



С. В. ЯРКОВА

Запорізький державний медичний університет,
ННМЦ «Університетська клініка»

Роль маркерів прогресування атеросклерозу та ендотеліальної дисфункції в діагностиці хронічної ішемії головного мозку

Мета — встановити значення маркерів атерогенезу, васкулярного ремоделювання та ендотеліальної дисфункції при хронічній ішемії головного мозку для оптимізації діагностичних заходів у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію (ДЕ) II стадії.

Матеріали і методи. Обстежено 181 пацієнта, з них 133 хворих на ДЕ II стадії на тлі церебрального атеросклерозу, артеріальної гіпертензії або їх поєднання. Також обстежено 48 пацієнтів відповідного віку без клінічних ознак цереброваскулярної патології. 3 біомаркерів вивчали матриксну металопротеїназу-9, С-реактивний білок, оксид азоту, показники ліпідограми.

Результати. Дослідження вмісту біомаркерів виявило статистично значуще збільшення їх рівня у хворих на ДЕ порівняно з групою контролю. Відзначено достовірні відмінності щодо вмісту біомаркерів між хворими з ураженням брахіоцефальних артерій зі стенозом та без стенозу. Зафіксовано підвищення рівня біомаркерів у осіб з більш значущим атеросклеротичним ураженням, нестабільними атероматами.

Висновки. Виявлено підвищення рівня більшості маркерів прозапальної активації, дестабілізації атеросклеротичних бляшок, ендотеліальної дисфункції та показників ліпідного обміну залежно від прогресування атеросклеротичного процесу, ремоделювання судин і дестабілізації атеросклеротичних бляшок, що свідчить про важливу роль цих чинників у процесах атеросклерозу, ендотеліальної дисфункції та ремоделювання судин і дає підставу вважати їх перспективними маркерами атерогенезу.

Ключові слова: ішемія головного мозку, атеросклероз, біологічні маркери, атеросклеротична бляшка, ендотеліальна дисфункція.

На сьогодні проблема хронічної ішемії головного мозку — одна з актуальних у клінічній медицині у зв'язку з великою частотою цієї патології, значним впливом її на якість життя і працездатність пацієнтів, високим рівнем інвалідизації та смертності [4].

Сучасна медицина приділяє велику увагу діагностиці цереброваскулярних захворювань (ЦВЗ) на ранньому етапі, прогнозуванню індивідуальних ризиків та перебігу захворювання. Нині досліджують біохімічні маркери прогресування ЦВЗ [1, 2, 7, 10, 12]. Традиційно загальний холестерин (ЗХС) та холестерин ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) розглядають як чинник ризику атеро-

склерозу. Проте відомо, що рівень ЗХС не завжди корелює з частотою цереброваскулярних подій у популяції.

Атеросклероз вважають багатофакторним захворюванням. Є відомості про роль у його прогресуванні дисфункції ендотелію, окиснених ліпопротеїнів, прозапальної активації [2, 3, 11]. Серед біомаркерів запалення найбільше вивчено С-реактивний білок (С-РБ), рівень якого асоціюється з розвитком атеросклерозу та ризиком несприятливих цереброваскулярних подій [1, 2, 9, 12]. У численних роботах підтверджено вплив С-РБ на склад атеросклеротичних бляшок (АСБ) та поширення атеросклеротичного процесу [7].

Також досліджують вплив матриксних протеїназ на стан АСБ, зокрема прогностичне значення

© С. В. Яркова, 2015

рівня матричної металопротеїнази-9 (ММП-9) щодо дестабілізації АСБ та розвитку ускладнень. Деградація колагену покривки атеросклерозу під впливом ММП збільшує ризик її розриву. Абсолютний ризик цереброваскулярних подій у когорті пацієнтів з документально підтвердженими стенозами сонних артерій становить від 34 до 17 % залежно від високого чи низького рівня ММП-9 у плазмі крові відповідно [2, 6, 8].

Доведено важливу роль у прогресуванні ЦВЗ ендотеліальної дисфункції [3, 11]. Ендотелій вважають найактивнішим компонентом судинної стінки. Судинний ендотелій синтезує вазодилатувальні речовини, зокрема найважливішу з них — оксид азоту (NO) [3]. Останній володіє такими ефектами, як вазодилатація, зменшення активації та адгезії тромбоцитів і лейкоцитів, зниження синтезу ендотеліну [3, 11].

Більшість авторів визнають тісну асоціацію між рівнем С-РБ, ММП-9, NO та прозапальною активацією, дестабілізацією АСБ, ендотеліальною дисфункцією, чинниками ризику розвитку ускладнень ЦВЗ. Тому перспективними напрямками досліджень є вивчення зазначених біохімічних показників як маркера субклінічного ураження судин, процесів прогресування атеросклерозу і ремоделювання, а також їх прогностичної цінності для ранньої діагностики хронічної ішемії головного мозку.

Мета роботи — встановити значення маркерів атерогенезу, васкулярного ремоделювання та ендотеліальної дисфункції при хронічній ішемії головного мозку для оптимізації діагностичних заходів у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію II стадії.

Матеріали і методи

Обстежено 181 пацієнта, з них 133 (36 чоловіків, 97 жінок) хворих на дисциркуляторну енцефалопатію (ДЕ) II стадії на тлі церебрального атеросклерозу, артеріальної гіпертензії або їх поєднання віком від 42 до 74 років. Критерії залучення у дослідження: ДЕ II стадії на тлі церебрального атеросклерозу та артеріальної гіпертензії, вік від 40 до 74 років, згода на участь у дослідженні. Також обстежено 48 пацієнтів відповідного віку без клінічних ознак цереброваскулярної патології (група контролю).

З анамнезу відомо, що у 84 осіб тривалість захворювання становила до 5 років, у 31 — від 6 до 10 років, у 7 — від 11 до 15 років, у 15 — понад 15 років. На диспансерному обліку перебували 53 хворих. Виявлено чинники ризику: тютюнокуріння — у 43 пацієнтів, надмірне вживання алкоголю — у 15, надлишкова маса тіла — у 59, гіподинамія — у 16 хворих.

З маркерів атерогенезу і васкулярного ремоделювання вивчали ММП-9, С-РБ, NO, показники ліпідного профілю.

Показники ліпідограми та рівень С-РБ визначали у сироватці крові на автоматичному біохімічному

аналізаторі Prestige 24i (Токуо Воєку, Японія) з використанням діагностичних наборів реактивів виробництва Cormay (Польща), вміст ЗХС і тригліцеридів (ТГ) — ферментативним, колориметричним методом з використанням естерази, холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ), ХС ЛПНЩ і С-РБ — прямим імунотурбидиметричним методом, ММП-9 — імуноферментним методом з використанням комплексу обладнання ImmunoChem-2100 (High Technology, США) та діагностичного набору Bender MedSystems (Австрія), нітритів — колориметричним методом після депротейнізації з реактивом Гресса на КФК-3-01.

Статистичну обробку даних здійснювали за допомогою пакета програм Statistica 6.0 (Statsoft, США). Усі показники наведено у вигляді медіани та міжквартильного розмаху. Достовірність відмінностей між показниками вивчали методами непараметричної статистики, між двома незалежними вибірками — методом Манна-Уїтні. Результати вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати та обговорення

Виявлено статистично значуще більший вміст ЗХС, ХС ЛПНЩ, ТГ, а також С-РБ, ММП-9 і NO у хворих на ДЕ порівняно з групою контролю (табл. 1).

Ми порівняли вміст показників прозапальної активації та ремоделювання в осіб з різним рівнем ремоделювання судин, з атеросклеротичним ураженням зі стенозом та без стенозу, з різними характеристиками атеросклеротичного ураження.

Результати дослідження маркерів ремоделювання, прозапальної активації та дисфункції ендотелію засвідчили достовірні відмінності щодо

Т а б л и ц я 1

Показники ліпідного профілю, вміст С-реактивного білка, матричної металопротеїнази-9 та оксиду азоту у хворих та здорових осіб

Показник	ДЕ II стадії (n = 133)	Контрольна група (n = 48)	p
ЗХС, ммоль/л	5,72 (5,08—5,8)	4,58 (4,24—4,50)	<0,0001
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,27 (1,17—1,44)	1,27 (1,11—1,45)	0,872
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,86 (3,30—4,50)	2,90 (2,50—3,00)	<0,0001
ТГ, ммоль/л	1,40 (1,00—2,10)	1,20 (0,95—1,58)	0,020
С-РБ, мг/л	1,70 (0,50—2,70)	0,65 (0,50—0,90)	0,014
ММП-9, нг/мл	57,89 (51,28—67,01)	32,85 (22,44—36,88)	<0,0001
NO, кмоль/л	4,82 (4,30—5,24)	6,58 (6,29—7,10)	<0,0001

Таблиця 2

Показники ліпідного профілю, С-реактивного білка, матричної металопротеїнази-9 та оксиду азоту залежно від наявності атеросклеротичної бляшки

Показник	З АСБ (n = 53)	Без АСБ (n = 80)	p
ЗХС, ммоль/л	5,80 (4,80—6,27)	5,53 (5,13—6,14)	0,814
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,28 (1,15—1,39)	1,27 (1,18—1,49)	0,398
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,83 (3,05—4,65)	3,85 (3,3—4,40)	0,613
ТГ, ммоль/л	1,45 (1,10—2,25)	1,40 (0,90—2,00)	0,273
С-РБ, мг/л	2,30 (0,80—2,80)	1,00 (0,50—1,90)	0,012
ММП-9, нг/мл	65,59 (55,98—72,69)	54,57 (47,47—58,13)	< 0,0001
NO, кмоль/л	4,20 (4,00—4,61)	5,00 (4,82—5,48)	< 0,0001

Таблиця 3

Показники ліпідного профілю, вміст С-РБ, ММП-9 та оксиду азоту у хворих з гіпо- та гіперехогенними атеросклеротичними бляшками

Показник	Гіперехогенні АСБ (n = 24)	Гіпоехогенні АСБ (n = 29)	p
ЗХС, ммоль/л	5,78 (4,82—6,46)	5,80 (4,80—6,12)	0,886
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,27 (1,19—1,38)	1,11 (1,28—1,42)	0,991
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,95 (3,00—4,80)	3,78 (3,20—4,50)	0,975
ТГ, ммоль/л	1,55 (1,20—2,30)	1,40 (1,10—2,20)	0,656
С-РБ, мг/л	1,30 (0,70—2,00)	2,7 (2,20—2,90)	0,074
ММП-9, нг/мл	61,58 (53,36—71,74)	67,79 (58,95—73,91)	0,038
NO, кмоль/л	4,46 (4,15—4,97)	4,20 (3,60—4,50)	0,074

рівнів ММП-9, С-РБ та NO між хворими з ураженням брахіоцефальних артерій зі стенозом та без стенозу (табл. 2), що є доказом їх ролі у процесах атерогенезу.

Як відомо, так звані м'які гіпоехогенні АСБ вважають морфологічно нестабільними, тому вони мають несприятливий прогноз щодо мікроемболії. Проведене дослідження виявило ознаки більшої активності атеросклерозу та деградації позаклі-

Таблиця 4

Показники ліпідного профілю, вміст С-РБ, ММП-9 та оксиду азоту у хворих з різним рівнем стенозування брахіоцефальних артерій

Показник	Стеноз до 50 % (n = 44)	Стеноз 50—70 % (n = 9)	p
ЗХС, ммоль/л	5,81 (4,93—6,32)	5,20 (4,62—6,19)	0,713
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,28 (1,15—1,38)	1,38 (0,98—1,40)	0,837
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	4,10 (3,20—4,80)	3,50 (2,38—4,50)	0,208
ТГ, ммоль/л	1,40 (1,05—2,25)	1,70 (1,15—3,00)	0,589
С-РБ, мг/л	2,0 (0,70—2,80)	2,70 (2,70—2,80)	0,334
ММП-9, нг/мл	4,20 (4,00—4,71)	4,15 (3,60—4,50)	0,303
NO, кмоль/л	62,63 (54,70—70,03)	74,51 (72,90—78,88)	0,0003

тинного матриксу у хворих з гіпоехогенними АСБ. У таких пацієнтів відзначено статистично значуще підвищення рівня ММП-9 (табл. 3), а також вияви активності атеросклерозу та ендотеліальної дисфункції. Так, встановлено абсолютне підвищення у плазмі крові вмісту С-РБ та зниження рівня NO ($p > 0,05$) у хворих з нестабільними АСБ. Це свідчить про асоціацію рівня матриксних протеїназ з дестабілізацією АСБ. Встановлено виражену прозапальну активацію та порушення метаболізму NO у хворих з ураженням брахіоцефальних артерій нестабільними АСБ. Наведені дані дають підставу розглядати ММП-9 як маркер нестабільності АСБ.

Крім якісних, важливими є також кількісні характеристики АСБ, зокрема відсоток стенозування. У пацієнтів виявлено стенотичні ураження від 20 до 70%. За ступенем вираження розрізняють такі типи стенозів: малий (звуження просвіту судини до 30%), помірний (30—50%), виражений (50—70%), критичний (70—99%), оклюзію (100%).

Ми розподілили пацієнтів на дві групи. До першої віднесли хворих з малим та помірним стенозом, до другої — з вираженим. У хворих з вираженими стенозами зареєстровано підвищення рівнів ТГ, С-РБ, ММП-9 і зниження вмісту NO, але статистично значущими ці відмінності є лише для ММП-9 (табл. 4).

Висновки

Розвиток хронічної ішемії головного мозку асоціюється зі зростанням показників ліпідного профілю, збільшенням вмісту маркерів прозапальної активації, дестабілізації атером та ендотеліальної дисфункції порівняно з показниками в осіб без ознак цереброваскулярної патології.

Прогресування ремоделювання судин, їх ураження зі стенозом та дестабілізація атеросклеротичних бляшок супроводжуються зростанням рівнів С-реактивного білка, матриксної протеїнази-9, оксиду азоту. Отримані результати дають підставу вважати ці

показники важливими та перспективними маркерами субклінічного ураження судин і прогресування атеросклерозу. Вивчення їх ролі у процесах атерогенезу, ремоделювання та їх прогностичної цінності — актуальні завдання сучасної медицини.

Література

1. Березин А. Е., Лисовая О. А. Биологические маркеры кардиоваскулярного риска у пациентов, перенесших мозговую ишемический инсульт: прогностическая ценность С-реактивного протеина // Запорож. мед. журн. — 2011. — Т. 13, № 5. — С. 97—102.
2. Визир В. А., Березин А. Е. Иммунопатология атеросклероза. Значение биологических маркеров в оценке кардиоваскулярного риска // Укр. мед. часопис. — 2010. — № 2 (76). — С. 76—83.
3. Власова С. П., Ильченко М. Ю., Казакова Е. Б. и др. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия / Под ред. П. А. Лебедева. — Самара: Офорт, 2010. — 192 с.
4. Мищенко Т. С. Достижения в области сосудистых заболеваний головного мозга за последние 2 года // Здоров'я України. — 2010. — № 5. — С. 12—13.
5. Филимонов Д. А. Взаимоотношения новых биомаркеров высокого риска развития цереброваскулярной патологии и тяжести неврологического дефицита в остром периоде ишемического инсульта // Междунар. неврол. журн. — 2014. — № 7 (69). — С. 56—61.
6. Blankenberg S., Rupprecht H. J., Poirier O. et al. Plasma concentrations and genetic variation of matrix metalloproteinase-9 and prognosis of patients with cardiovascular disease // Circulation. — 2003. — Vol. 107, N 12. — P. 1579—1585.
7. Dadu R. T., Fornage M., Virani S. S. et al. Cardiovascular risk in communities study // Stroke. — 2013. — Vol. 44. — P. 1803—1808.
8. Eldrup N., Gronholdt M. L., Sillesen H., Nordestgaard B. G. Elevated matrix metalloproteinase-9 associated with stroke or cardiovascular death in patients with carotid stenosis // Circulation. — 2006. — Vol. 114, suppl. 17. — P. 1847—1854.
9. Kaptoge S., Di Angelantonio E., Lowe G. et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. // Lancet. — 2010. — Vol. 375. — P. 132—140.
10. Kernagis D. N., Laskowitz D. T. Evolving role of biomarkers in acute cerebrovascular disease // Ann. Neurol. — 2012. — Vol. 71, N 3. — P. 289—303.
11. Mudau M., Genesis A., Locher A., Strijdom H. Endothelial dysfunction the early predictor of atherosclerosis // Cardiovascular. J. Afr. — 2012. — Vol. 23(4). — P. 222—231.
12. Poredos P. Markers of preclinical atherosclerosis and their clinical relevance // Open Atheroscler. Thromb. J. — 2011. — N 4. — P. 1—10.

С. В. ЯРКОВАЯ

Запорожский государственный медицинский университет,
УНМЦ «Университетская клиника»

Роль маркеров прогрессирования атеросклероза и эндотелиальной дисфункции в диагностике хронической ишемии головного мозга

Цель — определить значение маркеров атерогенеза, васкулярного ремоделирования и эндотелиальной дисфункции при хронической ишемии головного мозга для оптимизации диагностических мероприятий у больных дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ) II стадии.

Материалы и методы. Обследован 181 пациент, из них 133 больных ДЭ II стадии на фоне церебрального атеросклероза, артериальной гипертензии или их сочетания. Также обследовано 48 пациентов соответствующего возраста без клинических признаков цереброваскулярной патологии. Из биомаркеров изучали матриксную металлопротеиназу-9 (ММП-9), С-реактивный белок (С-РБ), оксид азота (NO), показатели липидограммы.

Результаты. Исследование содержания биомаркеров выявило статистически значимое увеличение их уровня у больных ДЭ по сравнению с группой контроля. Отмечены достоверные различия в содержании биомаркеров между больными со стенозирующим поражением брахиоцефальных артерий и без него. Зафиксировано повышение уровня биомаркеров у лиц с более значимым атеросклеротическим поражением, нестабильными атеросомами.

Выводы. Выявлено повышение уровня большинства маркеров провоспалительной активации, дестабилизации атеросклеротических бляшек, эндотелиальной дисфункции и показателей липидного обмена в зависимости от прогрессирования атеросклеротического процесса, ремоделирования сосудов и дестабилизации атеросклеротических бляшек, что свидетельствует о важной роли этих факторов в процессах атеросклероза, эндотелиальной дисфункции и ремоделирования сосудов и позволяет считать их перспективными маркерами атерогенеза.

Ключевые слова: ишемия головного мозга, атеросклероз, биологические маркеры, атеросклеротическая бляшка, эндотелиальная дисфункция.

S. V. IARKOVA

Zaporizhzhya State Medical University,
Teaching and Research Medical Center «University Hospital»

A role of atherosclerosis advance and endothelial dysfunction markers in diagnostics of chronic cerebral ischemia

Objective — to determine the diagnostic role of atherogenesis, vascular remodeling and endothelial dysfunction markers at chronic cerebral ischemia for diagnostic measures optimization for patients with the second stage of DE.

Methods and subjects. 181 patients were consecutively recruited for the study, 133 patients had the second stage of DE against the background of cerebral atherosclerosis, hypertension or their combination. And 48 patients of corresponding age without the clinical signs of cerebrovascular pathology were examined. The following markers of atherogenesis and vascular remodeling were studied: MMP-9, CRP, NO, lipidogram indexes.

Results. Research of lipid exchange indexes, level of CRP, MMP-9, NO proved statistically meaningful increase of their levels for patients with discirculatory encephalopathy in comparing to the group of control. The results of research showed the reliable differences of MMP-9, CRP, NO levels for patients with brachycephalous arteries (BCA) stenose lesions in comparing to the patients without BCA stenose. In addition the increase of these biomarkers levels is well-proven for persons with more significant atherosclerotic lesion and with unstable atheromas.

Conclusions. The increased levels were educed for most markers of the proinflammatory activating, destabilization of atherosclerotic plaques, endothelial dysfunction, indexes of lipid exchange in dependence on atherosclerotic advance, remodeling of vessels and destabilization of atherosclerotic plaques. It evidences the important role of these factors for atherosclerosis processes, endothelial dysfunction and remodeling of vessels and allows to consider them the perspective markers of atherogenesis.

Key words: brain ischemia, atherosclerosis, biological markers, atherosclerotic plaque, endothelial dysfunction.