

Оригінальні праці

УДК: 616-005.4+616.13-004+616.831-005.1

ДІАГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ГОМОЦИСТЕЇНУ ТА ВАСКУЛОЕНДОТЕЛІЙНОГО ФАКТОРА РОСТУ СУДИН У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІШЕМІЧНИЙ ІНСУЛЬТ У ВЕРТЕБРО-БАЗИЛЯРНОМУ БАСЕЙНІ

О.Я. Михалойко

Івано-Франківський національний медичний університет
Кафедра нервових хвороб №1 (зав. - проф. Р.Д. Герасимчук)

Реферат

Цереброваскулярні захворювання є однією із найважливіших медично-соціальних проблем сучасної неврології, що обумовлено їх значною долею у структурі захворюваності, інвалідності та смертності населення. Саме це і забезпечує пріоритетність наукових досліджень, пов'язаних із пошуком нових шляхів ранньої діагностики гострих порушень мозкового кровообігу.

Мета роботи - встановити діагностичне значення плазматичного гомоцистеїну та васкулоендоТЕЛІЙНОГО фактора росту при гострому ішемічному інсульті у вертебро-базиллярному басейні, та вивчити наявність зв'язку між ними.

Матеріал і методи

Проведено клінічно-неврологічне обстеження 72 пацієнтів віком від 56 до 75 років (35 чоловіків та 37 жінок) з гострим ішемічним інсультом у вертебро-базиллярному басейні. Діагноз верифікувався за даними спіральної комп'ютерної та магнітно-резонансної томографії. Контрольну групу становили 18 осіб без ознак гострих порушень мозкового кровообігу та важкої соматичної патології віком $59,35 \pm 1,8$ років.

Результати й обговорення

Оцінку неврологічного дефіциту проводили при госпіталізації пацієнтів та у процесі лікування за шкалою NIHSS, одночасно використовували шкалу В. Hoffenberth і співають. Усім тематичним хворим на 1-2-й день після виникнення інсульту, методом імуноферментного аналізу, з метою встановлення діагностичної цінності, було визначено концентрацію гомоцистеїну та васкулоендоТЕЛІЙНОГО фактора росту у крові.

Висновок

У результаті дослідження виявлено збільшення концентрації васкулоендоТЕЛІЙНОГО фактора росту та гомоцистеїну у крові, особливо у хворих на гострий ішемічний інсульт у вертебро-базиллярному басейні важкого ступеню. Встановлено прямий сильний кореляційний зв'язок між концентраціями васкулоендоТЕЛІЙНОГО фактора росту та плазматичним гомоцистеїном ($r=0,71$; $p<0,001$) у пацієнтів з гострим ішемічним інсультом у вертебро-базиллярному басейні.

Ключові слова: ішемічний інсульт, вертебро-базиллярний басейн, гомоцистеїн, васкулоендоТЕЛІЙНИЙ фактор росту

Abstract

THE DIAGNOSTIC VALUE OF
HOMOCYSTEINE AND VASCULAR
ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR IN

PATIENTS WITH ACUTE ISCHEMIC VERTEBRO-BASILAR STROKE

O.J. MIKHALOYKO

The National Medical University in Ivano-Frankivsk

Cerebrovascular disease is one of the most important medical and social issues in modern neurology due to its major effects on morbidity, disability, and mortality. Therefore, research to identify new methods of early diagnosis of acute disorders of the cerebral circulation has a high priority.

Aim: To determine the diagnostic value of plasma homocysteine (HC) and vascular endothelial growth factor (VEGF) levels in patients with acute ischemic stroke involving the vertebro-basilar territory and to explore their links.

Methods: The subjects were 72 patients (35 men, 37 women), ranging in age from 56 to 75 years, with acute ischemic vertebro-basilar stroke, diagnosed based on a clinical neurological examination, spiral CT, and magnetic resonance imaging, and a control group of 18 persons (age, 59.35 ± 1.8 years) with no signs of acute cerebral blood flow disorders or severe somatic pathology. Neurological deficits were assessed at admission and during treatment using the NIHSS score and the time scale developed by Hoffenberth et al. Plasma HC and VEGF levels were measured by ELISA within 1-2 days after stroke to determine their diagnostic value.

Results: Patients with severe acute ischemic vertebro-basilar stroke had high plasma HC and VEGF levels, and there was a strong direct correlation between their plasma HC and VEGF levels ($r = 0,71$, $p < 0.001$).

Conclusions: Plasma HC and VEGF levels are elevated in patients with acute ischemic vertebro-basilar stroke.

Key words: ischemic stroke, vertebro-basilar territory, homocysteine, vascular endothelial growth factor

Вступ

Велике медичне та соціальне значення гострої цереброваскулярної патології забезпечує пріоритетність наукових досліджень, пов'язаних із пошуком нових шляхів ранньої діагностики, створення оптимальних схем надання екстреної допомоги і курсового лікування. Існуюче незадоволення результатами сучасної терапії гострої ішемії мозку пояснюється збереженням високого рівня летальності, значною інвалідизацією та соціальною дезадаптацією пацієнтів, які перенесли інсульт. Це змушує глибше вивчати механізми пато-

генезу пошкодження церебральних структур [1, 9].

В останні роки інтенсивно досліджуються "нові" чинники судинних уражень і, особливо, т.зв. метаболічні фактори ризику [1, 6, 8]. Серед них чільне місце належить гіпергомоцистеїнемії (ГГЦ), яка, за деякими даними, тісніше пов'язана із ураженням судин, ніж дисліпідемія і задовго передуює виникненню судинних катастроф.

Про наявність у хворих на гомотистеїну-рію значних атеросклеротичних уражень уперше було проголошено ще у 1969 р. K.S. McCully. Ним було висунуто теорію про існування патогенетичного зв'язку між гомотистеїнемією й атеросклерозом [5-7]. Атака інтими гомотистеїном приводить до травматизації ендотелію, куди осідає кальцій і холестерин, що сприяє утворенню атеросклеротичної бляшки, яка в свою чергу, призводить до звуження просвіту судин.

Дискусійним залишається питання про нормальні значення рівня гомотистеїну. Згідно із рекомендаціями Американської асоціації кардіологів, концентрація гомотистеїну (ГЦ) у крові 10 мкмоль/л є межевим рівнем, особливо за наявності супровідних захворювань, що можуть викликати підвищення вмісту ГЦ. Серед них зниження екскреторної функції нирок, серцево-судинні ураження, гіпотиреоз, цукровий діабет, гіперурикемія та подагра.

До чинників, що впливають на рівень ГЦ та збільшують вірогідність його вмісту у крові, відносять вітамінодефіцитні стани, паління, зловживання алкоголем, дієту з підвищеним вмістом м'ясних та холестериновмісних продуктів. Відомо також, що причиною ГГЦ можуть бути спадкові захворювання, зумовлені дефіцитом ензимів, які беруть участь у метаболізмі гомотистеїну [1, 7].

ГГЦ несприятливо впливає на механізми, що беруть участь у регуляції судинного тону, обміну ліпідів й коагуляційного каскаду. У джерелах літератури існують дані, що ГЦ стимулює агрегацію тромбоцитів, порушує функцію тканинного активатора плазміногену, сприяє зв'язуванню ліпопротеїдну з фібрином, а також інгібує функцію природних антикоагулянтів, таких як антитромбін III і протейн C. Окрім того, ГЦ стимулює деякі фактори згортання -V, X, і XII [6, 9].

Питання вивчення поширеності ГГЦ у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом та визначення ролі ГЦ у наростанні інсульту є акту-

альним і становить вагомий науковий інтерес.

Ростові фактори відносяться до найбільш серйозних фізіологічних інгібіторів запрограмованої смерті клітин. Вони знижують концентрацію ефektorів апоптозу, або їх активність до безпечного рівня, активують антиапоптичні фактори (наприклад, такі як ген Bcl2 та інші.). Процес ангиогенезу є необхідним для довготривалої адаптації тканин в умовах пошкодження. При цьому відбувається часткове поступлення факторів росту у кров, що має діагностичне значення [5, 10-11].

Серед великої кількості біологічно активних сполук, що можуть впливати на процеси росту та диференціації клітин кровоносних судин, важлива роль належить саме васкулоендотеліальному фактору, що стимулює ангиогенез та проникність артерійної стінки. Васкулоендотеліальний фактор росту (ВЕФР) індукує плейотропні реакції, що дозволяють ендотеліальним клітинам проліферувати, мігрувати, збиратися у трубки і формувати зв'язану сітку (морфоген), виживати і посилювати свою проникність. Останніми роками доведено, що ВЕФР - це ангиогенний білок, який виділяється у відповідь на гіпоксію при вираженому пошкодженні мікроциркуляційного русла і є головним індуктором ангиогенезу. ВЕФР підвищує мітотичну активність у клітинах ендотелію та стимулює ангиогенез, у тому числі й у ішемізованих частинах тканин [5, 10]. Доказано, що у крові здорових осіб вміст вільного ВЕФР невеликий, він зазвичай експресований на тромбоцитах і з'являється у вільному стані у великій кількості при їхній надмірній активації чи пошкодженні [4, 11].

На сьогодні залишається невизначеною роль ВЕФР у формуванні мозкових ушкоджень. Гістологічно підтверджено, що збільшення вмісту ВЕФР у тканині головного мозку тварин після експериментально спричиненої оклюзії судини сприяє збільшенню проникності бар'єру у ранній період і неоваскуляризації ішемізованої ділянки мозку - у віддалений період [12]. Однак, підвищення рівня ВЕФР плазми крові може відображати як процеси посилення ангиогенезу (компенсаторні процеси), так і збільшення проникливості гематоенцефолітичного бар'єру внаслідок перенесеної гіпоксії (відображення патологічних змін).

Враховуючи різноспрямованість версій та

результатів досліджень, доцільним є вивчення концентраційних змін ВЕФР при гострій ішемії мозку.

Мета роботи - встановити діагностичне значення плазмового гомоцистеїну та васкулоендотеліального фактора росту при гострому ішемічному інсульті у вертебро-базиллярному басейні (ГП у ВББ), та вивчити наявність зв'язку між ними.

Матеріали і методи

Проведено клінічно-лабораторний аналіз 72 хворих віком від 56 до 75 років (35 чоловіків та 37 жінок) з гострим ішемічним інсультом у вертебро-базиллярному басейні. Усіх хворих госпіталізовано у перші 24-48 год. від появи клінічних виявів захворювання. Діагноз верифікувався за даними спіральної комп'ютерної та магнітно-резонансної томографії. Контрольну групу становили 18 осіб без ознак гострих порушень мозкового кровообігу та важкої соматичної патології віком $59,35 \pm 1,8$ років.

Оцінку неврологічного дефіциту і динаміку функціонального відновлення втрачених функцій проводили при госпіталізації пацієнтів та у процесі лікування за шкалою NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale, США). Одночасно використовували шкалу В. Hoffenberth і співавт. Для оцінки ступеню відновлення неврологічних функцій використовували модифіковану шкалу Ренкіна [2].

ГЦ у сироватці крові визначали імуноферментним методом за допомогою наборів Axis Homocysteine EL, виробництва Axis-Shield Diagnostics Ltd the Tehnology ParkDundee DD2, XA United Kingdom на 1-2-гу добу після виникнення захворювання.

Рівень ВЕФР у крові визначали імуноферментним методом за допомогою наборів Biosource (США) за методом фірми - виробника на 1-2 добу захворювання.

Статистичне опрацювання результатів

проводили із використання пакету програми Microsoft Excel, Windows XP. Для оцінки різниці між показниками застосовували параметричний критерій Стюдента, при визначенні зв'язків між показниками - кореляційний аналіз. Вірогідною вважали різницю показників при $p < 0,05$. Результати наведено у вигляді $M \pm m$.

Результати й обговорення

Рівень ГЦ у осіб контрольної групи становив $8,45 \pm 0,30$ мкмоль/л. У всіх обстежених хворих на ГП у ВББ на 1-2-й день захворювання вміст ГЦ відповідав $17,14 \pm 0,62$ мкмоль/л та, відповідно, був вірогідно вищим порівняно із контролем ($p < 0,001$). Рівень плазмового ГЦ коливався у широких межах, від 10,2 до 25 мкмоль/л. Значно вищі показники ГЦ відмічали у пацієнтів з ГП важкого ступеню преморбідний фон яких включав артеріальну гіпертензію у поєднанні із церебральним атеросклерозом та цукровим діабетом, із наявністю в анамнезі кількох тромботичних епізодів (ішемічний мозковий інсульт, інфаркт міокарда), і сягали $23,2 \pm 0,4$ мкмоль/л (табл. 1).

Результати дослідження відображали вищі показники ГЦ у осіб чоловічої статі, що пояснюється, ймовірно, наявністю сприятливих чинників підвищення ГЦ, а саме: куріння, зловживання алкогольними напоями, дієти з підвищеним вмістом м'ясних та холестериновмісних продуктів.

У всіх хворих на ГП у ВББ виявлено підвищення вмісту ВЕФР у крові до $(394,5 \pm 43,6)$ пг/мл ($p < 0,05$), порівняно із $(104,5 \pm 8,84)$ пг/мл у осіб контрольної групи. Відмічали зростання концентрації ВЕФР залежно від ступеню важкості ГП у ВББ (табл. 1). Вираженість ураження судинного ендотелію асоціюється зі ступенем експресії ВЕФР. Найінформаційнішою є ця закономірність у обстежених хворих із важким ступенем тяжкості ГП у ВББ ($p < 0,001$), при інсульті легкого ступеня.

Таблиця 1

Концентраційні зміни гомоцистеїну та васкулоендотеліального фактора росту у крові пацієнтів із гострим ішемічним інсультом у вертебро-базиллярному басейні при різних ступенях важкості за шкалою NIHSS

Ступінь важкості ГП за шкалою NIHSS	ГЦ ($M \pm m$), мкмоль/л		ВЕФР ($M \pm m$), пг/мл	
Легкий (n=20)	$10,8 \pm 0,12$ $p < 0,05$	$8,45 \pm 0,30$	$160,8 \pm 11,5$ $p < 0,05$	$104,5 \pm 8,84$
Середній (n=28)	$16 \pm 0,32$ $p < 0,001$		$307 \pm 13,24$ $p < 0,05$	
Важкий (n= 24)	$21,5 \pm 0,5$ $p < 0,001$		$453,5 \pm 44,6$ $p < 0,001$	

p - вірогідність різниці при порівнянні показників з контрольною групою

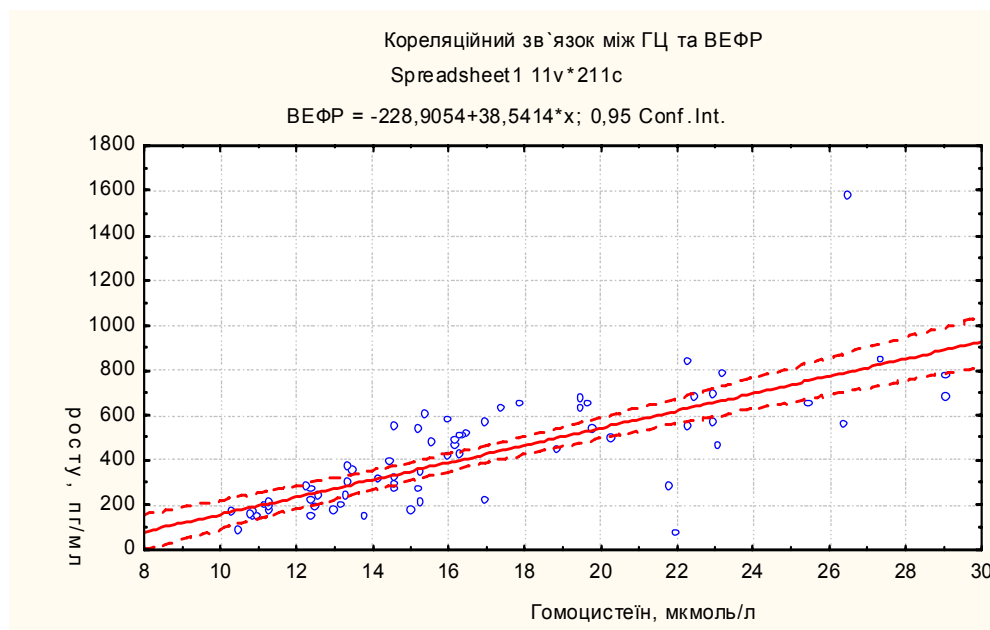


Рис. 1
Кореляційний зв'язок ГЦ та ВЕФР

пеню, збільшення концентрації ВЕФР у крові було найменшим, проте також вірогідним ($p < 0,05$) у порівнянні із групою контролю.

Процес автоокислення ГЦ у плазмі перебігав із утворенням вільних радикалів, які токсично впливали на клітини ендотелію судинної стінки [7], тому компенсаторно організм реагує на такий процес підвищеним виділенням ВЕФР. Отже, підвищення показників ГЦ та ВЕФР у крові мають різний генез та протилежно направлено діють на судинну стінку.

Аналізуючи отримані результати встановлено прямий сильний кореляційний зв'язок між концентраціями ВЕФР та плазмовим ГЦ ($r = 0,71$; $p < 0,001$) у хворих на ГП у ВББ, ймовірно така залежність пояснюється тим, що ушкодження ендотелію гомоцистеїном активує процеси проліферації й, відповідно, зростання ВЕФР (рис. 1).

Висновок

У обстежуваних хворих на ГП у ВББ характерним є підвищення вмісту ВЕФР та ГЦ у крові, особливо при наявності серед причинних факторів виникнення інсульту поєднання артеріальної гіпертензії, атеросклерозу та цукрового діабету, що супроводжується тяжчим перебігом захворювання.

Встановлено зростання концентрацій плазмового ГЦ та ВЕФР залежно від ступеню важкості ГП у ВББ, що має діагностичне значення.

Виявлено прямий сильний кореляційний

зв'язок між концентраціями ВЕФР та плазмовим ГЦ у пацієнтів з ГП у ВББ.

Література

1. Безсмертна Г. В. Метаболічні фактори ризику у хворих з ішемічним інсультом. / Укр. мед. часопис. - 2005. - №4. - С. 79-82.
2. Белова А. Н Шкалы, тесты и опрісники в неврологии и нейрохирургии / А. Н. Белова. - Москва, 2004. - 432с.
3. Віничук С.М. Мозковий інсульт: сучасний погляд на проблему та стратегію лікування // Мистецтво лікування. - 2004. - №5. - С. 8-15.
4. Биковська О. А. Роль цитокінів та судинного ендотеліального фактору росту у патогенезі бронхолегеневої дисплазії у недоношених дітей. Перинатология и педиатрия №1(41) 2010.
5. Рекалов Д. Г. Вплив телмісартану на метаболізм васкуло-ендотеліального фактору росту у хворих на гіпертонічну хворобу // Запорізьк. мед. журн.-2003.-№6. - С. 162-163.
6. Шевага В. М. та ін. Вплив Нейровітану на рівень генетично обумовленої гіпергомоцистеїнемії, ліпідів крові та ендогенної інтоксикації при ішемічному інсульті. / Міжнар. неврол. ж-л. - 2008. - №6. - С. 28-33.
7. Шевченко О.П., Олефрієнко Г.А. Гипергомоцистеинемия и ее клиническое значение // Лаборатория. - 2002. - №1.- С. 3-7.
8. Bostom A. G., Selhub J. Homocysteine and arteriosclerosis: Subclinical and clinical disease associations // Circulation. - 2004. - Vol. 99. - P. 2361-2363.
9. Blacher J., Benetos A., Kirzin J. et al. Relation of plasma homocysteine to cerebrovascular mortality in a French population // Am. J. Cardiol. -2002. -V. 90, №6. -P. 591-595.
10. Chi O. Z., Hunter C., Liu X., Weiss H. R. Effects of VEGF and nitric oxide synthase inhibition on blood-brain barrier disruption in the ischemic and non- ischemic cerebral cortex

- // Neurological Research. - 2005. - Vol. 27, № 8. - P. 864-868.
11. Narasimhan P., Liu J., Song Y. S. et al. VEGF stimulates the ERK - signaling pathway and apoptosis in cerebral endothelial cells after ischemic conditions // Stroke. - 2009. - Vol. 40, № 4. - P. 1467-1473.
12. Zhang Z. G., Zhang L., Tsang W. Et al. Correlation of VEGF and angiopoietin expression with disruption of blood-brain barrier and angiogenesis after focal cerebral ischemia // J. Cerebral Blood Flow Metabolism. - 2002 - № 22(4). - P. 379-392.