

ЕНДОТЕЛІЙНА ДИСФУНКЦІЯ, АНГІОМЕТРИЧНІ ПАРАМЕТРИ ТА ЇХ ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ПРИ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ З ГЕМОРАГІЧНИМ ІНСУЛЬТОМ

**В.М. Шевага¹, А.М. Нетлюх¹, М.С. Білобрин¹, В.М. Сало²,
М.Р. Бубняк², Д.В. Щибовик¹**

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

¹ Кафедра невропатології та нейрохірургії (зав. - проф. Паснок А.В.)

² Комунальна міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги, м. Львів (головний лікар - В.Б. Андронатій)

Реферат

Обстежено 26 хворих після спонтанного субарахноїдального крововиливу і субарахноїдально-паренхіматозного крововиливу, у яких верифіковані аневризми середньої мозкової артерії як причина інсульту. У 14 хворих у гострому періоді проведено ендоваскулярне виключення аневризми з кровоплину, у 10 - мікронейрохірургічне втручання, двоє пацієнтів не оперовано. Несприятливі результати лікування (смерть+тяжка ішемія) у хворих асоціюються із вірогідним зростанням рівня нітритів ($p < 0,05$) у порівнянні із контрольним ($0,85 \pm 0,08$ мкмоль/л). У терміні 4-12 діб (пік вазоспазму) після крововиливу до $1,12 \pm 0,12$ мкмоль/л, водночас, при сприятливому перебігу у ці ж терміни рівень метаболітів NO не відрізнявся від контрольного й становив $0,82 \pm 0,21$ мкмоль/л. При інтраопераційному ангіографічному контролі у хворих оперованих ендоваскулярним методом з несприятливим результатом спостерігали зменшення діаметра несучої артерії в середньому до $1,41 \pm 0,16$ мм, ($p = 0,02$), порівняно із діаметром артерії на момент початку операції (в середньому $2,03 \pm 0,14$ мм). При сприятливому результаті звуження діаметра несучої артерії були незначним ($p > 0,5$). Отож, поглиблення ендотеліальної дисфункції при несприятливому результаті лікування виявляється підвищеною екскрецією на 4-12 добу продуктів метаболізму NO, що свідчить про його прискорену деградацію в організмі. Спостерігається також вірогідне посилення вазоспазму при ангіографічному контролі після проведення ендоваскулярного хірургічного втручання при несприятливому перебігу захворювання.

Ключові слова: ендотеліальна дисфункція, оксид азоту, аневризма судин головного мозку, субарахноїдальний крововилив

Abstract

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION, ANGIOMETRIC PARAMETERS, AND THEIR PROGNOSTIC VALUE IN HEMORRHAGIC STROKE PATIENTS

V.N. SHEVAGA, A.M. NETLYUKH, M.S. BILOBRYN,
V.M. SALO, M.R. BUBNIK, D.V. SCTHYBOVYK
The Danylo Halytsky National Medical University in Lviv

26 patients with subarachnoid and intracerebral hemorrhage with verified middle cerebral artery aneurysms were studied. 14 patients were embolized in the acute stage, 10 were

clipped, and 2 were managed conservatively. An unfavorable treatment outcome (death+severe ischemia) was correlated with increased nitrite levels up to 1.12 ± 0.12 mkmole/l ($p < 0.05$) compared to controls (0.85 ± 0.08 mkmole/l) 4-12 days (peak of vasospasm) after hemorrhage, while a favorable outcome was seen with a nitrite level of 0.82 ± 0.21 mkmole/l, which was similar to that in controls. Intraoperative angiographic examinations in embolized patients with unfavorable outcomes showed a decrease in the diameter of the feeding artery ($p = 0.02$) from 2.03 ± 0.14 to 1.41 ± 0.16 mm. In cases with a favorable outcome, both preoperative and postoperative feeding artery diameters were nearly equal ($p > 0.5$). As noted, endothelial dysfunction with high NO metabolite excretion was worse 4-12 days later, due to extensive degradation and a preponderance of harmful effects. After surgical endovascular procedures, angiographic features of vasospasm can be seen in the early postoperative period.

Key words: endothelial dysfunction, nitrogen oxide, cerebral aneurysm, subarachnoid hemorrhage

Вступ

Всі речовини, синтезовані ендотеліоцитами, можна розділити на декілька груп, основними з яких є вазоактивні субстанції (вазодилататори і вазоконстриктори), а саме оксид азоту (NO), ендотелін-1, ангіотензин II (можливо, ангіотензин I), простагліцин, тромбоксан та ін. Іншу групу складають гемостатичні і антитромботичні фактори (про- і антикоагулянти) - це простагліцин, NO, тромбомодулін, гепариноподібний глюкозаміноглікан, тканинний активатор плазміногену, фактор Вільбранта й ін. [5]. Представником обох груп є NO, тобто впливає на різні ланки судинної регуляції у нормі та при патології.

У 1980 р. R.F. Furchgott й J.M. Zawadzki [10] показали, що ацетилхолін у присутності інтактного ендотелію викликає дозозалежне розширення ізольованих артерійних сегментів у кролів та їх звуження при видаленні ендотелію. У такий спосіб вони відкрили ендотеліозалежний релаксуючий фактор. У 1987 р. S. Moncada і співавт. [14] встановили, що секретований клі-

тинами ендотелію у відповідь на дію ацетилхоліну фактор, котрий викликає розслаблення гладких м'язів, є вільним радикалом - оксидом азоту (NO).

У нормі у відповідь на стимуляцію ендотелій реагує посиленням синтезу речовин, які викликають розслаблення гладком'язових клітин судинної стінки, у першу чергу NO, простагліну, ендотеліального фактору гіперполяризації, 3-пептиду, адреномодуліна [6, 15].

Найбільше значення, відповідно до сучасних поглядів, надається ендотеліальному фактору релаксації, що, як вдалося встановити, є нічим іншим як оксидом азоту - NO. Оксид азоту має велике значення у підтримці належного судинного тонуусу й, відповідно, необхідної величини локального кровоплину через судину [3].

Важлива роль у формуванні набутих артерійних аневризм і вазоспазму приділяється оксиду азоту - потужному ендогенному вазодилатору, що володіє також нейротоксичними властивостями та бере участь у процесах демієлінізації. В експерименті інгібування ферменту NO-синтази, що утворює оксид азоту, запобігає розвитку церебральних аневризм (Fukuda et al., 2000). Водночас показано, що у крові хворих у гострому періоді аневризматичного крововиливу рівень метаболітів оксиду азоту - нітратів - при стійкому судинному спазмі залишається нижчим від нормальних показників (В. Б. Карпюк і соавт., 1999) [2].

Окрім ендотелію, NO синтезується макрофагами, тромбоцитами, нейронами. Із практичної точки зору важливою властивістю NO є здатність інгібувати агрегацію тромбоцитів й адгезію нейтрофілів на стінках судин. Низка ендогенних сполук, таких як: ацетилхолін, брадикінін, гістамін, АДФ, АТФ, тромбін, а також фізичні фактори, такі як: плин крові або пульсовий тиск, стимулюють виділення NO шляхом активації ендотеліальних рецепторів або іонних каналів. Такі вазоконстриктори, як катехоламіни, серотонін, вазопресин, також можуть стимулювати виділення NO [9]. Головним фактором, який інактивує, тобто обмежує поширення й знижує концентрацію NO, є супероксидний радикал [7, 11, 13].

Необхідним вважається використання певного набору показників функції ендотелію для оцінки стану хворого й диференційованого під-

ходу до лікування. Вибір найінформаційніших параметрів є стратегічним завданням, при чому вони повинні бути незалежними один від іншого. Проте, наявні протиріччя у працях дослідників наразі не дозволяють цього зробити [9].

Причини розвитку ендотеліальної дисфункції різноманітні й пов'язані головним чином із тривалим гемодинамічним перевантаженням артерій, гіперактивацією ренін-ангіотензинової, симпатoadреналової системи й низки інших нейрогуморальних систем. Це виявляється спотвореною реакцією ендотелію на подразники, порушенням утворення або блокадою брадикініну й NO. Корекція дисфункції ендотелію є важливим завданням медикаментозної терапії серцево-судинних захворювань [9].

У нормально функціонуючому ендотелії низькі рівні NO постійно вивільняються для підтримки кровоносних судин у стані дилатації. Однак, у певних кровоносних судинах (периферійні вени й більші церебральні артерії) нормальний ендотелій схильний до вивільнення судинозвужувальних речовин (супероксид аніон, тромбосан A2) [12].

Біохімічними маркерами ендотеліальної функції є стабільні метаболіти оксиду азоту у сироватці крові, експресія й активність ферменту ендотеліальної NO-синтази у культурі клітин [5].

Отже, за вислідами низки авторів, зменшення виявів ушкодження ендотелію, корекція й підтримка адекватного його функціонування є одним із актуальних завдань сучасної терапії при судинній патології [1].

Матеріал і методи

Обстежено 26 хворих із спонтанним субарахноїдальними крововиливами (САК) і субарахноїдально-паренхіматозними крововиливами. Проводили клінічне обстеження хворих, КТ або МТР дослідження головного мозку, церебральна ангіографія, при якій підтверджувався аневризматичний генез крововиливу та вимірювали параметри судинної анатомії, встановлювали наявність вазоспазму. У 14 хворих проведено ендоваскулярне виключення аневризм, у 10 хворих - мікрохірургічне виключення аневризм, двоє хворих не оперували. У динаміці перебігу процесу моніторували виникнення вторинного ішемічного ураження головного мозку. Несприятливим

вважався перебіг захворювання, коли відбувалась тяжка ішемія головного мозку як ускладнення вазоспазму і/або смерть пацієнта внаслідок основного захворювання. Таких пацієнтів було 7 осіб. Проводили визначення вмісту метаболітів оксиду азоту - нітритів, у ранковій сечі пацієнтів фотометричним методом, запропонованим П.П. Голиковим та співавт. [4]. Проведено групування результатів згідно із загальноприйнятими термінами виявлення, піку та розрешення вазоспазму. Виділено такі терміни: 1-3 доба, 4-12 доба і 14-30 доба після САК.

Результати й обговорення

На 1-3 добу екскреція метаболітів NO була пониженою ($0,59 \pm 0,15$ мкмоль/л), відрізняючись від контролю ($0,85 \pm 0,08$ мкмоль/л) ($p > 0,2$). На 4-12 добу вміст метаболітів NO підвищувався до $0,85 \pm 0,19$ мкмоль/л, практично дорівнюючи контролю ($p > 0,5$). Вказане підвищення рівня NO спостерігали й у пізніші терміни гострого періоду інсульту, коли на 14-30 добу він становив $0,92 \pm 0,29$ мкмоль/л і незначно перевищував контроль (рис. 1).

При сприятливому перебігу захворювання вміст NO на 1-3 добу процесу становив $0,60 \pm 0,20$ мкмоль/л, суттєво не відрізняючись від його рівня при несприятливому перебігу ($0,56 \pm 0,2$ мкмоль/л). На 4-12 добу при сприятливому перебігу рівень NO був близьким до контрольного і становив $0,82 \pm 0,21$ мкмоль/л, а при несприятливому перебігу він підвищувався до $1,12 \pm 0,12$ мкмоль/л і був невірогідно вищим від контролю. Викладені висліди подано на рис. 2. Дослідження діаметру артерійних судин при ангіографічному обстеженні показало, що у групі хворих із несприятливим перебігом захворюван-

ня артерія, яка несе аневризму, мала в середньому діаметр $2,03 \pm 0,14$ мм, який був меншим ($p < 0,05$), ніж при сприятливому перебігу ($2,5 \pm 0,12$ мм), що є ознакою вираженого вазоспазму. Діаметр артерії з протилежного боку від ураження становив в середньому $2,05 \pm 0,22$ мм, не відрізняючись ($p > 0,5$) від діаметру артерії ураженого боку незалежно від подальшого перебігу захворювання.

При сприятливому перебігу захворювання діаметр несучої артерії перед операцією, як вже вказано, становив в середньому $2,5 \pm 0,12$ мм, а на протилежному боці - $2,56 \pm 0,13$ мм ($p > 0,5$), тобто їх розмір суттєво не відрізнявся. Після операції діаметр артерії на боці аневризми дорівнював $2,25 \pm 0,15$ мм, будучи меншим порівняно із передопераційним ($p > 0,5$).

При несприятливому перебігу післяопераційного періоду (смерть+тяжка ішемія) діаметр несучої артерії після операції різко зменшувався і становив в середньому $1,41 \pm 0,16$ мм, знижуючись ($p = 0,02$) порівняно із передопераційним розміром ($2,03 \pm 0,14$ мм). Отримані висліди подано на рис. 3.

Отже, при САК спостерігається ендотеліальна дисфункція, яка є одним з факторів, що провокує та підтримує вазоспазм. Останній, в свою чергу, є важливим чинником несприятливого перебігу захворювання. Зниження екскреції метаболітів NO на 1-3 добу після САК до $0,59 \pm 0,15$ мкмоль/л свідчить про дефіцит цього вазорелаксуючого фактору в судинному руслі, що сприяє розвитку вазоспазму. У подальшому в загальній вибірці цей показник повертається практично до рівня контролю на 4-12 добу на 14-30 добу ($p > 0,5$) і становить $0,85 \pm 0,19$ мкмоль/л, що свідчить про достатню компенсацію вазоспазму. Ми спостерігали незначне загальне підвищення рів-

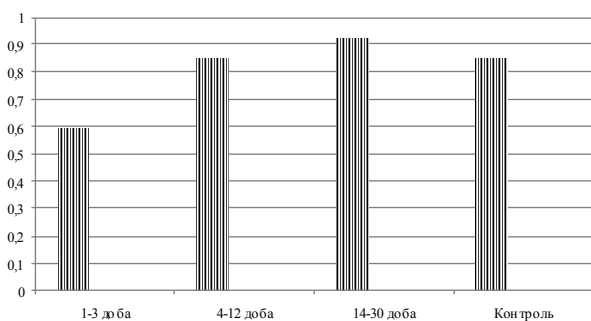


Рис. 1

Рівень екскреції метаболітів NO із сечею (у мкмоль/л) у хворих у різні терміни після САК

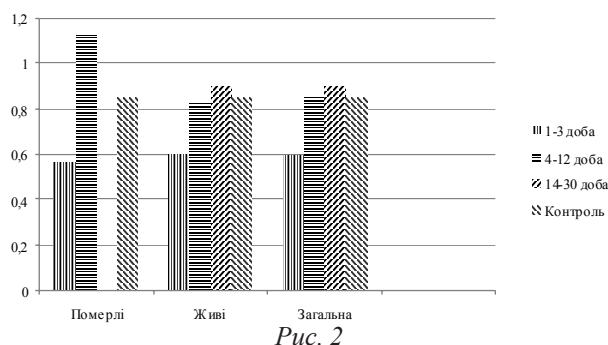


Рис. 2

Динаміка екскреції метаболітів NO із сечею (мкмоль/л) при геморагічному інсульті залежно від перебігу захворювання

ня NO у пізні терміни гострого періоду інсульту, коли він становив $0,92 \pm 0,29$ мкмоль/л, що може бути розцінене як компенсаторна реакція на вазоспазм. При аналізі екскреції метаболітів NO при різному перебігу захворювання ми бачимо певні відмінності: це нормалізація його на рівні $0,82 \pm 0,21$ мкмоль/л на 4-12 добу при сприятливому перебігу хвороби і тенденція до підвищення у ці ж терміни до $1,12 \pm 0,12$ мкмоль/л, тобто у 1,3 разів, при розвитку тяжкої або фатальної ішемії головного мозку.

Ендотелійна дисфункція - досить багатогранний процес, основними виявами якого є такі моменти [8], як порушення біодоступності NO, пригнічення експресії та інактивація ендотеліної NO-синтази і зниження синтезу NO, зниження щільності на поверхні ендотелії клітинрецепторів (зокрема, мускаринових), подразнення яких у нормі приводить до утворення NO, підвищення деградації NO. При несприятливому перебігу захворювання руйнування NO настає перш, ніж речовина досягне свого місця дії (так діє, наприклад, супероксидний аніон, один із продуктів оксидативного стресу) [8]. Порушення біодоступності NO і підвищення його деградації до здійснення ним біологічної дії можуть бути тими факторами, які зумовлюють підвищення рівня екскреції метаболітів NO при зменшенні його ангіопротективного і протиспастичного ефектів, що спостерігається при несприятливому перебігу САК, та очевидно має місце в наших спостереженнях. Підвищення рівня NO також сприяє виникненню ускладнень, бо відомо, що він володіє

і нейротоксичними властивостями [2].

Ангіографічні вияви вазоспазму, згідно отриманих нами вислідів, теж пов'язані із клінічним перебігом захворювання. Звертають на себе увагу відмінності діаметру несучої артерії перед і після проведення хірургічного втручання. Якщо при сприятливому перебігу різниця становить в середньому $0,21 \pm 0,15$ мм, спостерігається невірогідне ($p > 0,2$) звуження артерії після операції, то при несприятливому перебігу спостерігається зменшення діаметра несучої артерії у середньому на $0,37 \pm 0,01$ мм. При цьому відмінності діаметру несучої артерії перед операцією ($2,03 \pm 0,14$ мм) і після ($1,41 \pm 0,16$ мм) при несприятливому перебігу (смерть+тяжка ішемія) є вірогідними ($p = 0,02$).

Ці зміни діаметру судин та наростання вазоспазму у ранньому післяопераційному періоді, на нашу думку, є характерними для несприятливого перебігу хвороби. Вони є виявом тяжкого вазоспазму на тлі вираженої ендотеліної дисфункції, яка виявляється спотвореною реакцією ендотелію на хворобливі та регуляторні впливи, та можуть служити додатковими критеріями при побудові прогнозу перебігу захворювання.

Висновки

1. При САК спостерігається зменшення екскреції NO у ранні терміни (1-3 доба), що свідчить про зниження його синтезу.
2. Поглиблення ендотеліної дисфункції при несприятливому перебігу САК виявляється у підвищеній екскреції продуктів метаболізму NO і свідчить про його прискорену деградацію в організмі, виникнення дисбалансу між корисними ангіопротективними та шкідливими нейротоксичними ефектами.
3. В умовах ендотеліної дисфункції при несприятливому перебігу захворювання спостерігаються ангіографічні вияви вазоспазму і, особливо, його посилення після проведення хірургічного втручання ($p = 0,02$).
4. Вміст метаболітів NO у сечі хворих з САК має певний кореляційний зв'язок із посиленням вазоспазму згідно вислідів ангіографічного контролю, що може бути використане для прогнозу перебігу захворювання.

Література

1. Головченко Ю.И. Особенности физиологии и патологии

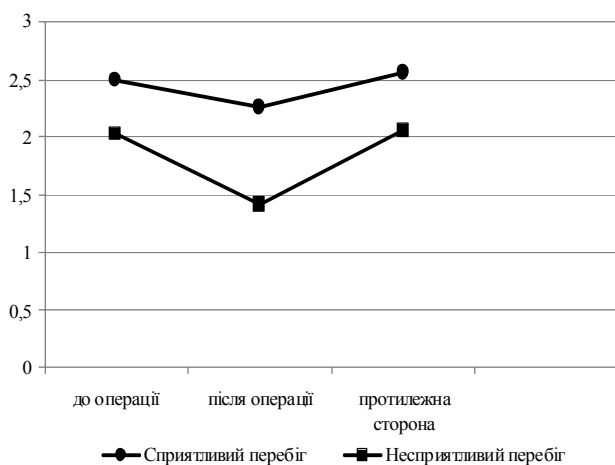


Рис. 3

Діаметр артерійних судин (у мм) на боці ураження перед і після операції та на протилежній боці перед операцією

- эндотелия сосудов головного мозга. Обзор современных представлений об эндотелиальной дисфункции / Ю.И.Головченко, М.А. Трещинская // <http://www.uriafarm.com.ua/lib/389/>
2. Гузева В.И. Иммунологические аспекты патогенеза геморрагических инсультов / В.И.Гузева, М.Л.Чухловина, Е.М.Мацукатова // Материалы юбилейной X Научно-практической конференции неврологов "Нейроиммунология" (Ст.Петербург, 28-31 мая 2001г.). -Ст. Петербург, 2001. -том 2, С. 49.
3. Диагностическая ценность определения десквамированных эндотелиальных клеток в крови / Н.Н.Петрищев, О.А.Беркович, Т.Д.Власов [и др.] // Клин. лаб. диагностика.-2001.-№1.-С.50-52.
4. Динамика экскреции конечного продукта оксида азота нитрата с мочой при перитоните / П.П. Голиков, С.Б. Матвеев, Г.В. Пахомова [и др.] // Клин. лаб. Диагностика. - 1999. - №9. - С. 17-18.
5. Малая Л.Т. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы / Л.Т.Малая, А.Н.Корж, Л.Б.Балковая. - Харьков: Из-во Форсинг, 2000. - 432с.
6. Марков Х.М. О биорегуляторной системе L-аргинин - оксид азота / Х.М.Марков // Пат. физиология и эксперимент. терапия.-1996.-№1.-С.34-39.
7. Роль оксида азота в регуляции растяжимости артериальных сосудов у нормо- и гипертензивных крыс / Д.Л. Сонин, А.В.Сыренский, М.М.Галагудза [и др.] // Артериальная гипертензия. - 2002. - № 6. - С. 15-23.
8. Современные представления о дисфункции эндотелия и методах ее коррекции при атеросклерозе / Е.В.Шляхто, О.А. Беркович, Л.Б.Беляева [и др.] // Международ. невролог журнал.-2002.-№3.-С.9-13.
9. Чубучна І.І. Використання бета-адреноблокаторів та інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту з метою корекції ендотеліальної дисфункції / І.І. Чубучна, З.О. Гук-Лешневська // Український кардіологічний журнал. - 2010. - №5. - С.90-95.
10. Furchgott R.F. The obligatory rollo fendothelial cells in there laxation of arterial smooth musclebeacetylcholine/ R.F.Furchgott, J.V.Zawadski// Nature. - 1980. - Vol. 288. - P. 373-376.
11. Peripheral vascular endothelial function testing for the diagnosis of coronary artery disease / Z. Jambric, L. Venneri, A. Varga [et al.] // Amer. Heart J. - 2004. - Vol. 41. - P. 684-689.
12. Role ofAdenosine and Nitric Oxide on the Mechanisms of Action of Dipiridamole / A.Gamboa, R. Abraham, A. Diedrich [et al.] // Stroke.-2005.-Vol.36.- P.2170-2175.
13. Role of nitrikoxideduring coronary endothelial dysfunction after myocardial infarction / A. Bergers, L. Van Nassauw, J.P. Timmerans [et al.] // Eur. J. Pharmacol. - 2005. - Vol. 13. - P. 60-70.
14. Schuman E.M.Nitric oxide and synaptic function / E.M.Schuman, D.V.Medison // Ann. Rev. Neurosci. - 1994. - Vol. 288. - P. 153-183.
15. Vanhoutte P.M. Endothelial dysfunction and atherosclerosis/ P.M.Vanhoutte // Eur. HeartJ.-1997.- №18(Suppl.E).- P.19-29.