

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

©О. Я. Михалойко

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

ІМУНОБІОХІМІЧНІ ЗМІНИ У КРОВІ ПРИ ГОСТРОМУ ІШЕМІЧНОМУ ІНСУЛЬТІ

ІМУНОБІОХІМІЧНІ ЗМІНИ У КРОВІ ПРИ ГОСТРОМУ ІШЕМІЧНОМУ ІНСУЛЬТІ – Проведено клініко-неврологічне обстеження 120 пацієнтів із гострим ішемічним інсультом. Діагноз верифікували за даними спіральної комп'ютерної та магнітно-резонансної томографій. Контрольну групу становили 20 осіб без ознак гострого порушення мозкового кровообігу та тяжкої соматичної патології віком (59,35±1,80) року. Всім хворим на 1–2 день після виникнення інсульту методом імуноферментного аналізу було визначено концентрацію васкулоендотеліального фактора росту (ВЕФР) у крові та ліпідний спектр крові – ензиматичним калориметричним методом. У результаті дослідження у всіх пацієнтів фіксували достовірне підвищення концентрації ВЕФР у крові (378,5±44,6) пг/мл, $p < 0,001$, при чому вираження експресії ВЕФР асоціювалось із ступенем тяжкості ішемічного інсульту. Було встановлено пряму залежність збільшення концентрації ВЕФР від зростання гіперліпідемії, що пояснює факт посилення ангиогенезу при атеросклеротичному ураженні судин.

ИММУНОБИОХИМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В КРОВИ ПРИ ОСТРОМ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ – Проведено клініко-неврологічне обстеження 120 пацієнтів з острым ішемічним інсультом. Діагноз верифікували по даним спіральної комп'ютерної і магнітно-резонансної томографій. Контрольну групу склали 20 человек без признаков острого нарушения мозгового кровообращения и тяжелой соматической патологии возрастом (59,35±1,80) лет. Всем больным на 1–2 день после возникновения инсульта определяли концентрацию васкулоендотелиального фактора роста (ВЭФР) в крови методом иммуноферментного анализа и липидный спектр крови – энзиматическим калориметрическим методом. В результате исследования у всех пациентов фиксировалось достоверное повышение концентрации ВЭФР в крови (378,5±44,6) пг/мл, $p < 0,001$, причем выраженность экспрессии ВЭФР ассоциировалась со степенью тяжести ишемического инсульта. Было установлено прямую зависимость увеличения концентрации ВЭФР от роста гиперлипидемии, что объясняет усиление ангиогенеза при атеросклеротическом поражении сосудов.

IMMUNOBIOCHEMICAL CHANGES IN BLOOD IN ACUTE ISCHEMIC STROKE – A clinical and neurological examination of 120 patients with acute ischemic stroke was conducted. The diagnosis is verified according to spiral computer and magnetic resonance tomography. The control group consisted of 20 people with no signs of acute cerebrovascular accident and severe somatic pathology age (59,35 ± 1.80) years. All patients on the 1-2 th day after the onset of stroke, by ELISA, to determine the diagnostic value was determined concentration vascular and endothelial growth factor (VEGF) in the blood. Also there was examined blood lipid profile enzymatic calorimetric method. The result revealed a significant increase in VEGF concentration in blood of patients with stroke (378.5 ± 44.6 pg / ml; $p < 0.001$), with it, the degree of expression of VEGF dependent on the severity of ischemic stroke. There was a direct correlation increasing the concentration of VEGF on the growth of hyperlipidemia, which explains the strengthening of angiogenesis in atherosclerotic vessels.

Ключові слова: гострий ішемічний інсульт, васкулоендотеліальний фактор росту, ліпідний спектр крові.

Ключевые слова: острый ишемический инсульт, васкулоендотелиальный фактор роста, липидный спектр крови.

Key words: acute ischemic stroke, vascular and endothelial growth factor, blood lipid profile.

ВСТУП Проблема цереброваскулярної патології є однією із найактуальніших у сучасній клінічній медицині, оскільки займає значний відсоток у структурі захворюва-

ності, інвалідності та смертності. В Україні щороку реєструють 100–120 тис. випадків інсульту, причому понад 30 % – люди працездатного віку. Близько 50 % хворих після інсульту помирають протягом першого року, а третина з тих, хто вижив, стає залежними інвалідами [1].

Саме ці факти спонукають науковців до більш детального вивчення патобіомеханічного каскаду ураження мозку з метою визначення нових напрямків та стратегій у діагностиці й лікуванні ішемічного інсульту.

В останні роки ангиогенез використовують як додатковий метод лікування гострого ішемічного інсульту (ГІІ) з метою впливу на нейрональну реорганізацію та диференціацію стовбурових клітин, мозкову перфузію та функціональне відновлення [2, 7]. Природною захисною реакцією мозку в перші хвилини ішемії є синтез трофічних факторів, що належать до найбільш серйозних фізіологічних інгібіторів запрограмованої смерті клітин, які знижують концентрацію ефektorів апоптозу або їх активність до безпечного рівня, активують антиапоптичні фактори (наприклад такі, як ген Bcl2) та забезпечують регрес неврологічного дефіциту навіть при збереженні морфологічного дефекту [3, 5, 9]. Саме ці факти підтверджують можливість використання факторів росту з діагностичною та лікувальною метою при ГІІ.

Серед великої кількості біологічно активних сполук, що можуть впливати на процеси росту та диференціації клітин кровоносних судин, основна роль належить саме васкулоендотеліальному фактору росту (ВЕФР). ВЕФР – це ангиогенний білок, який виділяється у відповідь на гіпоксію при вираженому пошкодженні мікроциркуляторного русла і являється головним індуктором ангиогенезу. Доведено, що у крові здорових осіб вміст вільного ВЕФР невеликий, він секретується ендотеліальними клітинами і перичитами в умовах гіпоксії [4, 6, 9].

ВЕФР підвищує мітотичну активність у клітинах ендотелію, індукує плейотропні реакції, що дозволяють ендотеліальним клітинам проліферувати, мігрувати, збиратися у трубки і формувати зв'язану сітку (морфоген) [2, 5, 7].

Гістологічно підтверджено, що збільшення вмісту ВЕФР у тканині головного мозку тварин після експериментальної спринчаної оклюзії судин сприяє збільшенню проникності гематоенцефалічного бар'єра у ранній період інсульту, а у віддалений – посилює процеси неоваскуляризації ішемізованої ділянки та формування колатералей, що призводить до функціонального відновлення [3, 8].

Питання ролі ВЕФР у розвитку ГІІ залишається відкритим і потребує подальших досліджень для більш глибокого розуміння патобіохімічного каскаду формування ішемії.

Метою дослідження було визначити концентраційні зміни васкулоендотеліального фактора росту та ліпідного спектра в крові при гострому ішемічному інсульті та дослідити наявність взаємозв'язку між ними.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Проведено клініко-лабораторний аналіз 120 хворих на ГІІ віком від 56 до 75 років. Усіх пацієнтів госпіталізовано в перші 24–48 год від появи клінічних проявів захворювання. Діагноз верифікували за даними спіральної комп'ютерної та магнітно-резонансної томографій. Контрольну групу становили 20 осіб без ознак гострого порушення мозкового кровообігу та тяжкої соматичної патології віком (59,35±1,80) року. Ступінь тяжкості інсульту визначали згідно зі шкалою NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale, США).

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

Дослідження ліпідного спектра крові проводили ензиматичним калориметричним методом на біохімічному аналізаторі "Screen master lab" виробництва "Hospitex diagnostik" (ФРН) з визначенням рівня загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), ХС ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ).

Уміст ХС ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) розраховували за формулою W. Freedwald: ХС ЛПНЩ = загальний ХС – (ХС ЛПВЩ + ТГ/2,2). Холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ): ЛПДНЩ=ТГ/2,2.

Статистичну обробку отриманих даних виконували з використанням універсальних статистичних програм "Excel 5.0" до персонального комп'ютера з визначенням середньої величини, стандартних відхилень, довірчого інтервалу. Для достовірності різниці між групами застосовували коефіцієнт t-Стюдента. Відмінність між групами були достовірними при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ У всіх обстежених хворих на ГІ виявлено підвищення вмісту ВЕФР у крові до $(378,5 \pm 44,6)$ пг/мл ($p < 0,001$), порівняно з $(105,5 \pm 8,74)$ пг/мл у осіб контрольної групи, що свідчить про наявність "судинної катастрофи" та активацію процесів ангиогенезу. ВЕФР, у свою чергу, забезпечуючи ріст нових капілярів та артеріальних колатералей, сприяє відновленню перфузії і в зоні пенумбри. Це обґрунтовує версію можливості використання ангиогенезу як складо-

вої частини комплексного нейронального та судинного регенеративних процесів.

Виходячи з даних таблиці 1, відмічається зростання контрації ВЕФР залежно від ступеня тяжкості ГІ. Вираження ураження судинного ендотелію асоціюється із ступенем експресії ВЕФР. Найбільш показовою виявляється дана закономірність у обстежених хворих на тяжкий ГІ ($p < 0,001$), при інсульті легкого ступеня збільшення концентрації ВЕФР у крові було найменшим і становило $(190,8 \pm 12,52)$ пг/мл, проте також носило достовірний характер ($p < 0,05$).

При оцінці стану ліпідного обміну на 1–2 день захворювання виявлені зміни всіх показників ліпідогамі порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$). Рівні ЗХС, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ і ТГ вірогідно підвищувались щодо контролю ($p < 0,05$), а ХС ЛПВЩ знижувався ($p < 0,05$), що пояснює атеросклеротичне ураження церебральних судин (табл. 2).

При проведенні кореляційного аналізу між показниками ліпідного спектра крові та ВЕФР хворих на ГІ ми встановили прямий сильний кореляційний зв'язок між рівнем ВЕФР і вмістом ЗХ ($r = 0,72$, $p < 0,01$), ЛПНЩ ($r = 0,71$, $p < 0,01$) та прямий кореляційний зв'язок середньої сили між ВЕФР і ТГ ($r = 0,50$, $p < 0,05$), ЛПДНЩ ($r = 0,52$, $p < 0,05$). Вірогідний зворотний зв'язок середньої сили встановлено між рівнем ВЕФР та ЛПВЩ ($r = -0,45$, $p < 0,05$).

Наявність таких взаємозв'язків підтверджує гіпотезу активації захисних механізмів, а саме, процес ангиогенезу при атеросклеротичному ураженні судин, що сприяє формуванню колатералей та відновленню перфузії у зоні ішемічної напівтіні.

Таблиця 1. Показники ВЕФР у крові в пацієнтів із гострим ішемічним інсультом залежно від ступеня тяжкості за шкалою NIHSS

ВЕФР, пг/мл (M±m)	Ступінь тяжкості ГІ за шкалою NIHSS			Група контролю (n=20)	Пацієнти з ГІ (n=120)
	легкий (n=27)	середній (n=60)	тяжкий (n=33)		
	190,8±12,52 $p < 0,05$	327±13,24 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	537±53,24 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$	105,5±8,74	378,5±44,6 $p < 0,001$

Примітки: 1) p – достовірність різниці показників порівняно з групою контролю;

2) p_1 – достовірність різниці показників із середнім та тяжким ступенями тяжкості інсульту до легкого;

3) p_2 – достовірність різниці показників із середнім ступенем тяжкості інсульту до тяжкого.

Таблиця 2. Ліпідний спектр крові у хворих на гострий ішемічний інсульт

Ліпідний спектр крові	Контрольна група (M±m, n=18)	Пацієнти із ГІ (n=72)
ЗХ, мМ/л	4,62±0,15	5,95±0,27; $p < 0,05$
ХС ЛПВЩ, мМ/л	1,56±0,06	1,06±0,08; $p < 0,05$
ХС ЛПНЩ, мМ/л	2,54±0,14	3,55±0,33; $p < 0,05$
ХС ЛПДНЩ, мМ/л	0,57±0,04	0,95±0,17; $p < 0,05$
ТГ, мМ/л	1,36±0,15	3,05±0,15; $p < 0,05$

ВИСНОВКИ 1. При гострому ішемічному інсульті у всіх пацієнтів фіксували достовірне підвищення концентрації ВЕФР у крові $(378,5 \pm 44,6)$ пг/мл, $p < 0,001$, що має діагностичне значення та свідчить про наявність ураження судинного ендотелію та активацію процесів ангиогенезу.

2. Вираження експресії ВЕФР залежить від ступеня тяжкості ішемічного інсульту. Так, найвищі показники ВЕФР фіксували у пацієнтів із тяжким ступенем інсульту порівняно з середнім та легким.

3. Встановлено пряму залежність збільшення концентрації ВЕФР від зростання гіперліпідемії, що пояснює посилення ангиогенезу при атеросклеротичному ураженні судин.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Віничук С. М. Мозковий інсульт: сучасний погляд на проблему та стратегію лікування / С. М. Віничук // Мистецтво лікування. – 2004. – № 5. – С. 8–15.
- Воробьева Е. Н. Роль дисфункции эндотелия в патогенезе атеросклероза / Е. Н. Воробьева, Г. И. Шумахер, И. В. Осипова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2006. – № 6. – С. 129–136.
- Мельник Т. М. Эндотелиальная дисфункция у больных с диабетической энцефалопатией / Т. М. Мельник // Український неврологічний журнал. – 2012. – № 2. – С. 48–52.
- Рекалов Д. Г. Вплив телмісартану на метаболізм васкулоендотеліального фактора росту у хворих на гіпертонічну хворобу /

Д. Г. Рекалов // Запорізький медичний журн. – 2003. – № 6. – С. 162–163.

5. Hansen T. M. Vascular endothelial growth factor and angiopoietins in neurovascular regeneration and projection following stroke / T. M. Hansen, A. J. Moss, N. P. Brindle // *Curr. Neurovasc. Res.* – 2008. – Vol. 5, № 4 – P. 236–245.

6. Narasimhan P. VEGF stimulates the ERK $\frac{1}{2}$ signaling pathway and apoptosis in cerebral endothelial cells after ischemic conditions/ P. Narasimhan, J. Liu, Y. S. Song // *Stroke.* – 2009. – Vol. 40, № 4. – P. 1467–1473.

7. Zhang Z. G. Correlation of VEGF and angiopoietin expression with disruption of blood-drain barrier and angiogenesis after focal cerebral ischemia/ Z. G. Zhang, L. Zhang, W. Tsang // *J. Cerebral Blood Flow Metabolism.* – 2002. – No. 22(4). – P. 379–392.

8. Voelkel N. Vascular endothelial growth factor in the lung / N. Voelkel, R. Vandivier, R. Tuder // *Am. J. Physiol. Cell Mol. Physiol.* – 2006. – Vol. 290. – P. 209–221.

9. Ma Y. Vascular endothelial growth factor in cerebral ischemia. / Y. Ma, Y. Qu, Z. Fei // *J Neurosci Res.* – 2011. – Vol. 89(7). – P. 969–978.

Отримано 05.01.16