциркуляторного русла, мікротромбоз), а також відстрочені ефекти раннього ушкодження мозку [10].

© М. В. Глоба, І. Г. Васильєва, О. І. Цюбко, 2015

Незважаючи на інтенсивні протягом останніх десятиріч дослідження механізмів розвитку ВС (постгеморагічної констриктивно-стенотичної артеріопатії), його патогенез остаточно не з'ясовано [5, 10]. Звуження артерій, яке виникає при САК, — це складний патофізіологічний процес, що не обмежується первинним скороченням гладеньком'язового комплексу судинних стінок після розриву аневризми. У патоморфологічних дослідженнях встановлено, що внаслідок перетворень зсідка крові та продуктів розпаду еритроцитів (оксигемоглобін та дезоксигемоглобін) виникає каскад процесів з активацією механізмів запалення та оксидантного стресу, що призводить до збільшення синтезу колагену і його якісних змін у судинній стінці [5].

Один із основних механізмів патогенезу — uszkodження ендотелію, який виконує такі функції, як ензиматична інактивація низки сполук, вивільнення вазодилаторних та вазоконстрикторних субстанцій. Оксигемоглобін індукуює порушення синтезу ендотеліальних чинників дилатації, провідним з яких є оксид азоту (NO). Його синтез з L-аргініну каталізує фермент NO-синтаза [15]. Дослідження у тварин продемонстрували, що рівень церебрального NO знижується протягом 10 хв після виникнення САК та підвищується надмірно через 24 год після цього [19]. Зниження концентрації NO може бути асоційоване з порушенням продукції нейрональної NO-синтази в адвентиції артерій, а також з послідовною депресією ендотеліальної NO-синтази, спричиненою ендогенним конкурентним інгібітором NO-синтази — асиметричним диметиларгініном під час вивільнення гемоглобіну із субарахноїдального зсідка [13]. В клінічних дослідженнях підвищений рівень церебрального NO виявляють через 24 год після САК. Це свідчить про несприятливий прогноз [12]. Існують повідомлення про підвищену концентрацію метаболітів NO (нітритів і нітратів) у периферійній крові та цереброспінальній рідині (ЦСР) після САК [4, 17].

При патологічних станах вміст біологічно активних сполук ендотеліального походження значно змінюється, що впливає на судинну реактивність. Ендотелій продукує низку потенційно констрикторних чинників, зокрема ендотелін — найпотужніший ендогенний активатор вазоконстрикції, який діє через активацію кальційзалежних та кальційнезалежних механізмів. Дисбаланс між продукцією NO та ендотеліну-1 зумовлює патогенез багатьох видів судинної патології, а у разі розвитку ВС після аневризматичного САК його розглядають як ключовий чинник [16]. Рівень ендотеліну-1 підвищується у плазмі протягом хвилин після САК та досягає піку на 3-тю—4-ту добу після крововиливу. Збільшення кількості відповідних рецепторів на клітинах гладенької мускулатури судин спостерігають також у віддалений період [18]. Ендотелін-1 може провокувати тривалу вазоконстрикцію безпосередньо, а також шляхом індукції морфологічних змін, таких як фіброз або гіпер-

плазія у стінці судини [11]. Хоча в експериментальних та клінічних дослідженнях встановлено зв'язок вмісту ендотеліну-1 у ЦСР при САК з розвитком ВС, низка фактів свідчить про те, що підвищений рівень ендотеліну-1 у ЦСР може бути зумовлений пролонгованою церебральною ішемією після САК і відігравати роль медіатора, а не бути безпосередньою причиною виникнення ВС [14].

Мета роботи — дослідити зміни вмісту нітриту та ендотеліну-1 у пацієнтів з аневризматичним САК.

Матеріали і методи

Клініко-інструментальні дослідження проведені у 31 хворого з артеріальною аневризмою головного мозку, які проходили обстеження та лікування в Інституті нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України. Середній вік хворих — $(47,1 \pm 8,2)$ року (від 27 до 64 років). Жінок було 12, чоловіків — 19. У гострий період САК унаслідок розриву церебральної аневризми (ЦА) госпіталізовано 23 хворих переважно у перший тиждень від початку захворювання, у «холодний період» для проведення планової операції з виключення аневризми — 8.

Для обстеження застосовано нейровізуалізаційний (спірально комп'ютерну томографію (СКТ) мозку) та ультрасонографічний (дуплексне сканування судин голови та шиї) метод, транскраніальну доплерографію (для діагностики та динамічного спостереження за ВС), церебральну ангиографію (для верифікації ЦА та встановлення ВС).

Ступінь ВС визначали на підставі ангиографічних та доплерографічних критеріїв: легкий (звуження до 50 % просвіту артерії, систолічна лінійна швидкість кровотоку (ЛШК) — 120—160 см/с), помірний (звуження 50—75 % просвіту, систолічна ЛШК — 160—240 см/с) та виражений (звуження понад 75 % просвіту, систолічна ЛШК > 240 см/с) [6].

Усім хворим за встановленими показаннями проводили хірургічне виключення ЦА у 1-шу—2-гу добу після госпіталізації.

Неврологічний статус оцінювали за шкалою NIHSS, найближчі наслідки захворювання — за модифікованою шкалою наслідків Глазго (2002).

Рівень нітриту визначали у сироватці крові пацієнтів з периферійної вени 23 хворих із САК (у 10 — під час гострого періоду, 33 зразки) та 8 хворих з нерозірваною ЦА (8 зразків). Зразки ЦСР брали з базальних цистерн мозку під час операції (27 зразків у хворих із САК та 8 — у пацієнтів з нерозірваною ЦА).

Біологічний матеріал у хворих із САК отримували та аналізували з урахуванням терміну гострого періоду розриву ЦА: у 1-шу—3-тю добу після САК (16 зразків сироватки крові, 15 зразків ЦСР) та на 5—10-ту добу (17 зразків сироватки крові, 12 зразків ЦСР). Вибір строків досліджень відповідав типовій динаміці розвитку ВС при САК. Для порівняння результатів узяли зразки сироватки крові у 14 умовно здорових осіб такої ж вікової групи (се-

редній вік — $(47,0 \pm 7,4)$ року), зразки ліквору з базальних цистерн — у 8 пацієнтів з ЦА, прооперованих у «холодний період».

Визначення концентрації нітриту/нітрату (NO_x) у сироватці крові та ЦСР проводили з використанням реактиву Грисса [9]. Суть методу визначення NO_x у сироватці крові полягає в тому, що кадмій за наявності цинку відновлює нітрат до нітриту [8]. Звільнення від білка сироватки крові проводили за методом П. П. Голикова та співавт. [2]. Проби сироватки крові заморожували і зберігали за температури мінус 30°C до вимірювання. Перед визначенням концентрації NO_x у зразках сироватки крові останні піддавали розморожуванню та депротейнізували додаванням 0,8 мл 0,5 М NaOH та 0,8 мл 10% розчину сульфату цинку до 0,4 мл сироватки. Вміст пробірки перемішували впродовж 30 с та центрифугували протягом 10 хв за 10000 g. Надосадову рідину (1,5 мл) змішували з таким самим об'ємом реактиву Грисса (1% сульфаниламід, 0,1% нафталендіамін, 2,5% фосфорна кислота) та інкубували 15 хв за кімнатної температури. Вимірювання абсорбції розчину проводили спектрофотометрично за довжини хвилі 546 нм. Концентрацію NO_x у сироватці крові визначали за допомогою стандарту (нітрит натрію) [2].

Вміст ендотеліну-1 визначали за допомогою методу твердофазного імуноферментного аналізу з використанням діагностичних наборів реагентів DRG (США). Матеріалом для дослідження була сироватка крові 16 хворих, яку брали з периферичної вени до операції в 1-шу—3-тю добу після САК (12 зразків) та на 5—10-ту добу (14 зразків, 10 хворих обстежено повторно), а також сироватка крові 13 умовно здорових осіб такого самого віку.

Статистичну обробку результатів досліджень проводили з використанням критеріїв для непараметричних даних: критерію Манна—Уїтні (U), критерію знакових рангів Вілкоксона (Z), коефіцієнта кореляції Спірмена (ρ). Результати наведено у вигляді медіани (Me) та 1-го і 3-го квантилів (Q_1 — Q_3).

Результати та обговорення

Наявність САК підтверджено у 23 хворих з розривом ЦА за даними СКТ мозку: в 16 спостереженнях встановлено неускладнений САК, у 4 — САК, ускладнений паренхіматозним компонентом, у 3 —

також вентрикулярним крововиливом. У 31 пацієнта за даними церебральної ангиографії встановлено наявність ЦА каротидного басейну: у 20 — у басейні передньої мозкової артерії, у 6 — у внутрішній сонній артерії, в 5 — у середній мозковій артерії. Перебіг захворювання ускладнився розвитком церебрального ВС у 16 пацієнтів із САК, частота якого була максимальною на 7-му—11-ту добу захворювання. Тяжкість ВС відповідала помірному ступеню в 11 хворих, вираженому — у 5. Відтермінована ішемія мозку на тлі вираженого церебрального ВС розвинулася у 3 пацієнтів: неврологічні порушення легкого ступеня тяжкості відзначено у 2 випадках (4 та 7 балів за шкалою NIHSS), середнього ступеня — в 1 (10 балів).

Неврологічні ускладнення, не пов'язані з ВС, виявлено у 5 хворих із САК. Розвиток ускладнень був зумовлений тяжкістю субарахноїдально-паренхіматозного крововиливу в 3 пацієнтів, хірургічними ускладненнями — у 2. Безпосередні наслідки захворювання у хворих із розривом ЦА: видужали 15 пацієнтів, помірна інвалідизація була у 3, значна інвалідизація — у 3, померли 2 хворих. Усі хворі без розриву ЦА одужали.

Діапазон рівня нітриту в сироватці крові у контрольній групі — від 1,3 до 8,1 мкмоль/л (табл. 1), у хворих з нерозірваною ЦА — від 0,7 до 6,4 мкмоль/л, у пацієнтів з розривом ЦА у 1-шу—3-тю добу після САК — від 0,64 до 13,02 мкмоль/л, на 5—10-ту добу — від 0,34 до 15,72 мкмоль/л. Отже, вміст нітриту в сироватці хворих із САК був вищим порівняно з контрольною групою протягом перших двох тижнів від початку захворювання, але різниця була недостовірною.

Результати дослідження вмісту нітриту в ЦСР свідчили про підвищення його рівня у більшості хворих із САК. За контрольні показники було прийнято діапазон значень у хворих з ЦА без розриву в «холодний» період захворювання — 0,0—0,07 мкмоль/л. Рівень нітриту в ЦСР хворих з розривом ЦА у 1-шу—3-тю добу після САК варіював від 0,58 до 3,87 мкмоль/л, на 5—10-ту добу — від 0,19 до 2,48 мкмоль/л і був достовірно вищим порівняно з пацієнтами без розриву ЦА ($U = 8,5$, $p < 0,05$), більш значне підвищення було в перші 3 доби після розвитку САК (див. табл. 1).

Т а б л и ц я 1

Рівень нітриту в сироватці крові та цереброспинальній рідині (Me (Q_1 — Q_3)), мкмоль/л

Показник	Пацієнти із САК		Пацієнти без САК	Контрольна група
	1-ша — 3-тя доба	5—10-та доба		
NO_x у сироватці крові	5,11 (4,68—5,88) (n = 16)	4,89 (3,72—7,89) (n = 17)	3,55 (1,76—5,78) (n = 8)	4,15 (2,51—5,32) (n = 14)
NO_x у цереброспинальній рідині	0,86 (0,63—1,27)* (n = 15)	0,43 (0,28—0,72) (n = 12)	0 (0—0,02) (n = 8)	—

* Різниця щодо пацієнтів без САК статистично значуща ($U = 8,5$, $p < 0,05$).

Дослідження, проведені у 10 пацієнтів у динаміці гострого періоду САК, виявили різну спрямованість змін вмісту нітриту на 1-й та 2-й тиждень крововиливу залежно від тяжкості перебігу і наслідків захворювання. Так, у 7 хворих, які одужали, відзначено поступове зменшення рівня нітриту: від 5,18 мкмоль/л (4,23—8,02 мкмоль/л) у 1-шу—3-тю добу до 4,19 мкмоль/л (3,21—5,95 мкмоль/л) на 5—10-ту добу після САК. У 3 хворих з несприятливими наслідками захворювання (розвиток неврологічних ускладнень, ішемії, за даними СКТ мозку, у 2 пацієнтів, летальний наслідок у 1 хворого) цей показник, навпаки, зростав — від 5,11 мкмоль/л (4,60—6,24 мкмоль/л) у 1-шу—3-тю добу до 9,50 мкмоль/л (8,69—10,05 мкмоль/л) на 5—10-ту добу після крововиливу ($Z = 1,99$, $p < 0,05$) (рис. 1). У всіх 8 хворих з несприятливими наслідками захворювання (значна інвалідизація, летальний наслідок) вміст нітриту був високим: у сироватці крові — 7,59 мкмоль/л (5,40—8,61 мкмоль/л), у ЦСР — 1,23 мкмоль/л (0,79—2,07 мкмоль/л), тоді як у 15 хворих, які одужали, — низьким: відповідно 4,69 мкмоль/л (4,08—6,84 мкмоль/л) та 0,64 мкмоль/л (0,61—1,05 мкмоль/л).

Для встановлення взаємозв'язку між показниками неспецифічно запальних процесів та розвитком церебрального ВС зіставлено результати дослідження рівня нітриту в сироватці крові та ЦСР з характером і тяжкістю ВС, визначеними за даними інструментальних досліджень. Для аналізу хворих розподілили на три підгрупи: 1) пацієнти без ознак ВС або з ознаками легкого ВС (0—I ступеня) — 14 зразків сироватки крові, 11 — ЦСР; 2) пацієнти з ознаками помірного ВС (II ступеня) — по 13 зразків відповідно; 3) пацієнти з ознаками вираженого ВС (III ступеня) — 6 та 3 зразки.

Зіставлення вмісту нітриту в сироватці крові хворих із САК з характером церебрального ВС виявило тенденцію до його збільшення у міру збільшення тяжкості ВС: у пацієнтів без ВС або при легкому ВС — 4,72 мкмоль/л (3,59—5,29 мкмоль/л), у разі помірного ВС — 4,89 мкмоль/л (3,65—7,60 мкмоль/л), у разі вираженого ВС — 6,87 мкмоль/л (5,13—9,92 мкмоль/л) (рис. 2).

Заслужують на увагу результати зіставлень рівня нітриту у ЦСР з характером ВС у хворих у гострий період САК. Відповідно до зростання ступеня тяжкості ВС вміст нітриту зменшувався: у пацієнтів без ВС або при легкому ВС (11 спостережень) — 0,86 мкмоль/л (0,43—1,56 мкмоль/л), при помірному ВС (13 спостережень) — 0,73 мкмоль/л (0,43—0,86 мкмоль/л), при вираженому ВС (3 спостереження) — 0,36 мкмоль/л (0,35—0,39 мкмоль/л), різниця між показниками при помірному ВС та без нього достовірна ($U = 7$, $p < 0,05$).

З огляду на те, що для патогенезу порушень при судинній патології дисбаланс між продукуванням NO та синтезом найсильнішого вазоконстриктора — ендотеліну — є ключовим чинником, визна-

чено рівень ендотеліну-1 у сироватці крові хворих із САК залежно від терміну від початку захворювання (табл. 2). У хворих із САК вміст ендотеліну-1 протягом гострого періоду був достовірно вищим порівняно з показником контрольної групи ($p < 0,001$), особливо на другий тиждень від початку захворювання.

Дослідження вмісту ендотеліну-1 у 10 пацієнтів у динаміці гострого періоду САК виявили однобічну спрямованість змін у пацієнтів з різними наслідками захворювання. Поступове зростання рівня ендотеліну-1 протягом перших 2 тижнів після САК відзначено як у 3 хворих з несприятливими наслід-

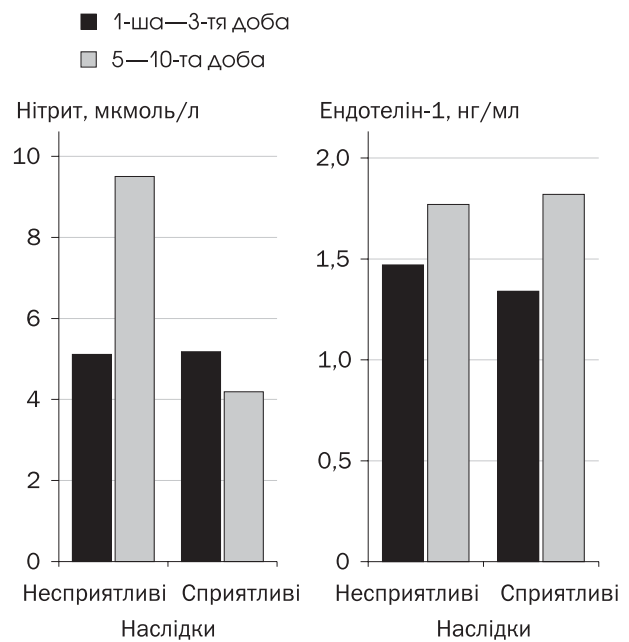


Рис. 1. Динаміка вмісту нітриту та ендотеліну-1 у крові хворих залежно від наслідків захворювання

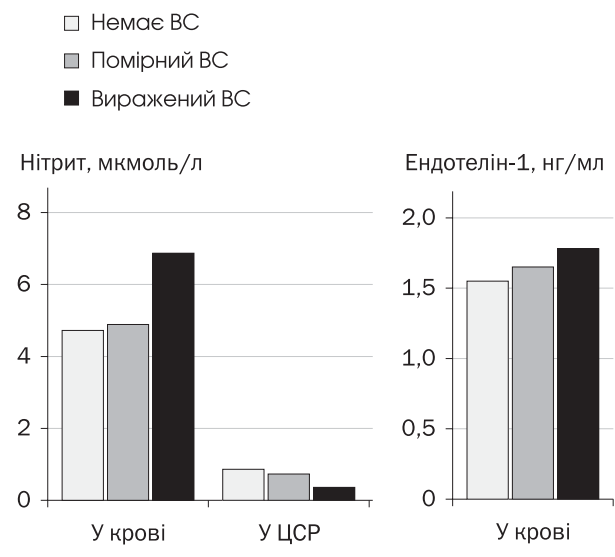


Рис. 2. Уміст нітриту та ендотеліну-1 залежно від характеру церебрального вазоспазму

Таблиця 2

Рівень ендотеліну-1 у сироватці крові, нг/мл

Група	Мінімум	Максимум	Me	Q ₁	Q ₃	
Контрольна (n = 13)	0,12	0,54	0,39	0,14	0,47	
Пацієнти із САК	1-ша—3-тя доба (n = 12)	0,29	1,65	1,43*	0,87	1,69
	5—10-та доба (n = 14)	0,33	2,90	1,79*	1,11	2,20

Різниця щодо показників контрольної групи статистично значуща: * $U = 11$, $p < 0,001$; ** $U = 19$, $p < 0,001$.

ками (від 1,47 нг/мл (0,68—1,78 нг/мл) у 1-шу—3-тю добу до 1,77 нг/мл (0,96—2,04 нг/мл) на 5—10-ту добу), так і у 7 пацієнтів, які одужали (від 1,34 нг/мл (1,24—1,42 нг/мл у 1-шу—3-тю добу до 1,82 нг/мл (1,57—2,26 нг/мл) на 5—10-ту добу). Достовірність динаміки збільшення рівня ендотеліну-1 на початку другого тижня після САК підтверджено для хворих, які одужали ($Z = 1,9$, $p < 0,05$).

Зіставлено вміст ендотеліну-1 у сироватці крові пацієнтів із САК з характером ВС. Визначено тенденцію до збільшення рівня ендотеліну-1 відповідно до прогресування спазму: у 10 пацієнтів без ознак ВС або з ознаками легкого ВС на час забору зразків — 1,55 нг/мл (1,22—1,77 нг/мл), у 11 пацієнтів з ознаками помірного ВС — 1,65 нг/мл (0,66—2,15 нг/мл), у 5 пацієнтів з ознаками вираженого ВС — 1,78 нг/мл (1,57—1,82 нг/мл). Статистичну значущість різниці підтверджено для показників ендотеліну-1 при прогресуванні ВС від 0—I до II ступеня ($Z = 2,2$, $p < 0,05$).

Установлено, що підвищення вмісту ендотеліну-1 у сироватці крові хворих із САК підвищує ризик зростання церебрального ВС у середньому втричі (в 0,6—15,0 разів; оцінка ризику — 3; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,6—14,8; $\chi^2 = 5,62$; кореляція $\Phi_i = 0,79$; $p < 0,05$).

Підвищення рівня нітриту в сироватці крові хворих із САК може бути маркером несприятливих наслідків захворювання, підвищує ризик у середньому в 6 разів (в 1—36 разів; оцінка ризику — 6; 95% ДІ 1,0—35,8; $\chi^2 = 5,14$; кореляція $\Phi_i = 0,75$, $p < 0,05$).

З огляду на різноспрямовану дію оксиду азоту та ендотеліну-1 у патогенетичних механізмах формування вазоспастичної реакції після САК, проведено кореляційний аналіз отриманих результатів залежно від терміну перебігу захворювання та ступеня тяжкості ВС. Установлено статистично значу-

щу обернено пропорційну кореляцію між цими показниками на другий тиждень перебігу захворювання у пацієнтів без церебрального ВС, а також при зростанні ВС до помірного ступеня (табл. 3). Виявлено статистично значущі відмінності у динаміці вмісту нітриту (зниження) та ендотеліну-1 (підвищення) на 5—10-ту добу за критерієм Вілкоксона ($Z = 1,99$, $p = 0,046$).

Таким чином, найважливішим елементом патогенезу при САК є порушення балансу між вазоконстрикторними та вазодилаторними агентами у стінках спазмованих артерій: вміст ендогенного вазодилатора — оксиду азоту — знижується, а вазоконстрикторного пептиду ендотеліну — ендотеліну-1 — зростає.

Патофізіологічні процеси, які призводять до підвищення рівня нітриту в сироватці крові та ЦСР при аневризматичному САК, досить складні. Це підтверджує неоднозначність отриманих результатів. Достовірно вищий рівень нітриту у ЦСР переважно у перші 3 доби після САК може свідчити про підвищення продукції NO у ЦСР безпосередньо після крововиливу, а зниження вмісту нітриту в зразках пацієнтів з вираженим ВС порівняно з хворими, в яких його немає, — про недостатність або виснаження однієї з трьох форм NO-синтази (індуцибельної та/або ендотеліальної) у цей період. Є дані про зниження вмісту нітриту у ЦСР відповідно до прогресування церебрального ВС [3, 4]. Проведена нами раніше оцінка маркерів функціонального стану судинної системи в когорті пацієнтів із САК виявила значне підвищення рівня аутоантитіл до NO-синтази більш ніж у половини обстежених. Вищі показники аутоантитіл спостерігали у пацієнтів без ВС [1]. Виявлення статистично значущих відмінностей для зростання ВС лише до помірного ступеня можна пояснити недостатньою кількістю зразків осіб з вираженим ВС.

Таблиця 3

Кореляційний зв'язок між умістом нітритів та ендотеліну-1 у сироватці крові обстежених осіб

Показник	Контрольна група (n = 13)	Пацієнти із САК		Легкий вазоспазм або немає (n = 10)	Помірний вазоспазм (n = 11)	Виражений вазоспазм (n = 5)
		1-ша—3-тя доба САК (n = 12)	5—10-та доба САК (n = 14)			
Коефіцієнт Спірмена	0,377	0,161	-0,609	-0,711	-0,719	0,500
p	0,20	0,62	0,04	0,02	0,02	0,67

Збільшення вмісту нітриту на початку другого тижня після крововиливу в сироватці крові хворих з ускладненим перебігом захворювання та неврологічними порушеннями можна пояснити активацією інших процесів унаслідок розвитку церебральної ішемії, зокрема участю нейрональної NO-синтази в механізмах вазодилатації. Різноманітність механізмів дії NO у формуванні судинної відповіді при САК зумовлює необхідність диференційованого підходу при застосуванні терапії, спрямованої на збільшення продукції оксиду азоту, зокрема донаторів NO, можливо, з урахуванням вмісту його метаболіту — нітриту, який можна застосувати як маркер активності NO у пацієнтів із САК.

Ендотелін-1, який має сильну вазоконстрикторну дію, бере участь у патогенезі різних атеросклеротичних та запальних захворювань церебральних судин. При розвитку церебрального ВС роль ендотеліальної дисфункції і зокрема вазоконстриктора ендотеліну-1 є провідною. Про це свідчить встановлене нами підвищення його рівня у сироватці крові протягом усього досліджуваного терміну перебігу захворювання з тенденцією до зростання на 5—10-ту добу гострого періоду САК та зв'язок динаміки вмісту ендотеліну-1 з прогресуванням ВС. У цьому напрямі триває пошук терапевтичних засобів для інгібування попередників ендотеліну (зокрема ендотеліконвертувального ензиму) з метою профілактики та лікування церебрального ВС при САК.

Висновки

Установлене достовірне підвищення рівня нітриту в цереброспінальній рідині хворих із субарах-

ноїдальним крововиливом у перші 3 доби після крововиливу ($p < 0,05$) може свідчити про підвищення продукції оксиду азоту в цей період захворювання. Нижчий вміст нітриту в цереброспінальній рідині пацієнтів з церебральним вазоспазмом ($p < 0,05$), можливо, є наслідком виснаження продукції оксиду азоту або недостатньої активності NO-синтази.

Вищий вміст нітриту в зразках крові хворих з несприятливими наслідками захворювання порівняно з таким у пацієнтів, які одужали, з достовірністю відмінностей на 5—10-ту добу захворювання ($p < 0,05$) свідчить про складні механізми регуляції продукції оксиду азоту внаслідок процесів, які супроводжують крововилив, та зумовлює необхідність застосування диференційованого підходу до вибору патогенетичної терапії.

Достовірне збільшення вмісту ендотеліну-1 у хворих із субарахноїдальним крововиливом порівняно з контрольною групою ($p < 0,001$), зростання його рівня на другий тиждень від початку захворювання, а також збільшення вмісту ендотеліну-1 відповідно до прогресування церебрального вазоспазму ($p < 0,05$) підтверджують його роль у розвитку патологічних вазоконстрикторних реакцій при субарахноїдальному крововиливі.

Обернено пропорційна кореляція між рівнями нітриту та ендотеліну-1 у сироватці крові хворих на другий тиждень від розвитку субарахноїдального крововиливу, а також у пацієнтів з вазоспазмом помірного ступеня та без нього свідчить про дисбаланс між вазоконстрикторними та вазодилаторними агентами в гострий період аневризматичного субарахноїдального крововиливу.

Література

1. Васильєва И. Г., Глоба М. В., Чопик Н. А., Сницар Н. Д. Оценка иммунобиохимических маркеров у пациентов с аневризматическим субарахноидальным кровоизлиянием // *Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа*. — 2013. — № 2 (18). — С. 69—79.
2. Голиков П. П., Николаева Н. Ю., Гавриленко И. А. // *Патол. физиол.* — 2000. — № 2. — С. 6—9.
3. Зозуля Ю. А., Сенько Л. Н., Цимейко О. А., Мороз В. В. Роль нитроксида цереброспинальной жидкости при субарахноидальном кровоизлиянии и вазоспазме // *Укр. нейрохир. журн.* — 2003. — № 3. — С. 4—12.
4. Карпюк В. Б., Черняк Ю. С., Шубич М. Г. Лабораторный мониторинг состояния нитроксидергической вазорелаксации при субарахноидальном кровоизлиянии // *Клин. лаб. диагностика*. — 2000. — № 5. — С. 16—17.
5. Крылов В. В., Гусев С. А., Титова Г. П., Гусев А. С. Сосудистый спазм при субарахноидальном кровоизлиянии. — М.: Аким, 2001. — 208 с.
6. Хирургия аневризм головного мозга: в 3 т. / Под ред В. В. Крылова. — М., 2011. — Т. 1. — 423 с.
7. Dorsch N. W. C. Incidence, effects and treatment of ischaemia following aneurysm rupture // *Cerebral vasospasm* / Ed. by K. Sano, K. Takakura, N. F. Kassell, T. Sasaki. — Tokyo: University of Tokyo Press. — 1990. — P. 495—498.
8. Grand F., Guitton J., Goudable J. Optimisation of the measurement of nitrite and nitrate in serum by the Griess reaction // *Ann. Biol. Clin. (Paris)*. — 2001. — N 59. — P. 559—565.
9. Green L. C., Wagner D. A., Glogowski J. et al. Analysis of nitrate, nitrite, and [15N]nitrate in biological fluids // *Anal. Biochem.* — 1982. — N 126. — P. 131—138.
10. Macdonald R. L. Vasospasm: My first 25 years — what worked? What didn't? What next? // *Neurovascular Events After Subarachnoid Hemorrhage (Acta Neurochirurgica Supplement)*. — 2015. — Suppl. 120. — P. 1—10.
11. Mascia L., Fedorko L., Stewart D. L. et al. Temporal relationship between endothelin-1 concentrations and cerebral vasospasm in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage // *Stroke*. — 2001. — Vol. 32(5). — P. 1185—1189.
12. Ng W. H., Mochala S., Yeo T. T. et al. Nitric oxide and subarachnoid hemorrhage: elevated levels in cerebrospinal fluid and their implications // *Neurosurgery*. — 2001. — Vol 49 (3). — P. 622—627.
13. Pluta R. M. Dysfunction of nitric oxide synthases as a cause and therapeutic target in delayed cerebral vasospasm after SAH // *Cerebral Vasospasm. New Strategies in Research and Treatment (Acta Neurochirurg. Suppl.)*. — 2008. — Suppl. 104. — P. 139—147.

14. Pluta R.M., Boock R.J., Afslar J.K. et al. Source and cause of endothelin-1 release into cerebrospinal fluid after subarachnoid hemorrhage // *J. Neurosurg.* — 1997. — Vol. 87, N 2. — P. 287—293.
15. Sehba F., Chereshnev I., Mayani S. et al. Nitric oxide synthase in acute alteration of nitric oxide levels after subarachnoid hemorrhage // *Neurosurgery.* — 2004. — Vol. 55. — P. 671—678.
16. Suhardja A. Mechanisms of disease: roles of nitric oxide and endothelin-1 in delayed cerebral vasospasm produced by aneurysmal subarachnoid hemorrhage // *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* — 2004. — N 1. — P. 110—116.
17. Suzuki M., Asahara H., Endo S. et al. Increased levels of nitrite/nitrate in cerebrospinal fluid of patients with subarachnoid hemorrhage // *Neurosurg. Rev.* — 1999. — Vol. 22, N 2—3. — P. 96—98.
18. Thampatty B.P., Sherwood P.R., Gallek M.J. et al. Role of endothelin-1 in human aneurysmal subarachnoid hemorrhage: associations with vasospasm and delayed cerebral ischemia // *Neurocritical Care.* — 2011. — N 15 (1). — P. 19—27.
19. Yatsushige H., Calvert J.W., Cahill J., Zhang J.H. Limited role of inducible nitric oxide synthase in blood-brain barrier function after experimental subarachnoid hemorrhage // *J Neurotrauma.* — 2006. — Vol. 23(12). — P. 1874—1882.

М. В. ГЛОБА, И. Г. ВАСИЛЬЕВА, О. И. ЦЮБКО

ГУ «Институт нейрохирургии им. акад. А. П. Ромоданова НАМН Украины», Киев

Оценка эндотелиальной функции у пациентов с аневризматическим субарахноидальным кровоизлиянием

Цель — исследовать изменения содержания нитрита и эндотелина-1 у больных с аневризматическим субарахноидальным кровоизлиянием.

Материалы и методы. Обследован 31 пациент с церебральной артериальной аневризмой, из них 23 — в острый период субарахноидального кровоизлияния (САК) вследствие разрыва аневризмы, 8 — без разрыва аневризмы. Применены инструментальные методы обследования (спиральная компьютерная томография мозга, ультрасонография, церебральная ангиография). Изучение содержания нитрита в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости проводили с использованием реактива Грисса, уровня эндотелина-1 в крови — методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием диагностических наборов реагентов DRG (США). Образцы материала получены в 1-е—3-и и на 5—10-е сутки после кровоизлияния. В контрольную группу вошли 14 условно здоровых лиц.

Результаты. Установлено достоверное повышение содержания нитрита в цереброспинальной жидкости больных с САК в первые 3 суток заболевания ($p < 0,05$) по сравнению с пациентами с неразорвавшейся аневризмой. Уровень нитрита в цереброспинальной жидкости при САК снижался при прогрессировании вазоспазма ($p < 0,05$). Установлено статистически значимое ($p < 0,05$) повышение содержания нитрита в образцах крови больных с неблагоприятными исходами заболевания по шкале исходов Глазго на 5—10-е сутки после САК. Уровень эндотелина-1 у больных с САК был достоверно выше по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$), повышался на 2-ю неделю после САК, а также при прогрессировании церебрального вазоспазма. Установлена обратная пропорциональная корреляция между уровнями нитрита и эндотелина-1 в крови на 2-ю неделю САК и при развитии умеренного вазоспазма.

Выводы. Повышение уровня нитрита в цереброспинальной жидкости в первые 3 суток после САК может свидетельствовать о повышенной продукции оксида азота в ранний период заболевания, снижение содержания нитрита в цереброспинальной жидкости пациентов с вазоспазмом — об истощении продукции оксида азота или недостаточной активности NO-синтазы. Увеличение содержания нитрита в крови больных с неблагоприятными исходами заболевания отражает сложные механизмы регуляции продукции оксида азота при САК. Повышение уровня эндотелина-1 у больных с САК, а также при прогрессировании вазоспазма подтверждает его роль в развитии вазоконстрикторных реакций. Обратная пропорциональная корреляция между содержанием эндотелина-1 и нитрита в крови свидетельствует о дисбалансе между вазоконстрикторными и вазодилаторными агентами в острый период САК.

Ключевые слова: субарахноидальное кровоизлияние, церебральный вазоспазм, нитрит, эндотелин-1.

M. V. GLOBALA, I. G. VASILIEVA, O. I. TSIUBKO

SI «Institute of Neurosurgery named after acad. A. P. Romodanov of NAMS of Ukraine», Kyiv

Assessment of endothelial function in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage

Objective — to study the changes of nitric oxide and endothelin-1 content in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage.

Methods and subjects. The research is based on the results of examination and surgical treatment of 31 patients with cerebral arterial aneurysm. 23 patients were examined in the acute period of subarachnoid haemorrhage (SAH)

as a consequence of an aneurysm rupture; 8 patients had no aneurysm rupture. The instrumental methods of examination included spiral CT of the brain, ultrasonography and cerebral angiography. The study of nitrite content in blood serum and cerebrospinal fluid was conducted with the use of the Griess reagent. The content of endothelin-1 was found in blood serum with the help of enzyme-linked immunosorbent assay with the use of DRG diagnostic sets of reagents (USA). The SAH patients' material samples were taken at the 1—3 and 5—10 days following the haemorrhage. The control healthy group included 14 persons.

Results. The research established a reliable increase of nitrite levels in SAH patients' CSF compared to those in the control group, which was more significant during the first 3 days of the disease ($p < 0.05$). The nitrite level in the CSF of SAH patients decreased with the increase of the vasospasm severity ($p < 0.05$). The statistically significant increase of nitrite level was established in blood samples of the patients with adverse outcomes according to the Glasgow outcomes scale at 5—10 days following the SAH ($p < 0.05$). Endothelin-1 indices in the blood serum of SAH patients were reliably higher as compared to the control group ($p < 0.001$), they increased on the second week following the SAH onset and with cerebral vasospasm progression. The inverse correlation between the nitrite and endothelin-1 levels in the patient's blood samples on the second week following the SAH, and in patients with a moderate vasospasm was established.

Conclusions. The increase of nitrite levels in CSF during the first 3 days following the SAH may be evidence of the increase of nitrogen oxide production in the early period of the disease, while the decrease of its levels may indicate the attenuation of nitrogen oxide production or the insufficient activity of NO-synthase. The established increase of the nitrite content in blood of patients with adverse outcomes of the disease reflects the complex mechanisms of the regulation of nitric oxide production in SAH and determines the differential approach to the therapy. The increase of endothelin-1 content in patients with SAH and vasospasm progression confirms its role in the development of vasoconstrictive reactions, and received inverse correlation between endothelin-1 and nitrite indices in blood is a reflection of imbalance between the interrelation of vasoconstrictive and vasodilatory agents in the acute period of SAH.

Key words: subarachnoid haemorrhage, cerebral vasospasm, nitrite, endothelin-1.