



М. А. ТРИЩИНСЬКА

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

Оптимізація первинної профілактики хронічної ішемії мозку шляхом вивчення механізмів її розвитку

Мета — вивчити та оцінити значення показників структурного ураження (опосередковано через вміст автоантитіл (автоАТ) до компонентів клітин крові, міокарда та судин) у пацієнтів з початковими виявами хронічної ішемії мозку (ХІМ).

Матеріали і методи. Обстежено 55 осіб (17 (30,9%) чоловіків та 38 (69,1%) жінок, середній вік — $(51,3 \pm 7,0)$ року) з початковими виявами ХІМ та 15 здорових добровольців (контрольна група). Осіб із судинними чинниками ризику та відповідними клінічними виявами без ознак ураження головного мозку судинного генезу за даними нейровізуалізації розподілено у групу 1, пацієнтів з наявністю на магнітно-резонансній томограмі головного мозку дрібних вогнищ, ймовірно, судинного генезу нетяжкого ступеня без ознак церебральної атрофії — у групу 2А, хворих з ознаками нетяжкої церебральної атрофії — у групу 2Б. Усім пацієнтам проводили загальноклінічне, клініко-неврологічне, клініко-інструментальне та клініко-лабораторне обстеження. Рівень автоАТ до антигенів тромбоцитів, кардіоміоцитів і ендотелію судин у сироватці крові визначали за методикою О.Б. Полетаєва.

Результати. Установлено, що з віком пацієнтів корелювала низка показників аутоімунореактивності: середній індивідуальний рівень імунореактивності (СІРІ) ($r_s = -0,413$; $p = 0,002$), рівень автоАТ до де-ДНК (маркера активації процесу апоптозу) ($r_s = -0,338$; $p = 0,012$), антигена мембран міокарда (СоМ-02) ($r_s = +0,414$; $p = 0,002$), кардіоміозину ($r_s = +0,357$; $p = 0,008$), антигена мембран ендотелію (с-ANCA) ($r_s = +0,371$; $p = 0,005$), плазміногену/ангіостатину ($r_s = -0,404$; $p = 0,002$), білка РАРР-А ($r_s = -0,338$; $p = 0,012$). Пацієнти з початковими виявами ХІМ статистично значущо відрізнялися від осіб контрольної групи за СІРІ, рівнем автоАТ до с-ANCA, СоМ-02, колагену, β_1 -адренорецепторів, ревматоїдного фактора (β_2 -GP) та де-ДНК. Ступінь структурного ураження головного мозку, ймовірно, судинного генезу при початкових виявах ХІМ значущо асоціювався з відхиленням показника СІРІ ($\chi^2_{(3)} = 22,7$; $V_{\text{Крамера}} = 0,591$; $p = 0,000$), рівнем автоАТ до ДНК ($\chi^2_{(3)} = 9,0$; $V_{\text{Крамера}} = 0,37$; $p = 0,029$), СоМ-02 ($\chi^2_{(3)} = 13,6$; $V_{\text{Крамера}} = 0,454$; $p = 0,004$), β_1 -адренорецепторів ($\chi^2_{(3)} = 12,4$; $V_{\text{Крамера}} = 0,433$; $p = 0,006$).

Висновки. У пацієнтів з початковими виявами ХІМ у міру прогресування структурного ураження головного мозку спостерігали зміни антигенної специфічності окремих структурних компонентів серцево-судинної системи, тенденцію до зниження регуляторних симпатичних впливів на міокард, ймовірно, в межах компенсаторно-захисних реакцій, як і зміни активності апоптозу та кардіодистрофічних процесів.

Ключові слова: хронічна ішемія мозку, початкові вияви, аутоімунореактивність, серцево-судинна патологія.

Ураження судин, а згодом і речовини головного мозку під впливом численних судинних чинників ризику (СЧР) призводить до порушення функції і структури центральної нервової системи [7, 8]. Універсальним механізмом ушкодження органів-мішеней під впливом більшості СЧР вважають

оксидативний стрес [2, 5]. Ураження будь-якого органа-мішені починається з порушення функції і структури судини відповідного басейну (органа), що пов'язано з ендотеліальною дисфункцією [6, 10]. Отже, основною мішенню для СЧР є ендотелій судин, що спричиняє зниження біодоступності оксиду азоту і розвиток дисфункції ендотеліальних і гладеньком'язових клітин, тобто порушується тонус

© М. А. Трищинська, 2016

судин, відбувається проліферація гладеньком'язових клітин, запалення, ремоделювання, порушуються фібриноліз, агрегація тромбоцитів тощо [4, 6, 11]. Кінцевим результатом функціональних та структурних змін у судинах є судинні події — інсульт, інфаркт міокарда тощо [9].

Процес ураження судинної системи під впливом СЧР тривалий час має асимптомний перебіг [3, 7]. Клінічні вияви процесу ураження судин головного мозку як на функціональному, так і на структурному рівні називаються хронічною ішемією мозку (ХІМ). Якщо виявляти пацієнтів на стадії зворотних функціональних змін, то є більше шансів вплинути на патологічний процес дифузного функціонально-морфологічного ураження головного мозку [3, 7, 8].

Таким чином, раннє виявлення патологічного процесу в судинній стінці — найбільш перспективний підхід для оптимізації первинної профілактики та превентивної терапії з метою запобігання та гальмування ураження органів-мішеней, зокрема головного мозку, внаслідок впливу СЧР [8, 12].

Мета роботи — вивчити та оцінити значення показників структурного ураження (опосередковано через вміст аутоантитіл (автоАТ) до компонентів клітин крові, міокарда та судин) у пацієнтів з початковими виявами ХІМ.

Матеріали і методи

Обстежено 55 осіб (17 (30,9%) чоловіків та 38 (69,1%) жінок, середній вік — $(51,3 \pm 7,0)$ року (медіана (Ме) — 52,0, $Q_1 = 46,0$; $Q_3 = 56,0$) з початковими виявами ХІМ.

Осіб із СЧР та відповідними клінічними виявами без ознак ураження головного мозку судинного генезу за даними нейровізуалізації розподілено у групу 1 ($n = 29$), пацієнтів з наявністю змін на магнітно-резонансній томограмі (МРТ) головного мозку нетяжкого ступеня (дрібні (діаметром менше ніж 15 мм) поодинокі (до 5) вогнища у білій речовині півкуль, імовірно, судинного походження, криблюри (діаметром менше ніж 3 мм), локальний лейкоареоз) без ознак церебральної атрофії — у групу 2А ($n = 19$), хворих з ознаками нетяжкої кіркової та/або внутрішньої церебральної атрофії (зменшення маси мозку) — у групу 2Б ($n = 7$). У групу контролю залучено 15 осіб без ознак соматичних, неврологічних, ендокринних, інфекційних та запальних захворювань.

Усім пацієнтам проводили загальноклінічне, клініко-неврологічне, клініко-інструментальне та клініко-лабораторне обстеження. У дослідження залучали осіб без змін на МРТ головного мозку, а також пацієнтів з криблюрами, поодинокими вогнищами, імовірно, судинного походження, діаметром до 15 мм (лакуни), без ураження базальних гангліїв. Допускалася наявність локального лейкоареозу навколо передніх рогів і тіл бічних шлуночків та легкий ступінь церебральної і кіркової атрофії.

Рівень автоАТ до антигенів тромбоцитів, кардіоміоцитів та ендотелію судин у сироватці крові пацієнтів визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу за методикою О. Б. Полетаєва [1] з використанням діагностичних наборів «Эли-Анкор-Тест» (Росія). Стійкі зміни вмісту в сироватці крові автоАТ свідчили про наявність патологічних змін у структурі компонентів серцево-судинної системи або могли бути їх наслідком.

Визначали відносний вміст автоАТ до таких антигенів: TrM-03 — слабкоаніонний компонент мембран тромбоцитів, антиген с-ANCA (anti-neutrophilcytoplasmic antibody) — сильноаніонний компонент цитоплазми нейтрофілів і клітин ендотелію судин, нітридоксидсинтази (NOS), яка бере участь у регуляції тонуусу судин за рахунок синтезу NO, плазміноген/ангіостатин, котрі беруть участь у фібринолізі, регуляції судинного тонуусу, білок PAPP-A, колаген, антиген CoM-02 — слабкоаніонний компонент мембран клітин міокарда; антиген CoS-05 — сильноаніонний компонент цитоплазми клітин міокарда, β_1 -адренорецептор (β_1 -AR), білок кардіоміозин-1 (ізоформа міозину кардіоміоцитів), Fc-фрагмент IgG (ревматоїдний фактор (β_2 -GP)) та дДНК — ознака активації процесів апоптозу.

Зазначений напівкількісний метод дав змогу оцінити вміст у сироватці крові автоАТ класу IgG до представлених у наборі антигенів у діапазоні від -90% до $+400\%$ від значень імунореактивності контрольної сироватки. Верхня межа фізіологічного рівня антитіл до антигенів не повинна перевищувати $+10\%$ від значень контрольної сироватки, нижня межа — мінус 20% .

Розраховували величину середнього індивідуального рівня імунореактивності (CIPi), зумовленого вмістом у сироватці крові дорослих осіб (після пубертату) автоАТ. Оптимальне значення CIPi (порівняно з контролем) обраховували за відповідною формулою. В нормі діапазон величини CIPi становить від -20% до $+10\%$ від середнього рівня контрольної сироватки з використаними антигенами.

Імунореактивність зразків сироватки крові з кожним із антигенів розраховували відносно внутрішнього стандарту: імунореактивність вища за реакцію внутрішнього стандарту мала знак «+», нижча — знак «-». Як внутрішній стандарт використовували сироватку клінічно здорових осіб без ознак соматичних, неврологічних, ендокринних, інфекційних та запальних захворювань.

Підвищення відносного вмісту (імунореактивності) автоАТ понад 20% від CIPi розглядали як маркер порушень, які є або формуються. Стійкий або аномально високий підйом продукції специфічних автоАТ свідчив про активацію процесів апоптозу спеціалізованих клітин або розпаду субклітинних структур. Ці зміни вважають ознакою початкових патологічних структурних змін, які через декілька місяців або навіть років можуть досягнути стадії характерних біохімічних змін.

Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою програми SPSS 20.0. Використо-

ували непараметричні методи статистики, оскільки розподіл отриманих даних відрізнявся від нормального. Критерій U Манна — Уїтні застосовували для порівняння двох незалежних груп за кількісними показниками, критерій Краскела — Уолліса — для порівняння трьох незалежних груп. Силу кореляційного зв'язку визначали за коефіцієнтом парних кореляцій Спірмена. Різницю між групами вважали статистично значущою при $p < 0,05$.

Результати та обговорення

В осіб з початковими виявами ХІМ встановлено статистично значущу асоціацію між віковими категоріями (відповідно до класифікації ВООЗ) та відхиленням за межі нормативних значень (як підвищення, так і зниження утворення автоАТ) показників аутоімунореактивності (АІР) до таких антигенів, як де-ДНК ($\chi^2_{(2)} = 6,9$; $V_{\text{Крамера}} = 0,354$; $p = 0,032$), СоМ-02 ($\chi^2_{(2)} = 10,3$; $V_{\text{Крамера}} = 0,433$; $p = 0,006$), β_1 -адренорецептори ($\chi^2_{(2)} = 9,9$; $V_{\text{Крамера}} = 0,299$; $p = 0,043$), NOS ($\chi^2_{(2)} = 6,7$; $V_{\text{Крамера}} = 0,35$; $p = 0,034$), а також СІРІ ($\chi^2_{(2)} = 11,0$; $V_{\text{Крамера}} = 0,447$; $p = 0,004$), що могло свідчити про значущість віку для порушення імунологічних характеристик основних структурних компонентів серцево-судинної системи, зокрема про їх функціональну і структурну перебудову.

З віком пацієнтів корелювала низка показників АІР: СІРІ ($r_s = -0,413$; $p = 0,002$), рівень автоАТ до ДНК ($r_s = +0,338$; $p = 0,012$), СоМ-02 ($r_s = +0,414$; $p = 0,002$), кардіоміозину ($r_s = +0,357$; $p = 0,008$),

c-ANCA ($r_s = +0,371$; $p = 0,005$), плазміногену/ангіостатину ($r_s = -0,404$; $p = 0,002$), білка РАРР-А ($r_s = -0,338$; $p = 0,012$). Отже, у міру збільшення віку пацієнтів з початковими виявами ХІМ спостерігали зниження середньої імунореактивності, зменшення регуляторних впливів на ліпідний та вуглеводний обмін, активності апоптозу, порушення механізмів тромбоемболоутворення, тенденцію до ендотеліальної дисфункції і порушення метаболізму в міокарді. Сила кореляції свідчила про значущий вплив на зазначений зв'язок зовнішніх чинників і можливість як збільшити, так і зменшити швидкість розвитку ХІМ.

У табл. 1 наведено дані щодо показників АІР у пацієнтів з початковими виявами ХІМ. Пацієнти з початковими виявами ХІМ статистично значущо відрізнялися від осіб контрольної групи за такими показниками АІР, як: СІРІ та рівень автоАТ до антигенів ендотелію судин (c-ANCA), мембран кардіоміоцитів СоМ-02, колагену, β_1 -AR, β_2 -GP та де-ДНК (маркера активації процесу апоптозу). Отже, у пацієнтів спостерігали зниження імунореактивності до структурних компонентів серцево-судинної системи, що могло бути пов'язане зі структурною перебудовою елементів системи. Крім того, у пацієнтів основної клінічної групи виявлено зменшення регуляторних симпатичних впливів на серце, активацію процесів апоптозу, запалення, кардіодистрофічних процесів та схильність до ендотеліальної дисфункції.

Т а б л и ц я 1

Показники аутоімунореактивності у пацієнтів з початковими виявами хронічної ішемії мозку

Показник	Пацієнти з початковими виявами хронічної ішемії мозку (n = 55)			Контрольна група (n = 15)		
	Me	Q ₁ ... Q ₃	Min ... max	Me	Q ₁ ... Q ₃	Min ... max
СІРІ	-33,0*	-37,0 ... -22,5	-61,0 ... +9,0	-2,5	-12,3 ... +10,0	-17,0 ... +12,0
c-ANCA	5,0*	+2,0 ... +8,0	-5,0 ... +19,0	-9,0	-11,3 ... +3,3	-17,0 ... +4,0
NOS	-2,0	-6,0 ... +3,0	-11,0 ... +12,0	+2,5	-6,5 ... +6,0	-13,0 ... +7,0
РАРР-А	-8,0	-10,0 ... 0,0	-18,0 ... +15,0	0,0	-13,0 ... +4,0	-19,0 ... +5,0
Плазміноген/ангіостатин	0,0	-4,0 ... +3,0	-11,0 ... +33,0	-10,0	-15,0 ... +3,3	-21,0 ... +7,0
Колаген	+7,0*	-7,0 ... +22,0	-25,0 ... +48,0	-6,0	-16,3 ... +3,0	-21,0 ... +4,0
TrM-03	-2,0	-6,0 ... 0,0	-11,0 ... +9,0	+1,5	-11,3 ... +4,3	-13,0 ... +6,0
СоМ-02	+13,0*	+1,0 ... +19,0	-14,0 ... +33,0	-3,0	-16,0 ... -2,0	-17,0 ... +3,0
СоС-05	-1,0	-7,0 ... +5,0	-21,0 ... +13,0	+1,0	-8,8 ... +2,8	-11,0 ... +6,0
β_1 -AR	-20*	-24,0 ... -16,0	-35,0 ... +19,0	-4,0	-9,0 ... +0,25	-10,0 ... +2,0
Кардіоміозин	0,0	-2,0 ... +3,0	-7,0 ... +14,0	+1,0	-7,3 ... +5,0	-15,0 ... +8,0
β_2 -GP	+5,0*	0,0 ... +10,0	-22,0 ... +19,0	0,0	-10,0 ... +4,0	-16,0 ... +5,0
Де-ДНК	+8,0*	+2,0 ... -18,0	-24,0 ... +38,0	-6,0	-9,3 ... +1,8	-12,0 ... +5,0

* Різниця щодо контрольної групи статистично значуща ($p < 0,05$) за критерієм Манна — Уїтні.

Т а б л и ц я 2

Розподіл пацієнтів залежно від відхилення від нормативних значень вмісту в сироватці крові автоантитіл (n = 55)

Антиген	АвтоАТ у нормі	АвтоАТ > 10 %	АвтоАТ < -20 %	АвтоАТ > 20 % (аномально висока продукція)	АвтоАТ < -30 % (аномально низька продукція)
СІРІ	10 (18,2%)	—	45 (81,8%)	—	34 (61,8%)
c-ANCA	49 (89,1%)	6 (10,9%)	—	—	—
NOS	52 (94,5%)	3 (5,5%)	—	—	—
PAPP-A	52 (94,5%)	—	3 (5,5%)	—	—
Плазміноген/ангіостатин	52 (94,5%)	—	3 (5,5%)	—	—
Колаген	32 (58,2%)	21 (38,2%)	2 (3,6%)	15 (27,3%)	—
TrM-03	55 (100%)	—	—	—	—
CoM-02	23 (41,8%)	32 (58,2%)	—	11 (20%)	—
CoS-05	53 (96,4%)	1 (1,8%)	1 (1,8%)	—	—
β_1 -AR	27 (49,1%)	1 (1,8%)	27 (49,1%)	—	6 (10,9%)
Кардіоміозин	53 (96,4%)	2 (3,6%)	—	—	—
β_2 -GP	42 (76,4%)	12 (21,8%)	1 (1,8%)	—	—
де-ДНК	33 (60,0%)	22 (40,0%)	—	9 (16,3%)	—

Показники АІР у пацієнтів з початковими виявами ХІМ мали різний напрям відхилення від нормативних значень (табл. 2).

Виявлено підвищення утворення автоАТ до таких антигенів, як колаген, СоМ-02, де-ДНК, що свідчило відповідно про дистрофічні зміни у міокарді та активацію апоптозу в пацієнтів з початковими виявами ХІМ.

Найбільше відхилення за межі нормативних значень (від -20% до +10%) виявлено для розрахункового показника СІРІ — 81,8% пацієнтів мали низьку СІРІ, зокрема аномально низьку — у 61,8% пацієнтів. Загальне зниження індивідуальної АІР могло свідчити про зниження кількості або якості антигенів серцево-судинної системи, що, ймовірно, пов'язане зі змінами їх структурних характеристик. Так, у 49,1% пацієнтів відзначено зниження утворення автоАТ до β_1 -AR, зокрема екстремальне зниження — у 10,9% обстежених, що могло свідчити про зменшення чутливості міокарда і коронарних судин до регуляторних впливів автономної нервової системи.

Залежно від ступеня структурного ураження головного мозку зафіксовано відмінність від осіб контрольної групи за величиною СІРІ, рівнем автоАТ до СоМ-02, де-ДНК, c-ANCA та β_1 -AR (табл. 3). Так, у пацієнтів з початковими виявами ХІМ та відсутністю структурного ураження головного мозку виявлено значуще зниження середньої імунореактивності, що могло свідчити про функціональну і структурну перебудову антигенів, тенденцію до розвитку ендотеліальної дисфункції та порушення вегетативної регуляції серця переважно за раху-

нок зменшення можливості впливу симпатичної ланки. Спостерігали також ознаки активізації апоптозу та кардіодистрофічного процесу.

Між пацієнтами з початковими виявами ХІМ та початковими структурними змінами на МРТ головного мозку, ймовірно судинного генезу, без ознак церебральної атрофії та особами контрольної групи виявлено статистично значущу відмінність за низькою показників АІР: значуще підвищувався рівень автоАТ до колагену, β_2 -GP та зменшувався вміст автоАТ до СоС-05, що могло свідчити про активацію запальних процесів на тлі зниження здатності до репарації, зокрема у міокарді.

За наявності у пацієнтів з початковими виявами ХІМ ознак легкої церебральної атрофії порівняно з особами контрольної групи спостерігали зниження СІРІ, рівня автоАТ до c-ANCA і β_1 -AR, що могло свідчити про судинне ремоделювання зі змінами антигенної специфічності тканин, тоді як рівень автоАТ до СоМ-02 та де-ДНК підвищувався, що могло свідчити про ремоделювання органів-мішеней з явищами проліферації. Окрім того, пацієнти груп 1 та 2А значуще відрізнялися за рівнем автоАТ до білка PAPP-A, що могло свідчити про зменшення рівня рецепторів, які беруть активну участь у регуляції вуглеводного та ліпідного обміну в осіб зі структурними змінами головного мозку, ймовірно, судинного генезу на початкових стадіях патологічного процесу.

Аналіз даних, наведених у табл. 3, за критерієм Краскела — Уолліса виявив, що групи статистично значуще відрізнялися за низькою показників АІР, а саме за СІРІ ($p < 0,001$), рівнем автоАТ до β_1 -AR ($p < 0,001$), c-ANCA ($p = 0,015$), PAPP-A ($p = 0,019$),

Т а б л и ц я 3

Показники аутоімунореактивності у групах пацієнтів з початковими виявами хронічної ішемії мозку (Me (Q₁... Q₃))

Показник	Група 1 (n = 26)	Група 2А (n = 19)	Група 2Б (n = 10)	Контрольна група (n = 15)
СІРІ	-26,0 (-36,0... -16,0)*	-33,0 (-44,7... -31,5)*	-36,7 (-40,1... -32,0)*	-2,5 (-12,3... +10,0)
c-ANCA	4,0 (+1,0... +8,0)*	+7,0 (+2,0... +9,0)*	+6,0 (+3,0... +9,0)*	-9,0 (-10,0... +4,0)
NOS	+1,0 (-5,0... +2,5)	-3,0 (-9,0... +3,0)	-5,0 (-9,0... +3,0)	+3,0 (-5,0... +6,0)
PAPP-A	+2,0 (-2,0... -4,0)	-3,0 (-9,0... +0,0)#	0,0 (-1,0... +1,0)&	+3,0 (-12,0... +4,0)
Плазміноген/ангіостатин	-6,0 (-9,5... +2,0)	-8,0 (-10,0... -8,0)#	-8,0 (-12,0... -7,0)	-10,0 (-14,0... +3,0)
Колаген	+5,0 (-3,5... +16,0)*	7,0 (-7,0... +23,0)*	+15,0 (-17,0... +36,0)	-2,0 (-15,0... +3,0)
TrM-03	-2,0 (-6,0... +1,0)	-2,0 (-6,0... -1,0)	-4,0 (-6,0... -1,0)	+2,0 (-11,0... +5,0)
CoM-02	+11,0 (-1,5... +16,5)*	13,0 (+1,0... +19,0)	29,0 (+3,0... +33,0)*#	-2,0 (-9,0... +1,0)
CoS-05	+1,0 (-6,0... +6,5)	-1,0 (-9,0... +6,0)*	-5,0 (-8,0... +3,0)	+1,0 (-8,0... +4,0)
β ₁ -AR	-20,0 (-22,0... -14,0)*	-21,0 (-29,0... -17,0)*	-24,0 (-32,0... -19,0)*	-4,0 (-9,0... +1,0)
Кардіоміозин	-1,0 (-1,5... +2,0)	0,0 (-2,0... +5,0)	-2,0 (-4,0... +5,0)	+2,0 (-6,0... +5,0)
β ₂ -GP	+3,0 (-2,0... +10,5)	+6,0 (+3,0... +10,0)*	+4,0 (+2,0... +8,0)	+3,0 (-10,0... +4,0)
де-ДНК	+6,0 (-1,5... +11,0)*	+10,0 (+7,0... +20,0)*#	+15,0 (-5,0... +19,0)*	-5,0 (-9,0... +4,0)

Різниця статистично значуща (p < 0,05) щодо показників: * контрольної групи; # щодо групи 1; & щодо групи 2А.

де-ДНК (p = 0,002), CoM-02 (p = 0,001), що могло свідчити про значущість порушення судинорухової функції ендотелію, регуляції ліпідного та вуглеводного обміну, активності симпатичної ланки АНС і дистрофічних процесів у міокарді під час формування початкових виявів ХІМ.

Ступінь структурного ураження головного мозку, ймовірно, судинного генезу при початкових виявах ХІМ значуще асоціювався з відхиленням величини СІРІ ($\chi^2_{(3)} = 22,7$; $V_{\text{Крамера}} = 0,591$; p = 0,000), рівнем автоАТ до де-ДНК ($\chi^2_{(3)} = 9,0$; $V_{\text{Крамера}} = 0,37$; p = 0,029), CoM-02 ($\chi^2_{(3)} = 13,6$; $V_{\text{Крамера}} = 0,454$; p = 0,004), β₁-AR ($\chi^2_{(3)} = 12,4$; $V_{\text{Крамера}} = 0,433$; p = 0,006). Наявність та сила асоціативних зв'язків могли свідчити про значущість відхилення від норми зазначених показників АІР для формування ХІМ. У пацієнтів з початковими виявами ХІМ у міру прогресування структурного ураження головного мозку спостерігали зміни антигенної специфічності окремих структурних компонентів серцево-судинної системи, тенденцію до зниження здатності симпатичних впливів на міокард, ймовірно, в межах компенсаторно-захисних реакцій, зміни активності апоптозу та кардіодистрофічних процесів.

Висновки

У пацієнтів з початковими виявами хронічної ішемії мозку в міру збільшення віку спостерігали зниження сумарного індивідуального рівня імунореактивності, активності апоптозу, регуляторних впливів на ліпідний та вуглеводний обмін, розвиток ендотеліальної дисфункції, активізацію колатерального кровообігу на тлі дистрофічних змін у міокарді.

Зниження величини середнього індивідуального рівня імунореактивності могло свідчити про зміни імунологічних характеристик структурних компонентів серцево-судинної системи при початкових виявах хронічної ішемії мозку. Виявлено екстремальне зниження рівня аутоантитіл до β₁-адренорецепторів, що могло свідчити про зміни їх властивостей і відповідно зміни чутливості міокарда та коронарних судин до регуляторних впливів АНС.

Підвищення рівня аутоантитіл до антигенів ендотелію судин, ревматоїдного фактора, колагену, антигена мембран кардіоміоцитів та де-ДНК свідчило про активацію ендотеліальних клітин, хронічного запалення, дистрофічних змін у міокарді та апоптозу при початкових виявах хронічної ішемії мозку.

Література

- Кузьменко Л. Г., Политаев А. Б. Методы группы ЭЛИ-Тест в клинической лабораторной практике. — М.: Мед. информ. агентство, 2004. — 46 с.
- Манухина Е. Б., Машина С. Ю., Власова М. А. и др. Роль свободного и депонированного оксида азота в адаптации к гипоксии сердечно-сосудистой системы // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. — 2004. — Вып. 3, № 4. — С. 11—17.
- Машина С. Ю., Смирин Б. В., Малышев И. Ю. и др. Коррекция NO-зависимых сердечно-сосудистых нарушений с помощью адаптации к гипоксии // Рос. физиол. журн. имени И. М. Сеченова. — 2001. — Вып. 87, № 1. — С. 110—117.
- Bian K., Murad F. Nitric oxide-biogenesis, regulation, and relevance to human diseases // *Frontiers in Bioscience*. — 2003. — N 8. — P. 264—278.
- Davis M. E., Cai H., Drummond G. R. et al. Role of c-Src in regulation of endothelial nitric oxide synthase expression during exercise training // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 2003. — Vol. 284. — P. 1449—1453.
- Galley H. F., Webster N. R. Physiology of the endothelium // *Br. J. Anaesthesia*. — 2004. — N 93 (1). — P. 105—113.
- Goff D. C., Lloyd-Jones D. M., Bennett G. et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk // *Circulation*. — 2013. — Vol. 129, N 25. — P. S49—S73. doi: 10.1161/01.cir.0000437741.48606.98
- Meschia J. F., Bushnell C., Boden-Albala B. et al. Guidelines for the Primary Prevention of Stroke // *Stroke*. — 2014. — Vol. 45, N 12. — P. 3754—3832. doi: 10.1161/str.0000000000000046
- Pepine C. J. Why vascular biology matters? // *Am. J. Cardiol.* — 2001. — N 88(8).
- Queen L. R., Xu B., Horinouchi K. Beta (2)-adrenoceptors activate nitric oxide synthase in human platelets // *Circ. Res.* — 2000. — Vol. 87. — P. 39—44.
- Radegran G., Saltin B. Nitric oxide in the regulation of vasomotor tone in human skeletal muscle // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 1999. — Vol. 276. — P. 1951—1960.
- 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.
- Ruschitzka F. T., Wardlaw J., Smith E. et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration // *Lancet Neurol.* — 2013. — N 12. — P. 822—838.

М. А. ТРЕЩИНСКАЯ

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

Оптимизация первичной профилактики хронической ишемии мозга путем изучения механизмов ее развития

Цель — изучить и оценить значение показателей структурного поражения (опосредованно по содержанию аутоантител (аутоАТ) к компонентам клеток крови, миокарда и сосудов) у пациентов с начальными проявлениями хронической ишемии мозга (ХИМ).

Материалы и методы. Обследовано 55 пациентов (17 (30,9%) мужчин та 38 (69,1%) женщин, средний возраст — $(51,3 \pm 7,0)$ года) с начальными проявлениями ХИМ и 15 здоровых добровольцев (контрольная группа). Лица с сосудистыми факторами риска и соответствующими клиническими проявлениями без признаков поражения головного мозга по данным нейровизуализации были распределены в группу 1, пациенты с наличием на магнитно-резонансной томограмме головного мозга мелких очагов, вероятно, сосудистого генеза нетяжелой степени без признаков церебральной атрофии — в группу 2А, больные с признаками нетяжелой церебральной атрофии — в группу 2Б. Всем пациентам проводили общеклиническое, клинико-неврологическое, клинико-инструментальное и клинико-лабораторное обследование. Уровень аутоАТ к антигенам тромбоцитов, кардиомиоцитов и эндотелиоцитов в сыворотке крови пациентов определяли по методике О. Б. Полетаева.

Результаты. Установлено, что с возрастом пациентов значимо коррелировали ряд показателей аутоиммунореактивности: средний индивидуальный уровень иммунореактивности (СИУИ) ($r_s = -0,413$; $p = 0,002$), уровень аутоАТ к де-ДНК (маркеру активации процесса апоптоза) ($r_s = -0,338$; $p = 0,012$), антигену мембран миокарда (CoM-02) ($r_s = +0,414$; $p = 0,002$), кардиомиозину ($r_s = +0,357$; $p = 0,008$), антигену мембран эндотелия (c-ANCA) ($r_s = +0,371$; $p = 0,005$), плазминогену/ангиостатину ($r_s = -0,404$; $p = 0,002$), белку PAPP-A ($r_s = -0,338$; $p = 0,012$). Пациенты с начальными проявлениями ХИМ статистически значимо отличались от лиц контрольной группы по таким показателям аутоиммунореактивности, как СИУИ и уровень аутоАТ к c-ANCA, CoM-02, колагену, β_1 -адренорецепторам, ревматоидному фактору (β_2 -GP) и де-ДНК. Степень структурного поражения головного мозга, вероятно, сосудистого генеза при начальных проявлениях ХИМ значимо ассоциировалась с отклонением величины СИУИ ($\chi^2_{(3)} = 22,7$; $V_{\text{Крамера}} = 0,591$; $p = 0,000$), с уровнем аутоАТ к де-ДНК ($\chi^2_{(3)} = 9,0$; $V_{\text{Крамера}} = 0,37$; $p = 0,029$), CoM-02 ($\chi^2_{(3)} = 13,6$; $V_{\text{Крамера}} = 0,454$; $p = 0,004$), β_1 -адренорецепторам ($\chi^2_{(3)} = 12,4$; $V_{\text{Крамера}} = 0,433$; $p = 0,006$).

Выводы. У пациентов с начальными проявлениями ХИМ по мере прогрессирования структурного поражения головного мозга наблюдали изменения антигенной специфичности отдельных структурных компонентов сердечно-сосудистой системы, тенденцию к снижению регуляторных симпатических влияний на сердце, вероятно, в рамках компенсаторно-приспособительных реакций и изменения активности апоптоза и трофики миокарда.

Ключевые слова: хроническая ишемия мозга, начальные проявления, аутоиммунореактивность, сердечно-сосудистая патология.

M. A. TRISCHINSKA

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

Optimization of primary prevention of chronic cerebral ischemia by studying the mechanisms of its development

Objective — studying and manifesting rating values of structural impairment (content indirectly through auto antibodies (autoAB) to the component of blood cells, myocardium and blood vessels) in patients with initial manifestations of the chronic cerebral ischemia (ChCI).

Methods and subjects. We have examined 55 people of the mean age 51.3 ± 7.0 years: male (17 (30.9%) and female 38 (69.1%) with initial manifestations ChCI and 15 healthy volunteers (observation group). Individuals with vascular risk factors (VRF) and relevant clinical manifestations without signs of cerebral damage of probably vascular genesis according to imaging composed the group 1. In the case of changes on brain MRI lesions of small vascular genesis probably not without severe signs of cerebral atrophy, such patients were classified in to the group 2A. Group 2B included patients with symptoms of mild cerebral atrophy. All patients were performed general clinical, clinical neurological, clinical and instrumental and clinical laboratory tests. Level (autoAB) antigens to platelets, cardiomyocytes and vascular endothelial serum of patients was determined by the method O. B. Poletayeva (Russia).

Results. It was found that the age range correlated with indicators auto-immune reactivity (AIR): average individual level of immunoreactivity (AILI) ($r = -0.413$; $p = 0.002$), autoAB level to de-DNA ($r = -0.338$; $p = 0.012$), up to COM-02 ($r = 0.414$; $p = 0.002$), to cardiomyozyn ($r = 0.357$; $p = 0.008$), to c-ANCA ($r = 0.371$; $p = 0.005$), to plasminogen/angiotatin ($r = -0.404$; $p = 0.002$), to protein PAPP-A ($r = -0.338$; $p = 0.012$). Patients with initial manifestations ChCI statistically significantly were different from the observation group on indicators such as AIR, AILI and even auto-antibodies to antigens of endothelium (c-ANCA), membranes of cardiomyocytes COM-02, to the collagen, β_1 -adrenoceptor rheumatoid factor (β_2 -GP) and to de-DNA (marker of apoptosis activation process). The extent of structural cerebral damage, probably of vascular genesis in the initial manifestations, was associated with ChCI significant deviations of AILI ($\chi^2_{(3)} = 22.7$; $V_{\text{Kramer}} = 0.591$, $p = 0.000$) levels autoAB to DNA ($\chi^2_{(3)} = 9.0$; $V_{\text{Kramer}} = 0.37$, $p = 0.029$), the COM-02 ($\chi^2_{(3)} = 13.6$; $V_{\text{Kramer}} = 0.454$, $p = 0.004$), the β_1 -adrenoceptor ($\chi^2_{(3)} = 12.4$; $V_{\text{Kramer}} = 0.433$, $p = 0.006$).

Conclusions. Patients with initial manifestations of ChCI as the progression of structural cerebral damage demonstrated the change of the antigenic specificity of certain structural components of the cardiovascular system, trend towards reducing the ability of sympathetic influences on the myocardium, probably within the compensatory-defensive reactions, as well as change the activity of apoptosis and cardio-dystrophic processes.

Key words: chronic cerebral ischemia, initial manifestations, auto-immune reactivity, cardiovascular pathology.