

УДК 612.1:612.824].08:616-073.432.19

Взаимосвязь вазоактивных пептидов с процессами цереброваскулярной реактивности у больных с артериальной гипертензией, перенесших ишемический инсульт

В.А. ВИЗИР, д. мед. н., профессор; И.Н. ВОЛОШИНА, к. мед. н.

/Запорожский государственный
медицинский университет/

Резюме

Взаємозв'язок вазоактивних пептидів з процесами цереброваскулярної реактивності у хворих з артеріальною гіпертензією, які перенесли ішемічний інсульт

В.А. Візір, І.М. Волошина

У роботі проведено вивчення плазмової концентрації ендотеліну-1, кальцитонін-ген-асоційованого пептиду та досліджено цереброваскулярну реактивність у хворих з артеріальною гіпертензією, які перенесли ішемічний інсульт. Показано, що для хворих, які перенесли інфаркт мозку, характерною є наявність дисбалансу вазоактивних пептидів у порівнянні з нормотензивними особами. Локалізація інфаркту мозку у хворих на гіпертонічну хворобу III стадії впливає на плазмовий вміст вазоактивних пептидів: при стовбуровій локалізації інфаркту відзначається підвищення рівня фактора вазоконстрикції ендотеліну-1 на тлі зниженої концентрації фактора вазодилатації. Наслідки інсульту півкульної локалізації асоціюються з підвищенням рівня кальцитонін-ген-асоційованого пептиду. Дисбаланс вазоактивних пептидів після інфаркту мозку зумовлює зміну цереброваскулярної реактивності: зниження резерву вазодилатації і вазоконстрикції у поєднанні зі збільшенням часу відновлення швидкості кровотоку.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, інфаркт мозку, ендотелін-1, кальцитонін-ген-асоційований пептид, цереброваскулярна реактивність

Summary

Relationship Between Vasoactive Peptides and Cerebrovascular Reactivity in Post-Stroke Hypertensive Patients

V.A Vizir, I.M. Voloshyna

In this study we evaluated the endothelin-1 and calcitonin-gene-related peptide plasma concentrations as well as cerebrovascular reactivity were revealed in post-stroke hypertensive patients. It was shown that post-stroke hypertensive patients were characterized by an imbalance of vasoactive peptides compared with normotensive individuals. Plasma content of vasoactive peptides depended on stroke localization: brainstem infarction associated with marked predominance of vasoconstriction factor endothelin-1 on the background of a reduced content of calcitonin gene-related peptide. The hemispheric stroke localization was associated with increased levels of calcitonin-gene-related peptide. Imbalance of vasoactive peptides after cerebral infarction determines the change cerebrovascular reactivity: reduction of the vasodilatation and vasoconstriction reserve associated with increasing of the initial blood flow velocity recovering.

Key words: hypertension, cerebral infarction, endothelin-1, calcitonin-gene-associated peptide, cerebrovascular reactivity

Прогрессирование гипертонической болезни (ГБ) патогенетически ассоциировано с формированием цереброваскулярного ремоделирования и развитием необратимых осложнений в виде мозгового инсульта [10]. Морфологические изменения сосудов и головного мозга при ГБ, детально изученные на аутопсийном материале, относятся, в основном, к поздним стадиям заболевания, осложненным очаговыми и диффузными изменениями вещества мозга, сопряженными с двигательными, координаторными, когнитивными и эмоциональными расстройствами. Более ранние функциональные изменения мозговых сосудов и последовательность патогенетического прогрессирования сосудистой дисфункции остаются предметом научных исследований [5].

Интегральным показателем адаптационных возможностей системы мозгового кровообращения является цереброваскулярная реактивность (ЦВР) – способность сосудов мозга реагировать на определенные воздействия и оптимизировать кровоток соответственно этим условиям. Наиболее часто определение ЦВР осуществляют с помощью метода транскраниальной доплерографии (ТКДГ), так как показатели, полученные с помощью различных направленных тестов, применяемых в ультразвуковой диагностике, являются объективными критериями выявления дисфункции мозгового кровообращения и характеризуют его резервно-адаптационные возможности [2, 4].

Сосудистый тонус регулируется рядом системных и локальных вазоактивных субстанций, дисбаланс которых является триггерным фактором инициации и прогрессирования морфологических и функциональных изменений сосудов. Одним из значимых факторов вазоконстрикции считается эндотелин-1 (ЭТ-1) пептид, кодируемый тремя генами, который синтезируется различными тканями, в том числе эндотелием сосудов [8]. Эндотелин-1 воздействует пара- либо аутокринно на эндотелииновые рецепторы, расположенные на поверхности эндотелиальных или гладкомышечных клеток, вызывая констрикцию, пролиферацию и гипертрофию клеток гладкой мускулатуры сосудов [3]. В процессах вазодилатации ведущая роль отводится NO (оксиду азота). Ряд субстанций, ассоциированных с Ca^{2+} каналами, таких как ацетилхолин, брадикинин, кальцитонин-ген-ассоциированный пептид (КГАП), субстанция P, оказывают стимулирующее влияние на продукцию NO, тем самым способствуя вазодилатации [6]. Кальцитонин-ген-ассоциированный пептид является наиболее мощным и продолжительным по действию фактором артериальной и венозной вазодилатации, оказывая сосудорасширяющее действие в 10 раз сильнее простагландинов и в 100 раз сильнее, чем классические вазодилататоры (ацетилхолин, аденозин и субстанция P). Исследования, посвященные изучению КГАП, показали, что его вазодилатирующая активность проявляется в ряде органов и систем, прежде всего в регуляции мозгового кровообращения [7].

В острый период мозгового ишемического инсульта (инфаркта мозга) происходят стойкие изменения церебральной гемодинамики, ассоциированные с целым рядом метаболических трансформаций. Предшествующая мозговому инсульту гипертоническая болезнь, в свою очередь, продолжает оказывать системное прессирующее влияние на сосудистую систему, что обуславливает высокий риск развития кардиоваскулярных осложнений, однако исследований, посвященных изучению регуляции цереброваскулярной реактивности вазоактивными пептидами в отдаленный период после инфаркта мозга (ИМ), накоплено недостаточно.

Цель исследования: изучить плазменное содержание эндотелина-1, кальцитонин-ген-ассоциированного пептида и оценить взаимосвязь этих факторов с процессами цереброваскулярной реактивности у больных с гипертонической болезнью и последствиями инфаркта мозга.

Материалы и методы исследования

Обследовано 48 больных (25 мужчин, 23 женщины) с верифицированным диагнозом – гипертоническая болезнь III стадии (ГБ), последствия перенесенного ишемического инсульта, перенесших ИМ давностью более 12 месяцев различной локализации: в 23 случаях – в стволе головного мозга, у 14 пациентов – в правом полушарии, в 11 случаях – в левом полушарии. Для большинства пациентов характерным было наличие артериальной гипертензии II–III степени тяжести (табл. 1). Средний возраст пациентов составил $61 \pm 5,7$ года. Критериями включения больных в исследование были: установленный диагноз ГБ III стадии, наличие перенесенного ишемического инсульта давностью более 1 года, возраст больных старше 18 лет, синусовый ритм сердца, согласие на участие в исследовании. Критериями исключения были: наличие симптоматической артериальной гипертензии, тяжелая сердечная недостаточность, сахарный диабет, острый коронар-

ный синдром в анамнезе давностью менее 6 месяцев, фракция выброса левого желудочка $<45\%$, тяжелая почечная и печеночная недостаточность, аутоиммунные заболевания, наличие любых воспалительных процессов на момент включения, органическая неврологическая патология кроме перенесенного ишемического инсульта.

Контрольную группу составили 20 клинически здоровых лиц (11 мужчин, 9 женщин), не имеющих в анамнезе артериальной гипертензии и цереброваскулярных заболеваний.

Транскраниальная доплерография производилась после предварительного обследования экстракраниальных артерий на аппарате SONOLINE VERSA PLUS (SIEMENS, Германия) датчиком частотой 2–2,5 МГц по стандартной методике [4]. Производилась регистрация показателей скорости кровотока: определяли усредненную по времени максимальную скорость кровотока (TAMX) в средней мозговой артерии (СМА), задней мозговой артерии (ЗМА), базилярной артерии (БА) и вычислялись индексы ЦВР на гиперкапническую нагрузку ($\Delta TAMX CO_2$), гипокапническую нагрузку ($\Delta TAMX O_2$) по формулам:

$$\Delta TAMX CO_2 = (TAMX CO_2 - TAMX \text{ исходная}) / TAMX \text{ исходная} \times 100\%;$$

$$\Delta TAMX O_2 = (TAMX O_2 - TAMX \text{ исходная}) / TAMX \text{ исходная} \times 100\%.$$

Гиперкапническая проба проводилась с задержкой дыхания на 30 с и оценкой указанных показателей через 3 мин (в период максимальной дилатации). Гипервентиляционная проба осуществлялась путем форсированного дыхания в течение 30 с и оценкой данных показателей сразу после прекращения пробы, в период снижения напряжения углекислого газа в крови и максимальной вазоконстрикции сосудистой сети.

Уровни изучаемых показателей определяли иммуноферментным методом (ИФА) на базе центральной научно-исследовательской лаборатории ЗГМУ (зав. д.мед.н. проф. А.В. Абрамов). Уровень ЭТ-1 в плазме крови определяли с помощью наборов Biomedica (Австрия), Peninsula (США) – для определения КГАП. С целью определения плазменного баланса вазоактивных пептидов рассчитывали математическое отношение уровня ЭТ-1/КГАП. Образцы крови для ИФА брали из локтевой вены, контрола-

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных лиц

Показатель	Больные с ГБ III стадии и ИМ (n=48) М [95% ДИ]	Контрольная группа (n=20) М [95% ДИ]
Возраст, лет	61 [54–67]	55 [49–58]
Женщин, n (%)	23 (48)	9 (45)
Артериальное давление: САД, мм рт.ст. ДАД, мм рт.ст.	158 [155–163] * 94 [91–96] *	127 [122–133] 77 [73–80]
Длительность ГБ, лет	12 [6–16]	NA
Тяжесть АГ, I/II/III, %	38/35/27	NA
Сопутствующая ИБС, (%)	4 (8)	NA
Сопутствующая СН (I–II ФК по NYHA), %	4 (8)	NA

Примечания: данные представлены в виде средней (М) либо в долях; * – $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой; ДИ – доверительный интервал; NA – неприменимо, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, СН – сердечная недостаточность, ИБС – ишемическая болезнь сердца.

теральной той руке, где измерялось АД, утром, натощак, до приема медикаментов, в состоянии покоя. На момент проведения исследования все обследованные лица либо не получали постоянной антигипертензивной терапии, либо она была отменена за 48 часов до включения больных в исследование. Плазму крови (либо сыворотку) отделяли методом центрифугирования незамедлительно и замораживали при температуре -70°C до момента проведения анализа.

Полученные результаты представляли в виде средней (M) и стандартной ошибки среднего (m), или 95% доверительного интервала (ДИ). Внутри- и межгрупповые различия оценивали с помощью двухвыборочного Т-теста или χ^2 -теста в зависимости от вида данных в рамках программы StatPlus 2009. Статистически достоверными считали различия между показателями при отклонении нулевой гипотезы и уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Анализ полученных результатов показал, что плазменная концентрация изучаемых вазоактивных пептидов была выше у больных с ГБ III стадии с последствиями инфаркта мозга по сравнению с контрольной группой. Средний уровень ЭТ-1 составил $0,57 \pm 0,05$ фмоль/мл при ГБ III ст. vs. $0,43 \pm 0,06$ фмоль/мл в контрольной группе ($p < 0,05$), также у больных с последствиями ИМ наблюдалась тенденция к увеличению КГАП ($1,43$ нг/мл vs. $1,33$ нг/мл соответственно). Показатель пептидного соотношения ЭТ-1/КГАП был стойко повышен у пациентов с цереброваскулярной патологией: $0,39 \pm 0,01$ vs. $0,32 \pm 0,01$ ($p < 0,05$) в группе контроля.

При последующем анализе выяснилось, что содержание ЭТ-1 и КГАП значительно варьировало в зависимости от топографической локализации очага ишемического поражения (табл. 2).

Для пациентов со стволовой локализацией ИМ был характерен пептидный дисбаланс в значительно большей мере, чем у больных, перенесших полушарный инсульт, что проявилось высокой концентрацией ЭТ-1 в сочетании с достоверно сниженным уровнем КГАП, и, соответственно, наибольшим соотношением ЭТ-1/КГАП. У пациентов с ГБ и последствиями ИМ полушарной локализации плазменный уровень вазодилатора КГАП был выше, а уровень ЭТ-1 и соотношение ЭТ-1/КГРП были сопоставимы со значениями в контрольной группе.

При анализе результатов исследования церебральной гемодинамики (табл. 3) оказалось, что при стволовой локализации ИМ значительное снижение коэффициентов цереброваскулярной реактивности и увеличение времени восстановления ско-

рости кровотока регистрировалось преимущественно в ЗМА и БА по сравнению с пациентами, имеющими полушарную локализацию ИМ и контрольной группой. У пациентов с ЭАГ и последствиями ИМ полушарной локализации отмечались признаки дисциркуляции: увеличение ТАМХ в контролатеральной СМА, увеличение времени восстановления исходного кровотока на ипсилатеральной стороне.

Наименьшее значение $\Delta\text{TAMX O}_2$, отражающее вазоконстрикторную способность СМА, было выявлено у пациентов с ГБ и последствиями ИМ полушарной локализации на ипсилатеральной стороне. При стволовой локализации ИМ снижение $\Delta\text{TAMX O}_2$ наблюдалось в ЗМА и БА. Способность к вазодилатации на фоне гиперкапнии, определяемая $\Delta\text{TAMX CO}_2$, была стойко изменена при обследовании СМА у всех пациентов с ГБ III ст., независимо от локализации поражения. В то же время достоверное снижение

Таблица 2. Уровень вазоактивных пептидов в зависимости от локализации инфаркта мозга

Показатель	Локализация инфаркта мозга		Контрольная группа (n=20) M [95% ДИ]
	Ствол мозга (n=23) M [95% ДИ]	Полушарная локализация (n=25) M [95% ДИ]	
ЭТ-1, фмоль/мл	0,61 [0,48–0,66]* †	0,49 [0,4–0,55]	0,43 [0,38–0,50]
КГАП, нг/мл	1,17 [0,97–1,27] †	1,53 [1,38–1,79]*	1,33 [0,99–1,56]
ЭТ-1/ КГАП	0,52 [0,51–0,53] * †	0,32 [0,28–0,31]	0,31 [0,30–0,32]

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой; † – $p < 0,05$ по сравнению с полушарной локализацией инсульта.

Таблица 3. Состояние цереброваскулярной реактивности в зависимости от локализации инфаркта мозга

Исходный уровень и динамика ТАМХ в пробах	Локализация церебрального поражения				Система каротид (n=24) M [95% ДИ]
	Контрольная группа (n=20) M [95% ДИ]		Вертебро-базиллярный бассейн (n=22) M [95% ДИ]		
	Ипсилатеральная сторона	Контрлатеральная сторона	Ипсилатеральная сторона	Контрлатеральная сторона	
Средняя мозговая артерия					
ТАМХ(см/с)	59 [56–64]*	60 [55–64]* †	54 [48–63]*	72 [64–78]* ‡	74 [77–81]
$\Delta\text{TAMX CO}_2$ [%]	18 [14–22]* †	13 [10–20]*	4 [-2–11]*	12 [9–15]*	23 [19–36]
$\Delta\text{TAMX O}_2$ [%]	-26 [-19– -32]	-27 [-21– -33]	-18 [-18– -30]*	-27 [-24– -35]	-37 [-28– -44]
Время восстановления исходной ТАМХ, с	48 [37–50] †	48 [41–54]*	65 [49–75]*	53 [45–62]*	38 [34–45]
Задняя мозговая артерия (P1)					
ТАМХ(см/с)	36 [29–41]*	29 [26–34]*	39 [37–42]*	44 [37–49]	50 [46–55]
$\Delta\text{TAMX CO}_2$ [%]	7 [-2–10]*	8 [-1–15]*	13 [8–21]*	15 [7–20]*	20 [17–31]
$\Delta\text{TAMX O}_2$ [%]	-18 [-15– -23]* †	-22 [-9– -26]*	-27[-18– -35]	-25 [-19– -32]	-34 [-25– -43]
Время восстановления исходной ТАМХ, сек	64 [49–74]* †	58 [46–67]*	51 [40–65]*	47 [43–56]*	36 [33–42]
Основная артерия					
ТАМХ(см/с)	26 [22–28]*		34 [28–38]		40 [36–45]
$\Delta\text{TAMX CO}_2$ [%]	2 [-3– 10]* †		16 [9–35]		24 [17–34]
$\Delta\text{TAMX O}_2$ [%]	-12 [-6– -18]* †		-26 [-22– -34]		-33 [-27– -40]
Время восстановления исходной ТАМХ, с	59 [45–64]*		49 [45–57]*		36 [32–44]

Примечания: В контрольной группе межполушарная асимметрия ТАМХ не превышала 5%, поэтому представлены результаты с одной стороны; * – $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой; † – $p < 0,05$ в сравнении с соответствующей стороной при полушарной локализации инсульта; ‡- $p < 0,05$ в сравнении с ипсилатеральной стороной СМА.

Δ TAMX CO₂ в бассейне ЗМА и БА было отмечено у больных с перенесенным ИМ с локализацией в стволе головного мозга.

Полученные в данном исследовании результаты отражают значимость вклада вазоактивных пептидов в механизмы регуляции церебральной гемодинамики при ГБ на фоне очаговой цереброваскулярной патологии. Ранее было показано, что хроническое повышение АД у больных после ИМ ассоциируется с нарушением механизмов ауторегуляции [2]. Факт повышения вазоконстрикторного пептида ЭТ-1 у пациентов с АГ был описан нами ранее [1], а также имел подтверждение в работах других исследователей [3, 8, 12]. В нашей работе впервые обнаружено, что дисбаланс вазоактивных пептидов ЭТ-1/КГАП, отражающий преобладание факторов вазоконстрикции, характерен для пациентов со стволовой локализацией ИМ, проявляющийся не только снижением резерва вазодилатации, но и вазоконстрикции, т.е. признаками выраженной артериальной дисфункции в области бульбарных структур, что может оказывать влияние на деятельность сердечно-сосудистого центра и усугублять клиническую картину гипертонической болезни, например, проявляться пароксизмальностью течения. Ранее в экспериментальных исследованиях было показано, что афферентные пути барорецепторов, идущие в составе IX и X черепных нервов, заканчиваются в ядре одиночного пути, расположенного дорсально в ростральном отделе продолговатого мозга. Билатеральное электрическое повреждение этой зоны у животных вызывало стойкое повышение АД и его значительную вариабельность [11]. Повышенный уровень КГАП у больных с ГБ и последствиями ИМ полушарной локализации, возможно, объясняется наличием межполушарной асимметрии и компенсаторным повышением кровотока в контрлатеральных интракраниальных артериях, что также нельзя рассматривать как позитивное явление, так как повышение КГАП является субстратом для мигренозных головных болей [7] и нередко регистрируется у постинсультных больных.

Перспективы дальнейших исследований. В ближайшее время планируется проведение анализа взаимосвязи топографической локализации инфаркта мозга, содержания вазоактивных пептидов и особенностей течения гипертонической болезни у больных с мозговым инсультом в анамнезе.

Выводы

1. Для больных артериальной гипертензией, перенесших инфаркт мозга, характерно наличие дисбаланса вазоактивных пептидов – эндотелина-1 и кальцитонин-ген-ассоциированного пептида по сравнению с нормотензивными лицами.
2. Локализация перенесенного инфаркта мозга у больных гипертонической болезнью III стадии оказывает влияние на плазменное содержание вазоактивных пептидов: при стволовой локализации очага отмечается преобладание фактора вазоконстрикции эндотелина-1 на фоне сниженного содержания кальцитонин-ген-ассоциированного пептида. Последствия полушарного инсульта ассоциируются с повышением уровня кальцитонин-ген-ассоциированного пептида.
3. Дисбаланс вазоактивных пептидов после инфаркта мозга предопределяет изменение цереброваскулярной реактивности: снижение резерва вазодилатации и вазоконстрикции в сочетании с увеличением времени восстановления исходной скорости кровотока.

Список использованной литературы

1. Визир В.А., Березин А.Е., Демиденко А.В. Взаимосвязь содержания эндотелина-1 в плазме крови с процессами ремоделирования сердца и артерий у больных с артериальной гипертензией / В.А. Визир., А.Е. Березин, А.В. Демиденко // Укр. терапевт. журн. – 2003. – № 6. – С. 25–31.
2. Гераскина Л.А., Суслина З.А., Фоякин А.В. Реактивность сосудов головного мозга у больных дисциркуляторной энцефалопатией на фоне артериальной гипертонии и риск развития гипоперфузии мозга / Л.А. Гераскина, З.А. Суслина, А.В. Фоякин // Терапевтический архив. – 2001. – №2. – С. 43–48.
3. Гомазков О.А. Эндотелин в кардиологии: молекулярные, физиологические и патологические аспекты / О.А. Гомазков // Кардиология. – 2001. – № 2. – С. 50–55.
4. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Ультразвуковая ангиология / В.Г. Лелюк, С.Э. Лелюк. – М.: Реальное время. – 2003. – 323 с.
5. Симоненко В.Б., Широков Е.А. Основы кардионеврологии: Руководство для врачей / В.Б. Симоненко, Е.А. Широков. – М.: Медицина. – 2001. – 240 с.
6. Calcitonin Gene-Related Peptide Selectively Relaxes Contractile Responses to Endothelin-1 in Rat Mesenteric Resistance Arteries / J.P. Meens, G.E. Fazzi, M.A. van Zandvoort [et al.] // J.P.E.T. – 2009. – Vol. 331, №1. – P. 87–95.
7. CGRP and ET-1 plasma levels in normal subjects / C. Parlapiano, V. Paoletti, E. Campana [et al.] // Eur. Review for Medical and Pharmacological Sciences. – 1999. – Vol. 3. – P. 139–141.
8. Davenport A.P. Endothelin. Handbook Exp. Pharmacol. / A.P. Davenport, J.J. Maguire. – 2006. – P. 295–329.
9. McAllen R.M., May C.N. Differential drives from rostral ventrolateral medullary neurons to three identified sympathetic outflows / R.M. McAllen, C.N. May // Am. J. Physiol. – 1994. – Vol. 267. – P. 935–944.
10. Prevalence and risk factors of silent brain infarcts in the Population-Based Rotterdam Scan Study / S.Vermeer, P. Koudstaal, M. Oudkerk et al. // Stroke. – 2002. – Vol. 33. – P. 21–25.
11. Reis D.J. The brain and hypertension: reflections on 35 years of inquiry into the neurobiology of the circulation / D.J. Reis // Circulation. – 1984. – Vol. 70 (suppl III). – P. 31–45.
12. Role of Endothelin in the Pathogenesis of Hypertension / P.de V. Candelas, C.J.G. Alonso, C.A. Feldstein, L.A.Juncos // Mayo Clin. Proc. – 2005. – Vol. 80 (1). – P. 84–96.