

Судинорохова функція ендотелію та цереброваскулярна реактивність за початкових проявів хронічної ішемії мозку

М.А. Трищинська, Ю.І. Головченко

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

Порушення судинорохової ендотеліальної функції відіграє важливу роль у патогенезі серцево-судинних захворювань. **Мета дослідження:** вивчення стану та характеру взаємозв'язків між судинороховою функцією ендотелію та цереброваскулярною реактивністю у відповідь на функціональні навантажувальні тести (ФНТ) за початкових проявів хронічної ішемії головного мозку (ХІМ).

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 172 особи (середній вік – $50,0 \pm 0,45$ року) з початковими проявами ХІМ. Пацієнти були розподілені на дві групи залежно від наявності нейровізуалізаційних змін у головному мозку. Хворі із судинними факторами ризику, відповідними клінічними проявами та без ознак ураження головного мозку ймовірно судинного генезу за даними нейровізуалізації увійшли до 1-ї групи ($n=85$). Хворі 2-ї групи були розподілені на дві підгрупи (А та Б) відповідно до наявності церебральної атрофії. Усім пацієнтам проводили загальноклінічне, клініко-неврологічне, клініко-інструментальні та клініко-лабораторні обстеження. З метою вивчення цереброваскулярної реактивності (ЦВР) проводили транскраніальне дуплексне сканування з використанням метаболічних та міогенних ФНТ різної спрямованості. Судинорохову функцію ендотелію оцінювали за вмістом у плазмі крові ендотеліну-1 (ЕТ-1) та нітриту.

Результати. Визначення біохімічних маркерів судинорохової функції ендотелію (рівнів нітриту та ЕТ-1 у плазмі крові) дозволило виявити осіб із судинороховою ендотеліальною дисфункцією (ЕД) та оцінити в них показники ЦВР. Було встановлено, що рівень ЕТ-1 з помірною щільністю зворотно та рівень нітриту був прямо пов'язаний з ІР у відповідь на метаболічні різнонаправлені ФНТ у каротидному басейні і вазодилаторні ФНТ у ВББ, а також з ІР у каротидному басейні міогенного характеру вазодилаторної спрямованості. Значущого зв'язку між коефіцієнтами варіабельності (КВ) та біохімічними маркерами ЕД виявлено не було ($p>0,05$).

Заключення. Більшість показників ЦВР, отриманих у ході протилежних за напрямком міогенних і метаболічних ФНТ, були в межах нормативних інтервалів, що свідчило про цілісність авторегуляторних систем і відповідало рівню мозкового кровотоку у гомеостатичному діапазоні. Наближення до нижньої межі авторегуляторного діапазону показників ЦВР в осіб із судинороховою ендотеліальною дисфункцією свідчить про схильність до виснаження компенсаторних механізмів, направлених на стабілізацію мозкового кровотоку. **Ключові слова:** цереброваскулярна реактивність, початкові прояви, хронічна ішемія мозку, судинорохова функція ендотелію.

Цереброваскулярна патологія посідає важливе місце у структурі серцево-судинних захворювань, тому визначення нових взаємозв'язків і терапевтичних мішеней для впливу на патологічний процес ураження судинної системи є актуальним для попередження клінічної маніфестації за-

хворювання [1]. Ураження ендотелію на функціональному і структурному рівні призводить до порушення захисних властивостей судинної системи по відношенню до судинних факторів ризику (СФР) і розвитку тих змін, які формують структурну основу для розвитку клінічно значущих судинних подій (ішемічний інсульт, інфаркт міокарду, тощо) [2]. Тобто ендотеліальна дисфункція проявляється порушенням балансу між протилежно спрямованих за дією біологічно активними речовинами, які регулюють процеси проліферації гладеньких м'язів та структурних компонентів судин, тонус судин, гемостаз, запальні та імунологічні реакції [3]. Таким чином, навіть функціональне ушкодження ендотелію призводить до вазоспастичних реакцій, проліферації та ремоделювання судинної стінки, протромботичних, прозапальних та імунних процесів, які є основою для розвитку значущих судинних подій [4].

Функціональну цілісність церебральних судин відображає судино-мозкова реактивність, яка розглядається як інтегральний показник адаптаційних властивостей системи мозкового кровотоку, властивості судин мозку реагувати на змінні умови функціонування і здатності оптимізувати кровотік відповідно до цих умов [5, 6]. У забезпеченні постійності мозкового кровотоку всередині ауторегуляторного діапазону в основному задіяні міогенний, нейрогенний і метаболічний механізми [7, 8]. При цьому міогенний механізм забезпечує миттєву реакцію, швидка відповідь реалізується нейрогенним механізмом, а тривала і повільна реакція забезпечується метаболічним [9]. Роль ендотеліального механізму авторегуляції має велике значення, але недостатньо вивчена [8, 10].

Мета дослідження: вивчення стану та характеру взаємозв'язків між судинороховою функцією ендотелію та цереброваскулярною реактивністю у відповідь на функціональні навантажувальні тести (ФНТ) у каротидному і вертебробазиллярному басейні (ВББ) за початкових проявів хронічної ішемії головного мозку (ХІМ).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідженні взяли участь 172 особи (44 чоловіки та 128 жінок) з початковими проявами ХІМ. Середній вік пацієнтів – $50,0 \pm 0,46$ року. Пацієнти були розподілені на дві групи залежно від наявності нейровізуалізаційних змін у головному мозку. Хворі з СФР, відповідними клінічними проявами та без ознак ураження головного мозку ймовірно судинного генезу за даними нейровізуалізації увійшли до 1-ї групи ($n=85$). Хворі 2-ї групи були розподілені на дві підгрупи (А та Б) відповідно до наявності церебральної атрофії. Пацієнтів за наявності змін на МРТ головного мозку ймовірно судинного генезу неважкого ступеня (дрібні: діаметр <15 мм, поодинокі: до 5 мм) вогнища у білій речовині півкуль ймовірно судинного походження, криблорії <3 мм, локальний лейкоареоз) без ознак церебральної атрофії було включено до підгрупи 2А

(n=55), до підгрупи 2Б (n=32) – хворих з ознаками неважкої кіркової і/або внутрішньої церебральної атрофії (зменшення маси мозку) [11].

Усім пацієнтам проводили загально-клінічне, клініко-неврологічне, клініко-інструментальні та клініко-лабораторні обстеження. *Критерії включення* у дослідження: особи без змін на МРТ головного мозку; пацієнти з криблорами, поодинокими вогнищами ймовірно судинного походження діаметром до 15 мм (лакуни) без ураження базальних гангліїв; за наявності локального лейкоареозису навколо передніх рогів і тіл бокових шлуночків. При включенні у дослідження перевагу надавали пацієнтам з легким ступенем церебральної і кіркової атрофії.

Для оцінювання функціональної спроможності метаболічного механізму ауторегуляції застосовували пробу із затримкою дихання та пробу із гіпервентиляцією у каротидному басейні (у середній мозковій артерії – СМА) та у вертебробазиллярному басейні (у хребтовій артерії у сегменті V₄ – ХА (V₄)) [12].

Для оцінювання функціональної спроможності міогенного механізму застосовували ортостатичну (вазоконстрикторну) реакцію і антиортостатичну (вазодилататорну) реакцію проби [8]. Позиційні проби вважаються більш фізіологічними на відміну, наприклад від тестів з нітроглицерином, але для їхнього проведення було необхідне функціональне ліжко [8].

Методика дослідження ЦВР включала:

1) оцінювання фонових значень лінійних параметрів кровотоку у СМА та ХА (V₄) з обох сторін (використовувався найменший показник); проведення однієї з перерахованих функціональних навантажувальних проб – пробу із затримкою дихання проводили після короткочасної (на 30–40 с) затримки дихання, проба із гіпервентиляцією передбачала форсовані дихальні рухи протягом 40–60 с, ортостатична проба полягала у швидкому підйомі головного кінця ліжка на 75° по відношенню до горизонтального рівня; антиортостатична проба передбачала швидке опущення головного кінця ліжка під кутом 45° відносно горизонтального рівня;

2) повторне оцінювання через стандартний часовий інтервал лінійних показників кровотоку в артеріях, які досліджувалися;

3) вираховування індексів реактивності (IP), які відображали позитивний приріст параметру середньої швидкості кровотоку у відповідь на проведені функціональні навантаження [13].

За ефектом, який отримували внаслідок дії того чи іншого ФНТ, відповідь поділяли на вазоконстрикторну та вазодилататорну. А саме під час вазодилататорних ФНТ (антиортостатична проба, проба із затримкою дихання) спостерігалася підвищення швидкісних характеристик кровотоку (а саме середньої (V_{ps}) або середньої за часом максимальної швидкості кровотоку (TAMX)) та зниження індексів периферійного опору (PI і RI) у крупних артеріях основи головного мозку у сполученні із дилатацією артеріол. У разі проведення вазоконстрикторних ФНТ (ортостатична проба, гіпервентиляційна проба) в артеріях основи головного мозку виявляли переважно зниження швидкісних показників кровотоку (V_{ps} і TAMX) і підвищення індексів периферійного опору (PI і RI) на тлі помірної констрикції артеріол.

При розрахунку індексу реактивності (IP) у відповідь на пробу із затримкою дихання та антиортостатичну пробу визначалося співвідношення середньої швидкості кровотоку після проби і аналогічної величини до проби – V_{ps1}/V_{ps0}. Для розрахунку IP у пробі з гіпервентиляцією та ортостатичній пробі визначалося співвідношення середньої швидкості кровотоку до проби та її величини після проведення ФНТ – V_{ps0}/V_{ps1}.

З урахуванням типу реакції використовували наступні нормативи: під час реакції на метаболічні вазодилататорні стимули (проба із затримкою дихання) позитивна реакція вважалася при IP у діапазоні 1,1–1,4, негативна реакція була за величини IP у діапазоні 0,9–1,09, а посилена позитивна реакція – коли величина IP була більше 1,4; у разі проведення гіпервентиляційної проби та міогенних тестів позитивною вважалася реакція при IP у діапазоні 1,1–1,5 (1,7 для осіб молодих молодого віку), негативною реакцією – коли величина IP знаходилася в діапазоні 0,9–1,09 і посиленою позитивною реакцією, коли величина IP становила 1,5 (1,7 для осіб молодого віку) [6, 14].

Вираженість реакцій на міогенну або метаболічну стимуляцію як правило знаходяться у зворотній залежності один від одного. Для аналізу цієї залежності був розрахований коефіцієнт варіабельності (KB) реакції на стимули, які викликають зміни у судинному тонусі [8]. Цей показник відображає можливість пристосування до зміни умов функціонування головного мозку вазодилататорної чи вазоконстрикторної відповіді за рахунок основних механізмів ЦВР.

$$KB = IP_{\text{metabolic}} / IP_{\text{myogenic}}$$

де KB – коефіцієнт варіабельності у відповідь на метаболічну і міогенну стимуляцію, IP_{metabolic} – величина індексу реактивності на метаболічну стимуляцію; IP_{myogenic} – величина індексу реактивності на міогенну стимуляцію.

Позитивна реакція на протилежні за напрямком міогенні і метаболічні стимули свідчить про мінімальну активність авторегуляторних систем, що відповідало рівню мозкового кровотоку у гомеостатичному діапазоні; негативна, парадоксальна, посилена позитивна реакції свідчили про порушення авторегуляторних механізмів. Крім того, звертали увагу на приближення величини IP і KB до граничних вікових нормативних значень [6, 8].

З метою оцінювання судинорухової функції ендотелію проводили визначення рівня ендотеліну-1 (ЕТ-1) та стабільного метаболіту оксиду азоту – нітриту у сироватці крові обстежених пацієнтів.

Визначення рівня ЕТ-1 проводили методом імуноферментного аналізу на автоматичному ІФА/біохімічному аналізаторі Labline-100 (WestMedica, Австрія) за допомогою реактивів Endothelin-1 ELISA (EIA-3420) DRG Instruments Inc., (США). Визначення рівня нітриту проводили за допомогою фотометричного методу та реактиву Gricca (Sigma-Alorich). Аналіз зразків сироватки крові осіб контрольної групи дозволив встановити референтні значення для рівня нітриту у здорових осіб відповідного віку і статі.

Статистичне оброблення отриманих даних проводили за допомогою програми SPSS 20,0. Використовували непараметричні методи статистики, оскільки розподіл отриманих даних відрізнявся від нормального. Критерій У Манна–Уїтні використовували для порівняння осіб незалежних двох груп за кількісними показниками. Значення рівня різниці становив p<0,05 або p<0,013 у разі попарного порівняння чотирьох груп.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Визначення біохімічних маркерів судинорухової функції ендотелію (рівнів нітриту та ЕТ-1 у плазмі крові) дозволило виявити осіб із судиноруховою ендотеліальною дисфункцією (ЕД) та оцінити в них показники ЦВР. Співставлення показників судинорухової функції ендотелію за даними окремих біохімічних маркерів дозволило виявити ряд кореляційних зв'язків з IP, отриманими в ході різнонаправлених ФНТ метаболічної та міогенної направленості у каротидному і вертебробазиллярному басейні (табл. 1). Було встановлено, що рівень ЕТ-1 з помірною щільністю зворотно та рівень нітриту був прямо пов'язаний з IP у відповідь на метаболічні різнонаправлені ФНТ у каротидному басейні і ва-

Таблиця 1

Зв'язок показників ІР та КВ, отриманих у ході метаболічних та міогенних ФНТ у каротидному і вертебробазиллярному церебральних басейнах та біохімічних маркерів судинорухової функції ендотелію (за коефіцієнтом кореляції Спірмена)

Показник	ІР СМА ¹	ІР СМА ²	ІР ВББ ¹	ІР ВББ ²	ІР СМА ³	ІР СМА ⁴
ЕТ-1, г/мл	-0,308 0,01	-0,329 0,006	-0,367 0,002	-0,288 0,017	-0,319 0,008	-0,299 0,012
Нітрит, мкмоль/л	0,328 <0,01	0,300 0,001	0,302 0,001	0,299 0,001	0,346 <0,01	0,295 0,001

Примітки: ¹ – проба із затримкою дихання (метаболічний вазодилаторний стимул); ² – гіпервентиляційна проба (метаболічна вазоконстрикторна проба); ³ – антиортостатична проба (міогенна вазодилаторна проба); ⁴ – ортостатична проба (міогенний вазоконстрикторний стимул).

Таблиця 2

Показники ІР та КВ, отримані в ході метаболічних та міогенних ФНТ у каротидному і вертебробазиллярному церебральних басейнах в залежності від відхилення рівня ЕТ-1 від нормативних значень

Показник ЦВР / рівень ЕТ-1	Немає змін		Підвищення		р*
	Ме	Q ₁ -Q ₃	Ме	Q ₁ -Q ₃	
ІР СМА ¹ метабол. вазодил.	1,37	1,3-1,42	1,3	1,22-1,39	р=0,027
ІР СМА ² метабол. вазоконстр.	1,45	1,33-1,5	1,34	1,24-1,43	р=0,01
ІР ВББ ¹ метабол. вазодил.	1,29	1,26-1,3	1,22	1,17-1,28	р=0,003
ІР ВББ ² метабол. вазоконстр.	1,26	1,22-1,31	1,23	1,18-1,28	р=0,034
ІР СМА ³ міоген. вазодил.	1,55	1,4-1,62	1,4	1,3-1,54	р=0,025
ІР СМА ⁴ міоген. вазоконстр.	1,61	1,51-1,68	1,47	1,41-1,62	р=0,023
КВ вазодилаторна	0,91	0,86-0,94	0,92	0,89-0,95	р=0,44
КВ вазоконстрикторна	0,91	0,86-0,93	0,9	0,85-0,94	р=0,98

Примітки: ¹ – проба із затримкою дихання (метаболічний вазодилаторний стимул); ² – гіпервентиляційна проба (метаболічна вазоконстрикторна проба); ³ – антиортостатична проба (міогенна вазодилаторна проба); ⁴ – ортостатична проба (міогенний вазоконстрикторний стимул); * – за критерієм Манна-Уїтні.

Таблиця 3

Показники ІР та КВ, отримані в ході метаболічних та міогенних ФНТ у каротидному і вертебробазиллярному церебральних басейнах в залежності від відхилення рівня нітриту від нормативних значень

Показник ЦВР/рівень нітриту	Немає змін		Підвищення		р*
	Ме	Q ₁ -Q ₃	Ме	Q ₁ -Q ₃	
ІР СМА ¹ метабол. вазодил.	1,37	1,24-1,43	1,27	1,2-1,33	р=0,002
ІР СМА ² метабол. вазоконстр.	1,44	1,28-1,49	1,33	1,23-1,38	р=0,004
ІР ВББ ¹ метабол. вазодил.	1,28	1,19-1,32	1,21	1,16-1,26	р=0,001
ІР ВББ ² метабол. вазоконстр.	1,26	1,22-1,31	1,22	1,17-1,26	р=0,003
ІР СМА ³ міоген. вазодил.	1,54	1,39-1,61	1,38	1,3-1,44	р<0,001
ІР СМА ⁴ міоген. вазоконстр.	1,6	1,48-1,69	1,45	1,37-1,52	р<0,001
КВ вазодилаторна	0,9	0,87-0,92	0,92	0,9-0,95	р=0,006
КВ вазоконстрикторна	0,89	0,85-0,92	0,91	0,87-0,94	р<0,024

Примітки: ¹ – проба із затримкою дихання (метаболічний вазодилаторний стимул); ² – гіпервентиляційна проба (метаболічна вазоконстрикторна проба); ³ – антиортостатична проба (міогенна вазодилаторна проба); ⁴ – ортостатична проба (міогенний вазоконстрикторний стимул); * – за критерієм Манна-Уїтні.

зодилаторні ФНТ у ВББ, а також з ІР у каротидному басейні міогенного характеру вазодилаторної спрямованості. Значущого зв'язку між коефіцієнтами варіабельності (КВ) та біохімічними маркерами ЕД виявлено не було (р>0,05).

Оцінювання судинорухової функції ендотелію за допомогою біохімічних маркерів дозволило виділити пацієнтів з ЕД на тлі відхилення зазначених показників у порівнянні з показниками здорових осіб (група контролю). Розподіл показників ЦВР в залежності від стану синтетичної функції ендотелію, а саме ЕТ-1 наведений у табл. 2.

Статистичний аналіз даних, наведених у табл. 2, свідчить про те, що в осіб з порушеною судиноруховою функцією ендотелію за рахунок відхилення рівня ЕТ-1, ІР отримані у різнонаправлених ФНТ метаболічної та міогеної природи, були статистично значущо меншими ніж у картинному басейні та у ВББ порівняно з особами з нормальним рівнем ЕТ-1.

Наведені у табл. 3 дані свідчать про те, що відхилення від нормативних значень рівня нітриту статистично значущо відобразалося на величинах ІР та КВ, отриманих в результаті ФНТ вазодилаторної та вазоконстрикторної спрямованості з використанням метаболічних та міогенних стимулів. Серед пацієнтів з відхиленням рівня нітриту ІР були значущо менші, тоді як КВ були навпаки вищі.

Отримані дані довели наявність взаємозв'язку між показниками ЦВР та судиноруховою функцією ендотелію, пацієнти зі зниженим рівнем нітриту і/або підвищеним рівнем ЕТ-1 мали менший резерв цереброваскулярної реактивності.

Наведені у табл. 4 дані свідчать, що пацієнти зі зниженим рівнем нітриту статистично значущо відрізнялися за показниками ЦВР від осіб із нормальним рівнем та хворих з підвищеним рівнем нітриту. Слід зазначити, що різниця

Таблиця 4

Показники ІР та КВ, отримані в ході метаболічних та міогенних ФНТ у каротидному і вертебробазиллярному церебральних басейнах в залежності від відхилення рівня нітриту від нормативних значень з урахуванням характеру змін

Показник ауторегуляції / рівень нітриту	Немає змін		Підвищення		Зниження	
	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃
ІР СМА ¹ метабол. вазодил.	1,37	1,24-1,43	1,3**	1,25-1,37	1,25^*	1,17-1,33
ІР СМА ² метабол. вазоконстр.	1,44	1,28-1,49	1,35**	1,3-1,41	1,3^*	1,2-1,37
ІР ВББ ¹ метабол. вазодил.	1,28*	1,19-1,32	1,23**	1,19-1,28	1,19^*	1,15-1,24
ІР ВББ ² метабол. вазоконстр.	1,26	1,22-1,31	1,24**	1,2-1,29	1,2^*	1,16-1,25
ІР СМА ³ міоген. вазодил.	1,54*	1,39-1,61	1,4**	1,37-1,49	1,33^*	1,26-1,41
ІР СМА ⁴ міоген. вазоконстр.	1,6*	1,48-1,69	1,47**	1,42-1,6	1,41^*	1,31-1,49
КВ вазодилаторна	0,9	0,87-0,92	0,92	0,89-0,95	0,93^*	0,91-0,95
КВ вазоконстрикторна	0,89	0,85-0,92	0,91	0,87-0,93	0,92^*	0,87-0,95

Примітки: значення рівня істотності $p < 0,05$ (* – $< 0,017$) для критерію Манна–Уїтні у разі порівняння пацієнтів з різними значеннями рівня нітриту відносно нормативних значень у розрізі показників ЦВР: * – для пацієнтів з нормальним та підвищеним рівнем нітриту; ^ – для пацієнтів з нормальним та зниженим рівнем нітриту; * – для пацієнтів із підвищеним та зниженим рівнем відносно нормального рівня нітриту.

Таблиця 5

Показники ІР та КВ, отримані в ході метаболічних та міогенних ФНТ у каротидному і вертебробазиллярному церебральних басейнах в залежності від наявності ЕД за даними біохімічних маркерів

ЦВР/ЕД	Немає змін		Є зміни		p*
	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	
ІР СМА ¹ метабол. вазодил.	1,37	1,24-1,43	1,27	1,2-1,34	p=0,003
ІР СМА ² метабол. вазоконстр.	1,44	1,3-1,49	1,33	1,33-1,39	p=0,003
ІР ВББ ¹ метабол. вазодил.	1,29	1,2-1,32	1,21	1,16-1,27	p=0,001
ІР ВББ ² метабол. вазоконстр.	1,26	1,24-1,31	1,22	1,17-1,27	p=0,001
ІР СМА ³ міоген. вазодил.	1,54	1,42-1,61	1,38	1,3-1,45	p=0,001
ІР СМА ⁴ міоген. вазоконстр.	1,6	1,48-1,69	1,46	1,37-1,54	p=0,001
КВ вазодилаторна	0,91	0,85-0,93	0,92	0,9-0,95	p=0,066
КВ вазоконстрикторна	0,9	0,87-0,93	0,91	0,87-0,94	p=0,274

Примітки: ¹ – проба із затримкою дихання (метаболічний вазодилаторний стимул); ² – гіпервентиляційна проба (метаболічна вазоконстрикторна проба); ³ – антиортостатична проба (міогенна вазодилаторна проба); ⁴ – ортостатична проба (міогенний вазоконстрикторний стимул); * – за критерієм Манна–Уїтні.

Таблиця 6

Взаємозв'язок між показниками ЦВР, отриманими в ході метаболічних та міогенних ФНТ у каротидному церебральному басейні та якісними показниками судинорухової функції ендотелію (V Крамера за χ^2 Пірсона, p)

Відхилення ІР за нормативні межі	ІР СМА ¹	ІР СМА ²	ІР СМА ³	ІР СМА ⁴
Відхилення рівня нітриту	0,432 21,28 p<0,01	0,353 14,34 p<0,01	p=0,1	0,203 4,75 0,029
Наявність ЕД	0,345 13,54 p<0,01	0,297 10,15 0,001	p=0,23	0,223 5,7 0,017

Примітки: ¹ – проба із затримкою дихання (метаболічний вазодилаторний стимул); ² – гіпервентиляційна проба (метаболічна вазоконстрикторна проба); ³ – антиортостатична проба (міогенна вазодилаторна проба); ⁴ – ортостатична проба (міогенний вазоконстрикторний стимул).

між пацієнтами з підвищеним рівнем нітриту та особами з нормальним рівнем нітриту за показниками ЦВР не була виявлена, лише тенденція до відмінності за ІР у відповідь на різнонаправлені міогенні ФНТ у каротидному басейні та у відповідь на метаболічний вазодилаторний ФНТ у ВББ. Таким чином, найбільш інформативним показником порушення синтетичної функції ендотелієм NO можуть виступати саме ФНТ міогенної спрямованості у СМА. Крім того, відмітити слід зазначити, що ІР в осіб з нормальним та підвищеним рівнем нітриту були вищі, ніж в осіб зі зниженим рівнем нітриту.

Якщо узагальнити дані лабораторного оцінювання синтетичної функції ендотелію, то особи с порушенням су-

динорухової функції ендотелію мали достовірно більш обмежені можливості ЦВР (нижчі рівні ІР у відповідь як на метаболічні, так і на міогенні різнонаправлені ФНТ) на тлі збережених пристосувальних реакцій (КВ статистично значущого не відрізнявся у групах з різним рівнем ЕТ-1 і нітриту) (табл. 5).

Слід зазначити що відхилення рівня нітриту за межі нормативних значень асоціювалися з порушенням ЦВР у каротидному басейні за даними різнонаправлених метаболічних ФНТ та у відповідь на міогенний вазоконстрикторний стимул на відміну від ЕТ-1, який не мав статистично значущої асоціації з порушенням ІР у відповідь на різнонаправлені ФНТ в обох церебральних басейнах (табл. 6).

ВИСНОВКИ

Більшість показників цереброваскулярної реактивності (ЦВР), отриманих в ході протилежних за напрямком міогенних і метаболічних функціональних навантажувальних тестів (ФНТ), були в межах нормативних інтервалів, що свідчило про цілісність ауторегуляторних систем і відповідало рівню мозкового кровотоку у гомеостатичному діапазоні. Наближення до меж відповідного діапазону (позитивна реакція на метаболічні вазодилаторні проби – у діапазоні 1,1–1,4; позитивна реакція на гіпервентиляційну пробу та міогенні тести – у діапазоні 1,1–1,5 (1,7 для молодих осіб молодого віку)) свідчило про схильність до виснаження компенсаторних механізмів, їхнє напруження, спрямованих на стабілізацію мозкового кровотоку.

Отримані дані свідчать про наявність взаємозв'язку між ЦВР та судиноруховою функцією ендотелію, а саме пацієнти

Сосудодвигательная функция эндотелия и цереброваскулярная реактивность при начальных проявлениях хронической ишемии мозга
М.А. Трищинская, Ю.И. Головченко

Нарушение сосудодвигательной эндотелиальной функции играет важную роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний.

Цель исследования: изучение состояния и характера взаимосвязей между сосудодвигательной функцией эндотелия и цереброваскулярной реактивностью в ответ на функциональные нагрузочные тесты (ФНТ) при начальных проявлениях хронической ишемии головного мозга (ХИМ).

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 172 пациента (средний возраст – 50,0±0,45 года) с начальными проявлениями ХИМ. Пациенты были распределены на две группы в зависимости от наличия нейровизуализационных изменений в головном мозге. Больные с сосудистыми факторами риска, соответствующими клиническими проявлениями и без признаков поражения головного мозга возможно сосудистого генеза по данным нейровизуализации вошли в 1-ю группу. Пациенты 2-й группы были разделены на две подгруппы (А и Б) в соответствии с наличием церебральной атрофии. Всем пациентам проводили общеклиническое, клинико-неврологическое, клинико-инструментальные и клинико-лабораторные обследования. С целью изучения цереброваскулярной реактивности (ЦВР) проводили транскраниальное дуплексное сканирование с использованием разнонаправленных метаболіческих и миогенных ФНТ. Сосудодвигательную функцию эндотелия оценивали по концентрации в плазме крови эндотелина-1 (ЭТ-1) и нитрита.

Результаты. Определение биохимических маркеров сосудодвигательной функции эндотелия (уровней нитрита и ЭТ-1 в плазме крови) позволило выявить лиц с сосудодвигательной эндотелиальной дисфункцией (ЭД) и оценить показатели ЦВР. Было установлено, что уровень ЭТ-1 с умеренной плотностью обратно и уровень нитрита был напрямую связан с ИР в ответ на метаболіческие разнонаправленные ФНТ в каротидном бассейне и вазодилаторные ФНТ в ВББ, а также с ИР в каротидном бассейне миогенного характера вазодилаторной направленности. Значимой связи между коэффициентами вариабельности (КВ) и биохимическими маркерами ЭД выявлено не было ($p>0,05$).

Заключение. Большинство показателей ЦВР, полученных в ходе разнонаправленных миогенных и метаболіческих ФНТ были в пределах нормативных значений, что свидетельствовало о целостности ауторегуляторных систем и отвечало уровню мозгового кровотока в пределах гомеостатического диапазона. Приближение к нижней границе ауторегуляторного диапазона показателей ЦВР у лиц с сосудодвигательной эндотелиальной дисфункцией могло свидетельствовать о склонности к истощению компенсаторных механизмов, направленных на стабилизацию мозгового кровотока.

Ключевые слова: цереброваскулярная реактивность, начальные проявления, хроническая ишемия мозга, сосудодвигательная функция эндотелия.

зі зниженим рівнем нітриту і/або підвищеним рівнем ендотеліну-1 (ЕТ-1) мали менший резерв цереброваскулярної реактивності. Іншими словами, особи с порушенням судинорухової функції ендотелію мали достовірно більш обмежені можливості ЦВР (нижчі рівні індексу реактивності у відповідь як на метаболічні, так і на міогенні різнонаправлені ФНТ) на тлі збережених пристосувальних реакцій (коєфіцієнт варіабельності статистично значущо не відрізнявся у групах з різним рівнем ЕТ-1 і нітриту).

Вірогідно судинорухова функція ендотелію була більше пов'язана з вазодилаторною пристосувальною реакцією церебральних судин, а найбільш інформативним показником порушення синтетичної функції ендотелію NO можуть виступати саме ФНТ міогенної спрямованості у середній мозковій артерії.

Endothelial vasomotor function and cerebrovascular reactivity in the initial manifestations chronic cerebral ischemia
M.A. Trechynska, Y.I. Golovchenko

Violation vasomotor endothelial function plays an important role in the pathogenesis of cardiovascular disease.

The objective: it was a study whose purpose the assessment of the nature and relationships between vasomotor endothelial function and cerebrovascular reactivity in response to functional load tests at the initial manifestations of chronic cerebral ischemia.

Patients and methods. We examined 172 people of middle age 50,0±0,45 years from the initial manifestations of the chronic cerebral ischemia (CHCI). Patients were divided into two groups depending on the availability of neuro-imaging changes in the brain probably vascular origin. And also patients were divided into two groups (A and B) according to the presence of cerebral atrophy. All patients performed general clinical, clinical-neurological and instrumental examination, clinical laboratory tests. In order to study cerebro-vascular reactivity (CVR) was performed transcranial duplex scanning using multidirectional metabolic and myogenic functional load tests. Vasomotor endothelial function was assessed by content in plasma endothelin-1 and nitrite.

Results. It was found that in patients with impaired vasomotor endothelial function due to rejection of ET-1 and / or nitrite IP received in multidirectional functional load tests (MFLT) metabolic and myogenic nature were statistically significantly lower as the carotid pool and in the vertebral -basilar pool compared with those with normal levels of ET-1 or nitrite. It should be noted that the index of reactivity in patients with normal and elevated levels of nitrite were higher than those with lower levels of nitrite.

Conclusions. Most indicators LTR obtained from the opposite direction on myogenic and metabolic MFLT were within legal intervals. It was indicating the integrity of auto-regulatory and consistent level of cerebral blood flow in the homeostatic range. Approaching the lower border of the range of indicators auto-regulatory vasomotor MFLT in patients with endothelial dysfunction could indicate a propensity to exhaustion of compensatory mechanisms aimed at stabilizing the cerebral blood flow.

Key words: cerebrovascular reactivity, initial manifestations, chronic cerebral ischemia, endothelial vasomotor function.

Сведения об авторах

Трищинская Марина Анатольевна – Кафедра неврологии № 1 Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Рижская, 1

Головченко Юрий Иванович – Кафедра неврологии № 1 Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Рижская, 1; тел.: (044) 440-10-44

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Guidelines for the Primary Prevention of Stroke [Text] / J.F. Meschia, C. Bushnell, B. Boden-Albala, L.T. Braun, D.M. Bravata, S. Chaturvedi et. al // Stroke. – 2014. – Vol. 45, Issue 12. – P. 3754–3832. doi: 10.1161/str.0000000000000046
2. Goff D.C. 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk [Text] / D.C. Goff, D.M. Lloyd-Jones, G. Bennett, S. Coady, R.B. D'Agostino, R. Gibbons et. al // Circulation. – 2013. – Vol. 129, Issue 25. – P. S49–S73. doi: 10.1161/01.cir.0000437741.48606.98
3. Rajendran P. The Vascular Endothelium and Human Diseases. [Text] / P. Rajendran, T. Rengarajan, J. Thangavel, Y. Nishigaki, D. Sakthisekaran, G. Sethi, I. Nishigaki // International Journal of Biol. Sciences. – 2013. – № 9(10). – P. 1057–1069. doi: 10.7150/ijbs.7502
4. Hadi H. Endothelial dysfunction: cardiovascular risk factors, therapy, and outcome. [Text] / H. Hadi, C.S. Carr, J. Suwaidi // Vascular Health and Risk Management. – 2005. – № 1(3). – P. 183–198.
5. Coverdale N.S. Impact of age on cerebrovascular dilation versus reactivity to hypercapnia [Text] / N.S. Coverdale, M.B. Badrov, J.K. Shoemaker // Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. – 2016. doi: 10.1177/0271678x15626156
6. Лелюк С.Э. Методические аспекты ультразвукового исследования цереброваскулярной реактивности в норме и при атеросклеротическом поражении брахецефальных артерий [Текст]: уч. пос. / С.Э. Лелюк, В.Г. Лелюк. – М.: РМАПО, 2009. – С. 28.
7. Nezu T. Preserved acetazolamide reactivity in lacunar patients with severe white-matter lesions: 15O-labeled gas and H2O positron emission tomography studies [Text] / T. Nezu, C. Yokota, T. Uehara, M. Yamauchi, K. Fukushima, K. Toyoda et. al // Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. – 2012. – Vol. 32, Issue 5. – P. 844–850. doi: 10.1038/jcbfm.2011.190
8. Лелюк В.Г. Церебральное кровообращение и артериальное давление [Текст]: метод. рек. / В.Г. Лелюк, С.Э. Лелюк. – М.: Реальное время, 2004. – 304 с.
9. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Методика ультразвукового исследования сосудистой системы: технология сканирования, нормативные показатели /Метод. Рекомендации. – М., 2002. – С. 40.
10. McDonnell M.N. Transcranial Doppler ultrasound to assess cerebrovascular reactivity: reliability, reproducibility and effect of posture [Text] / M.N. McDonnell, N.M. Berry, M.A. Cutting, H.A. Keage, J.D. Buckley, P.R.C. Howe // PeerJ. – 2013. – Vol. 1. – P. e65. doi: 10.7717/peerj.65
11. Wardlaw J.M., Smith E.E., Biessels G.J., Cordonnier C., Fazekas F., Frayne R. et. al (2013). Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. The Lancet Neurology, 12 (8), 822–838. doi: 10.1016/s1474-4422(13)70124-8.
12. Sato K. Differential blood flow responses to CO2 in human internal and external carotid and vertebral arteries [Text] / K. Sato, T. Sadamoto, A. Hirasawa, A. Oue, A.W. Subudhi, T. Miyazawa, S. Ogoh // The Journal of Physiology. – 2012. – Vol. 590, Issue 14. – P. 3277–3290. doi: 10.1113/jphysiol.2012.230425
13. Лелюк В.Г. Методика ультразвукового исследования сосудистой системы: технология сканирования, нормативные показатели [Текст]: метод. рек. / В.Г. Лелюк, С.Э. Лелюк. – М., 2002. – 44 с.
14. Fierstra J. Measuring cerebrovascular reactivity: what stimulus to use? [Text] / J. Fierstra, O. Sobczyk, A. Battisti-Charbonney, D.M. Mandell, J. Poublanc, A.P. Crawley et. al // The Journal of Physiology. – 2013. – Vol. 591, Issue 23. – P. 5809–5821. doi: 10.1113/jphysiol.2013.259150

Статья поступила в редакцию 10.05.2016

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

СТАРЕНИЕ МОЖНО ПОБЕДИТЬ: ЭТО СДЕЛАЮТ ЛИЗОСОМЫ

Свободные радикалы вызывают повреждение и смерть клеток, а значит, старение и болезни. Специалисты Университета Мичигана нашли способ остановить старение: это можно сделать при помощи лизосом.

Лизосомы - это органоиды, которые присутствуют в любой клетке организма человека, кроме клеток крови, эритроцитов.

Они важны для избавления организма от отмирающих и поврежденных клеток. Когда лизосомы "чувствуют" переполненность свободными радикалами, они активируют кальциевые каналы своей мембраны.

Этот процесс вызывает экспрессию генов и выработку более сильных лизосом, так клетка избавляется от повреждений,

активируя кальциевые каналы. Ученые утверждают: если создать химическое соединение, активирующее эти каналы, можно значительно снизить степень окислительного стресса, а значит, замедлить процесс старения и уничтожить последствия стрессов.

<http://www.medicinform.net>