Key words: patients, Parkinson's disease, neurological, neuropsychological characteristics.

Відомості про авторів:
Старовойтова Г.О. – лікар-невролог, Черкаська обласна лікарня Черкаської обласної ради.
Горева Г.В. – аспірант кафедри неврології №1 Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л.Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Ризька, 1, тел.: (044) 440-10-40.
Девін'як О.Т. – Ужгородський національний університет.
Слободін Т.М. – д.мед.н., професор кафедри неврології №1 Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л.Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Ризька, 1, тел.: (044) 440-10-40.
Головченко Ю.І. – д.мед.н., професор, завідувач кафедри неврології №1 Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л.Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Ризька, 1, тел.: (044) 440-10-40.

УДК 616.8

© КОЛЕКТИВ АВТОРІВ, 2015

М.А.Тріщинська[1], Т.М.Рябіченко[2], Д.В.Ватліцов[1], О.М.Гурмак[2], Ю.А.Бугайов[2], О.В.Тишкевич[2]

СУДИНОРУХОВА ФУНКЦІЯ ЕНДОТЕЛІЮ НА РІЗНИХ СТАДІЯХ ЦЕРЕБРО-ВАСКУЛЯРНОЇ ПАТОЛОГІЇ

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л.Шупика[1],
Київська міська клінічна лікарня №9[2]

Вступ. Церебро-васкулярна патологія є однією із основних причин смертності та основною причиною інвалідизації населення на Україні. Особливо актуальним питанням є пошук нових мішеній для патогенетичного лікування початкових стадій хронічних церебро-васкулярних захворювань.
Мета. Вивчення стану судинорухової функції ендотелію (на тлі біохімічних маркерів) у осіб на різних стадіях церебро-васкулярної недостатності.
Матеріал та методи. Нами було обстежено 295 осіб. Серед обстежених хворих було 80/295 (27,1%) чоловіків та 215/295 (72,9%) жінок. Вік хворих знаходився межах від 30 до 65 років в середньому 50,7±7,76 років (Me =51, Q_1=46; Q_3=57). За сукупністю скарг, даних анамнезу, результатами клінічного огляду у 133/295 (45,1%) хворих був виявлений симптомокомплекс, який відповідав критеріям діагнозу початкових проявів недостатності мозкового кровообігу (ППНМК), у 78/295 (26,4%) пацієнтів було діагностовано дисциркуляторну енцефалопатією I стадії (ДЕП I) та у 31/295 (10,5%) хворого – дисциркуляторну енцефалопатію II стадії (ДЕП II). Данні клініко-неврологічного та клініко інструментального обстеження свідчили про те, що у 53 (18%) обстеженої особи була вегето-судинна дистонія (ВСД). Всім хворим проводилося загально-клінічне та клініко-неврологічне дослідження. Вивчення судинорухової функції ендотелію проводилося за допомогою визначення біохімічних маркерів – нітриту (мкмоль/л) та ендотеліну-1 (нг/мл).
Результати. Однофакторний дисперсійний аналіз Краскала-Уолліса показав наявність статистично значимих відмінностей між пацієнтами у різних вікових групах за показниками концентрації нітриту та ендотеліну-1 (p<0,0001). При

порівнянні пацієнтів груп за допомогою непараметричного критерію Краскала-Уоллеса була виявлена достовірна різниця за концентрацію нітриту ($X^2_{(3)}$=45,27; p<0,001) та за концентрацію ендотеліну-1 ($X^2_{(3)}$ =35, 75; p<0,001). Слід зазначити, що зв'язок між показниками нітриту та ендотеліну-1 у вибірці в цілому за показником рангової кореляції Спірмена склала |-0,345| (p<0,0001) – що свідчить про помірну зворотну кореляцію. При вивченні зв'язку між концентрацією ендотеліну-1 та нітриту у окремих групах показала відсутність кореляції.

Висновки. Рівень ендотеліну-1 є більш раннім маркером порушення судиннорухової функції ендотелію у пацієнтів з цереброваскулярною патологією.

Ключові слова: початкові стадії, церебро-васкулярна недостатність, судиннорухова функція ендотелію, оксид азоту, ендотелін-1.

Церебро-васкулярна патологія займає одне із перших позицій у структурі смертності населення у всьому світі та основна причина інвалідизації, особливо серед людей похилого віку. Процес ураження судин починається ще в молодому або зрілому віці, що робить особливо актуальною можливість впливу на процес ушкодження церебральних судин на самих ранніх етапах. Основними інструментами впливу на захворюваність на інсульт є виявлення, оптимізація та підтримання на цільовому рівні модифікуємих факторів ризику (артеріальна гіпертензія (АГ), дисліпідемія, гіподинамія, надмірна вага, гіперглікемія тощо). Вважається, що негативний вплив факторів ризику опосередкований активізацією вільно-радикального окислення (оксидативний стрес), першочерговою мішенню якого є судини, а саме їх внутрішній шар – ендотеліоцити. Саме фізіологічна синтетична активність ендотелію, не говорячи про його цілісність, є основною умовою стійкості судин до впливу факторів ризику та можливістю підтримувати адекватну перфузію мозку. Вважається, що одною із найважливіших регулюючих речовин, які синтезуються в ендотелії судин і виконує протективну функцію є оксид азоту[4, 7].

Оксид азоту виконує багато важливих функцій: є нейромедіатором, вазодилятатором, антиагрегантом, протизапальним і антипроліферативним фактором [3]. Він опосередковує судинорозширювальні ефекти ендотелій залежних вазодилятаторів (ацетілхоліну, брадікіну, гістаміну), гальмує утворення ендотеліального судинозвужувального фактору – ендотеліну-1 та вивільнення норадреналіну закінченнями симпатичних нейронів, перешкоджає здійсненню надлишкових ефектів інших вазоконстрикторів (ангіотензину II, тромбоксану А2), завдяки цьому NO приймає участь в регуляції судинного тонусу і кровотоку, системної гемодинаміки і мікроциркуляції [5]. Ендотелін-1 є одним із самих сильних із відомих судинозвужуючих агентів. Механізм дії заснований на стимулюванні вивільнення кальцію в клітинах мішенях – стимулюється гемостаз, починаючи з агрегації тромбоцитів та завершуючи утворенням червоного тромбу (артеріального); скорочення і проліферація гладеньких м'язів судин, які призводять до потовщення стінки судин і зменшення її діаметру – вазоконстрикції. Кінцевий ефект ендотеліну залежить від його концентрації. Так при низькій концентрації переважає судинорозширюючий ефект, завдяки взаємодії з ЕТВ на ендотелії. При більш високій концентрації ендотелін зв'язується з ЕТА рецепторами на гладеньких м'язах і викликає значне звуження судин. В нормі існує баланс між судинозвужуючими (ендотелін, ангіотензин і т.п.) і судинорозширювальними (оксид азоту, простациклін і т.п.) агентами. Саме такий баланс лежить в основі регулювання кров'яного тиску [2]. Таким чином, вивчення стану

ендотеліальної функції при церебро-васкулярної патології може надати необхідні дані для попередження розвитку або гальмування прогресування цереброваскулярної патології.

Мета. Вивчення стану судинорухової функції ендотелію (на тлі біохімічних маркерів) у осіб на різних стадіях церебро-васкулярної недостатності.

Матеріал та методи. Нами було обстежено 295 осіб. Серед обстежених хворих було 80/295 (27,1%) чоловіків та 215/295 (72,9%) жінок. Вік хворих знаходився межах від 30 до 65 років в середньому 50,7±7,76 років (Me =51, Q_1=46; Q_3=57). Діагноз початкових проявів недостатності мозкового кровообігу встановлювався за умови наявності у хворого факторів ризику судинного захворювання (АГ, ЦД, паління, дисліпидемія, тощо) та не менше двох із зазначених нижче скарг: головний біль, головокружіння, шум у голові, порушення запам'ятовування, зниження працездатності, порушення сну, які спостерігалися пацієнтом не менше одного разу на тиждень протягом трьох останніх місяців. Враховувалися відсутність в анамнезі черепно-мозкових травм, минущих порушень мозкового кровообігу, інфекційних захворювань ЦНС. В дослідженні не приймали участі пацієнти, які перенесли гостре порушення мозкового кровообігу, інфаркт міокарду, а також з важкою соматичною патологією. Умовою встановлення діагнозу була відсутність органічного великовогнищевого ураження головного мозку, тобто розмір вогнищ не повинен був перевищувати 3 мм в діаметрі [6].

Всім хворим проводилося загально-клінічне та клініко-неврологічне дослідження. Клініко-інструментальні методи дослідження окрім МРТ головного мозку включали ЕКГ, вимірювання артеріального тиску (АТ) та частоти серцевих скорочень (ЧСС), дуплексне сканування екстра- та інтракраніальних судин головного мозку. Діагноз артеріальної гіпертензії (АГ) та її ступінь встановлювався на тлі рекомендацій ESH/ESC 2013 року Для встановлення стадії АГ застосовувалася класифікація за ураженням органів-мішеній, розроблена експертами ВООЗ (1963-1993) -у дослідженні приймали участь пацієнти з 1-2 стадією хвороби [1].

Вивчення судинорухової функції ендотелію проводилося за допомогою визначення біохімічних маркерів, які синтезуються в ендотелії з основною метою вплинути на тонус судин. Маркером концентрації NO був вибраний більш стійкий його метаболіт – нітрит (мкмоль/л). Концентрація ендотеліну(нг/мл) визначалася методом імуноферментного аналізу за допомогою реактиву «DRGEndotelin-1 ELISA» (США). Рівень нітриту (NO2-) у сироватці крові визначали фотометричним методом за допомогою реактиву «Sigma-Aldrich» (США). Статистична обробка отриманих результатів проводилася за допомогою програми "SPSS 20.0 (IBM, США)" з використанням непараметричних методів статистики. При порівнянні пацієнтів за дослідними показниками відмінність вважалася статистично значимою при $p<0,05$.

Результати та їх обговорення. За сукупністю скарг, даних анамнезу, результатами клінічного огляду у 133/295 (45,1%) хворих був виявлений симптомокомплекс, який відповідав критеріям діагнозу початкових проявів недостатності мозкового кровообігу (ППНМК), у 78/295 (26,4%) пацієнтів було діагностовано дисциркуляторну енцефалопатією I стадії (ДЕП I) та у 31/295 (10,5%) хворого – дисциркуляторну енцефалопатію II стадії (ДЕП II). Данні клініко-неврологічного та клініко інструментального обстеження свідчили про те що у 53 (18%) обстеженої особи була вегето-судинна дистонія (ВСД).

У 194/295 (65,4%) обстежених пацієнтів спостерігалася артеріальна гіпертензія (АГ). У 118/194 (60,8%) хворих визначалася АГ І ступеня, у 76/194 (39,2%) пацієнтів – АГ ІІ ступеня. Відповідно до зазначеної класифікації у 79/194 (40,7%) пацієнтів була І стадія АГ та у 115/194 (59,3%) ІІ стадія АГ.У 65/295 (22,0%) пацієнтів АГ виявлено не було, в той час як у 36/295 (12,2%) спостерігалася артеріальна гіпотензія (АТ 100/70 мм рт.ст. і нижче). Однофакторний дисперсійний аналіз Краскала-Уолліса показав наявність статистично значимих відмінностей між пацієнтами у різних вікових групах за показниками концентрації нітриту та ендотеліну-1 (p<0,0001). В залежності від віку пацієнтів концентрація нітриту та ендотеліну-1 змінюється (табл. 1), а саме, спостерігається статистично значиме збільшення концентрації ендотеліну-1 з віком, тоді як тільки після 59-60 років спостерігається достовірне зменшення концентрації нітриту.

Таблиця 1

Розподіл пацієнтів різних вікових категорій (згідно з класифікацією ВОЗ, 1963) за концентрацією нітриту та ендотеліну

Вік	Нітрит, мкмоль/л				Ендотелін-1, нг/мл			
	Me	Q_1	Q_3	n	Me	Q_1	Q_3	n
25-44 роки	4,899#	4,161	5,498	49	0,222*#	0,135	0,304	46
45-59 років	4,755$	3,211	5,987	83	0,395*$	0,169	1,266	64
60-74 років	1,949#$	0,649	3,894	12	2,135#$	1,905	3,135	7

*Примітка: * - p<0,05 при порівнянні пацієнтів 1-ї і 2-ї вікової груп за вказаним показником; # - p<0,05 при порівнянні пацієнтів 1-ї та 3-ї вікової груп за вказаним показником; $ - p<0,05 при порівнянні пацієнтів 2-ї та 3-ї вікової груп за вказаним показником.*

Пацієнти різної статі за концентрацією ендотеліну (нг/мл) та нітриту (мкмоль/л) не відрізнялися (p>0,05) за даними класичного критерію Пірсона X^2 . В таблиці 2 наведені дані розподілу концентрації нітриту та ендотеліну-1 серед пацієнтів з певним діагнозом. При порівнянні груп пацієнтів з різними діагнозами за допомогою непараметричного критерію Краскала-Уоллеса була виявлена достовірна різниця між пацієнтами груп за концентрацію нітриту ($X^2_{(3)}$=45,27; p<0,001) та за концентрацію ендотеліну-1 ($X^2_{(3)}$ =35, 75; p<0,001).

Як видно з таблиці 2пацієнти всіх груп відрізнялися за концентрацією нітриту та ендотеліну-1, окрім пацієнтів з ВСД та ППНМК за концентрацією нітриту-1. Така ситуація може свідчити про те, що на етапі формування церебро-васулярної патології найбільше клінічне значення має саме концентрація ендотеліну-1, а не нітриту. Слід зазначити, що зв'язок між показниками нітриту та ендотеліну-1 у вибірці в цілому за показником рангової кореляції Спірмена склала |-0,345| (p<0,0001) – що свідчить про помірну зворотну кореляцію. У пацієнтів з церебро-васкулярною патологією (ППНМК, ДЕП І і ДЕП ІІ) спостерігається помірна зворотна рангова кореляція (за Спірменомг=-0,386 (p=0,001). При вивченні зв’язку зазначених показників (концентрації ендотеліну-1 та нітриту) у окремих групах показала відсутність зв’язку, а саме в групі 1 (ППНМК) r=-0,192 (p=0,2), в групі 2 (ДЕП І) r=0,245 (p=0,26), в групі 3 (ДЕП ІІ) r=-0,077 (p=0,856), та в групі 4 (пацієнти з ВСД)

r=0,237 (p=0,184). Така відсутність кореляційного зв'язку у групах може свідчити про те що виникнення церебро-васкулярної патології і є результуючою порушення взаємозв'язку між двома протилежно направленими чинниками.

Таблиця 2

Розподіл концентрації нітриту і ендотеліну-1 та вираженості церебро-васкулярної патології

Діагноз	Нітрит, мкмоль/л			Ендотелін-1, нг/мл		
	Me	Q_1	Q_3	Me	Q_1	Q_3
ППНМК (n=133) Група 1	5,49*$	3,88	6,21	0,301*#$	0,164	0,515
ДЕП I (n=78) Група 2	3,21*#$	2,25	4,02	0,73*#$	0,325	1,785
ДЕП II (n=31) Група 3	1,95*#$	0,65	2,75	2,353*#$	2,135	3,032
ВСД (n=53) Група 4	4,99*$	4,6	5,29	0,183*#$	0,126	0,291

*Примітка: * - рівень значимості p<0,05 – при порівнянні пацієнтів з певним діагнозом за дослідним показником за критерієм UМанна-Уітні (між групами 1 і 2 та групами 3 і 4); # - рівень значимості p<0,05 – при порівнянні пацієнтів з певним діагнозом за дослідним показником за критерієм U Манна-Уітні (між групами 1 і 4 та групами 2 і 3); $ - рівень значимості p<0,05 – при порівнянні пацієнтів з певним діагнозом за дослідним показником за критерієм UМанна-Уітні (між групами 1 і 3 та групами 2 і 4).*

Висновки. Аналіз результатів проведеного дослідження у пацієнтів на різних стадіях церебро-вакулярної патології свідчить, що рівень ендотеліну-1 є більш раннім та однозначним маркером порушення судинорухової функції ендотелію і може використовуватися для виявлення судинних захворювань в комплексі з клініко-інструметальними методами діагностики на найбільш ранніх стадіях.

Література

1. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension // Journal of Hypertension. – 2013. – Vol. 31. – P.1281–1357.

2. Barton M, Yanagisawa M, Endotelin: 20 years from discoveryt ot herapy // Can. J. Pharmocol.-2008.-Vol.86.-P.485-498.

3. Calver A., Collier J. And Vallance P. Nitricoxide and cardiovascular control // Exp. Physiol. - 1993. - Vol.78. - P. 303-326.

4. Ignaro L.G., Buga G.M., Wood K.S. Endothelium derivedrelaxing factor produced and released from artery and veinisnitricoxide.// Proc. Nat. Acad. Shi. USA.-1987.-Vol. 84.-P. 9265-9269.

5. Ignarro L.J., Cirino G., Casini A., and Napoli C. Nitricoxideas a signaling molecule in the vascular system: anoverview // J. Cardiovasc. Pharmacol. - 1999. - Vol. 34. - P. 879-886.

6. Pantoni L. The Lancet Neurology. – 2010. - Vol. 9, Is. 7. – P. 689 – 701.

7. Ruschitzka F. T., Wenger R. H., Stallmach T. Et al. Nitricoxidep revents cardiovascular disease and determines survival in polyglobulic miceoverex pressingery thropoietin // PNAS. - 2000. - Vol. 97.-№. 21. - P. 11609-11613.

М.А.Трещинская, Д.В.Ватлицов, Т.М.Рябиченко, О.А.Ключникова, Е.М.Гурмак, Ю.А.Бугайов, Е.В.Тишкевич

Сосудодвигательная функция эндотелия на разных стадиях церебро-васкулярной патологии

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика,

Киевская городская клиническая больница №9

Вступ. Церебро-васкулярная патология является одной из основных причин смертности и основной причиной инвалидизации населения во всем мире. Особенно актуальным вопросом является поиск новых мишеней для патогенети ческоголеченияначальныхстадийцеребро-васкулярнойнедостаточности.

Цель. Изучение состояния сосудодвигательной функции эндотелия на основании биохимических маркеров у лиц на разных стадиях цереброваскулярной недостаточности.

Материал и методы. Нами было обследовано 295 человек. Среди обследованных было 80 (27,1%) мужчин и 215 (72,9%) женщин. Средний возраст которых, находился в пределах от 30 до 65 лет (в среднем 50,7±7,76 лет).На основании жалоб, данных анамнеза и результатов клинического осмотра у 133 (45,1%) пациентов был установлен диагноз начальных проявлений недостаточности мозгового кровообращения, у 78 (26,4%) больных была диагностирована дисциркуляторная энцефалопатия I стадии, у 31 (10,5%) пациента – дисциркуляторная энцефалопатия II стадии, у 53 (18%) лиц – вегето-сосудистая дисфункция. Всем пациентам проводились стандартные общеклинические и клинико-неврологические обследования. Оценка состояния сосудодвигательной функции эндотелия проводилось с помощью биохимических маркеров – уровня в сыворотку крови нитрита и эндотелина -1.

Результаты. Однофакторный дисперсионный анализ Краскала-Уоллиса показал наличие статистически значимых отличий между пациентами в разных возрастных группах по уровню нитрита и эндотелина-1 ($p<0,0001$).При сравнении групп пациентов с различными стадиями церебро-васкуляроной патологии была выявлена статистически значимая разница по концентрации нитрита ($X^2_{(3)}=45,27$; $p<0,001$) и концентрации эндотелина-1 ($X^2_{(3)}=35, 75$; $p<0,001$). В целом, в выборке была выявлена умеренная прямая кореляционная связь между уровнем нитрита и эндотелина-1 - |-0,345| ($p<0,0001$) по Спирмену. При изучении связей между указанными показателями в отдельных группах корреляций выявлено не было.

Выводы. Уровень эндотелина-1 является более точным маркером нарушения сосудодвигательной функции эндотелия у пациентов с цереброваскулярной патологией.

Ключевые слова: начальные стадии. церебро-васкулярная недостаточность, сосудо-двигательная функция, эндотелия, оксид азота, эндотелин-1.

M.Trishchynska, T.Ryabichenko, D.Vatlitsov, O.Kluchnikova, O.Gurmak, U.Bugajov, O.Tyshkevich

Vasomotor Function of Endothelium in Patients with Cerebrovascular Pathology

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate education, Clinical City Hospital №9

Introduction. Cerebrovascular pathology is one of the major causes of death rate and the leading cause of disability of population in the whole world. Search of new targets for nosotropic treatment of the initial stages of cerebrovascular diseases is especially actual.

The aim of our study was to examine the state of endothelial vasomotor function on the basis of biochemical markers in patients at different stages of cerebrovascular pathology.

Material and methods. We examined 295 people. Among the examined there were 80 (27.1%) men and 215 (72.9%) women. The mean age ranged from 30 to 65 years (average 50,7 ± 7,76 years).On the basis of the complaints, history and the clinical findings in 133 (45.1%) the patients were diagnosed to have early manifestations of cerebrovascular pathology, in 78 (26.4%) patients it was diagnosed stage I encephalopathy, in 31 (10.5%) patients it was diagnosed stage II encephalopathy, in 53 (18%) patients it was diagnosed a vegetative-vascular dysfunction. All the participants underwent a standard general-clinical, clinical and neurological examination. Assessing the state of endothelial vasomotor function was performed using biochemical markers - level in serum of nitrite and endothelin-1.

Results. The Kruskal–Wallis one-way analysis of variance showed the presence of statistically significant differences as for the level of nitrite and endotelin-1 ($p<0,0001$) among the patients of different age groups. Having compared the groups of patients with different stages of cerebrovascular disorders we found a statistically significant difference in the concentration of nitrite ($X^2_{(3)}=45,27$; $p<0.001$) and the concentration of endothelin-1 ($X^2_{(3)}=35,75$; $p<0.001$). Overall, the sample was identified to have a moderate direct correlation between the level of nitrite and endothelin-1 - |-0,345| ($p<0.0001$) by Spearmen. Having studied the relationships between the mentioned values in the individual groups we did not find any correlations.

Key words: initial stages of cerebrovascular insufficiency, vasomotor function of the endothelium, NO, endotelin-1.

Відомості про авторів:

Трещинская Марина Анатоліївна – к.мед.н., доцент кафедри неврології №1 НМАПО імені П.Л.Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Ризька, 1.

Рябіченко Тетяна Михайлівна - завідуюча відділенням неврології КМКЛ №9. Адреса: м. Київ, вул. Ризька, 1.

Гурмак Олена Михайлівна - лікар-невропатолог відділення неврології КМКЛ №9.

Бугайов Юрій Анатолійович - лікар-невропатолог відділення неврології КМКЛ №9.

Тишкевіч Олена Василівна- лікар-невропатолог відділення неврології КМКЛ №9.