

© Бойків Н. Д.

УДК 616. 831-005. 1:616-036. 17:616. 16-007. 14.

Бойків Н. Д.

ДИНАМІКА ПРОДУКЦІЇ ФАКТОРІВ АНГІОГЕНЕЗУ ПРИ ІШЕМІЧНОМУ ІНСУЛЬТІ ЗАЛЕЖНО ВІД ТЯЖКОСТІ ПЕРЕБІГУ ЗАХВОРЮВАННЯ

Національний медичний університет імені Данила Галицького

(м. Львів)

Наукове дослідження є частиною комплексної наукової роботи «Ураження нервової системи різного генезу», № держ. реєстрації ІН. 26. 02. 000001. 05.

Вступ. Патологічно в основі розвитку ішемічного інсульту лежить зменшення мозкового кровообігу до критичного порогу. Незворотні зміни в цих умовах розвиваються на протязі 5-8 хвилин. Утворюється «ядерна» зона ішемії. По периферії ядра інфаркту знаходиться зона з рецидивованим кровообігом, котрого достатньо для життєздатності нейронів, хоча вони не можуть реалізувати свої функції. Ця ділянка дістала назву «ішемічної напівтіні». При несприятливому впливі відбувається масивна загибель нейронів, гліальних клітин, та розширення зони інфаркту [1-3].

З іншого боку активуються компенсаторні реакції. Відбувається реорганізація судинного русла в зоні ішемії, котра реалізується в результаті взаємодії різноманітних факторів, серед котрих ендотеліозалежні та нейровасальні визнані провідними. Розвиток цієї концепції отримав підтримку після відкриття таких вазоактивних молекул як фактори росту судин [4, 5]. До позитивних ефектів чинників росту судин після виникнення вогнища ураження при ішемічному інсульті відносять їх участь в компенсаторному ангіогенезі і відновленні колатеральної судинної мережі. Експериментально виявлено зростання таких факторів росту як фактор росту ендотелію судин (VEGF), основний фактор росту фібробластів (FGFb), ангіопоетин-1, навколо зони інфаркту мозку вже в перші години після початку захворювання [6, 8, 9, 10]. Проте практично відсутні клінічні дані про рівень цих факторів в крові хворих на ішемічний інсульт, особливо в період формування вогнища ураження, можливий зв'язок між їх продукцією та тяжкістю стану пацієнта.

Метою даної роботи було дослідження продукції факторів ангіогенезу (FGFb, VEGF) в гострому періоді ішемічного інсульту залежно від ступеня тяжкості захворювання.

Об'єкт і методи дослідження. Обстежено 59 хворих на ішемічний інсульт, котрі поступили в 2 неврологічне відділення комунальної міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги (КМКЛШМД) м. Львова на першу добу після початку захворювання. Середній вік хворих (30 чоловіків та 29 жінок)

становив 72 [61-77] роки. Локалізація, характер ураження мозку, діагностувалися за допомогою клініко-неврологічного обстеження і підтверджувалися даними рентгенівської комп'ютерної томографії в перші 24 години після поступлення в клініку.

Рівень неврологічного дефіциту в пацієнтів із гострим порушенням мозкового кровообігу оцінювався за шкалою National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS).

Визначення ступеня тяжкості проводилося на першу добу захворювання за такими критеріями (**табл. 1**):

1. Легкий ступінь – сума балів за шкалою NIHSS до 8;
2. Середній ступінь – сума балів за шкалою NIHSS від 9 до 12;
3. Тяжкий ступінь – сума балів за шкалою NIHSS 13 і більше.

Таблиця 1

Розподіл пацієнтів з ішемічним інсультом залежно від тяжкості стану при поступленні

Ступінь тяжкості	Ішемічний інсульт
Легкий	15
Середній	22
Тяжкий	22

Оскільки в усіх хворих ішемічний інсульт розвинувся на ґрунті гіпертонічної хвороби, з метою порівняння створено контрольну групу з 25 осіб, у котрих діагностовано гіпертонічну хворобу без ознак дисциркуляторних порушень мозкового кровообігу. Середній вік осіб контрольної групи – 65 [57-70] років.

Наявність гіпертонічної хвороби в пацієнтів з інсультом та в осіб контрольної групи встановлювалася працівниками неврологічного і кардіологічного відділень на підставі підвищеного артеріального тиску при моніторинговому обстеженні, ознак гіпертонічної ангіопатії судин сітківки, результатів електрокардіографії, ехокардіографії. У всіх досліджуваних виключалася патологія ендокринних залоз, порушення функцій печінки, нирок, інфаркт міокарду та протезування клапанів серця в анамнезі,

Таблиця 2

Динаміка основного фактора росту фібробластів у хворих на ішемічний інсульт залежно від тяжкості стану при поступленні (Ме [25%; 75%] пг/мл)

Доба хвороби	Ступінь тяжкості			Контрольна група
	Легкий	Середній	Тяжкий	
1	23,0 [19,8;24,0] p<0,01	29,8 [25,1;31,3] p'<0,01	34,8 [31,3;38,8] p<0,01 p'<0,01 p* <0,01	27,3 [24,5;29,4]
5	30,8 [30,0;38,0] p<0,01	32,3 [29,4;38,4] p<0,01	35,3 [29,9;39,8] p<0,01	
21	40,4 [35,3;42,6] p<0,01	39,7 [34,0;42,0] p<0,01	38,2 [34,6;40,0] p<0,01	

Примітка: p – вірогідність відмінності порівняно з контрольною групою; p' – вірогідність відмінності порівняно з легким ступенем тяжкості; p* – вірогідність відмінності порівняно з середнім ступенем тяжкості.

системні захворювання сполучної тканини, гострі періоди хронічних захворювань.

Визначення FGFb та VEGF в сироватці крові пацієнтів проводили на 1, 5 та 21 доби гострого періоду захворювання імуноферментним методом з використанням тест-наборів фірм Biosource (USA) та Invitrogen (USA) відповідно. Вміст факторів росту (FGFb та VEGF) в крові подано в пікограмах на мілілітр (пг/мл).

Результати досліджень аналізували методом варіаційної статистики за допомогою програми «STATISTICA 6. 0». Нормальність розподілу у групах оцінювали тестом Шапіро-Уїлка. Відмінність між групами визначали за допомогою критерію Манна-Уїтні та Вілкоксона (для незалежних та залежних груп відповідно). Істотність отриманих результатів оцінювали на рівні вірогідності не менше 95% (p<0,05). Виразували медіану та 25% і 75% квантилі. Результати виражено у вигляді: Ме [25%;75%].

Результати досліджень та їх обговорення. У пацієнтів, котрі поступили в клініку в легкому стані, на першу добу захворювання вміст FGFb (табл. 2) був зниженим відносно показників контрольної групи на 15,7% (p<0,01). На п'яту добу захворювання показники FGFb у цих пацієнтів зросли на 33,9% (p<0,01) порівняно з першою добою та на 12,8% – порівняно з контрольною групою (p<0,01). У кінці гострого періоду при легкому ступені показники FGFb перевищували показники першої доби захворювання на 75,6% (p<0,01), п'ятої доби – на 31,2% (p<0,01) та контрольної групи на 48,0% (p<0,01).

При середньому ступені на першу добу захворювання вміст FGFb у крові пацієнтів не відрізнявся

від контрольної групи, проте був вищим за показники легкого ступеня (p<0,01). На п'яту добу FGFb збільшився на 8,3% відносно першої доби (p<0,01), на 18,3% – порівняно з показниками контрольної групи (p<0,01). У кінці гострого періоду ішемічного інсульту показники FGFb зросли порівняно з п'ятою добою на 22,9% (p<0,01), відносно першої доби – на 33,2% (p<0,01) та перевищували вміст FGFb в крові осіб контрольної групи на 45,4% (p<0,01).

У пацієнтів, що поступили в тяжкому стані, на першу добу захворювання показники FGFb були вищими відносно показників контрольної групи на 27,4% (p<0,01). На першу добу у хворих із тяжким ступенем показники вірогідно вищі порівняно з легким (p<0,01) і середнім (p<0,01) ступенем. На п'яту добу ішемічного інсульту в цих хворих вміст FGFb вірогідно не відрізнявся від показників першої доби та був вищим на 29,4% (p<0,01) відносно контрольної групи. На 21 добу не виявлено змін показників FGFb відносно п'ятої доби, але вони залишалися вищими порівняно із контрольною групою на 39,9% (p<0,01).

Рівень VEGF (табл. 3) у пацієнтів із легким ступенем на першу добу захворювання на 10,6% (p<0,01) був вищим від показників контрольної групи. На п'яту добу спостерігалось збільшення VEGF в крові пацієнтів на 100% відносно першої доби (p<0,01) і на 121% – порівняно з контрольною групою (p<0,01). На 21 добу при легкому ступені вміст VEGF був на 31,3% (p<0,01) нижчим порівняно з п'ятою добою недуги. При цьому показники залишалися вищими відносно першої доби на 37,5% (p<0,01) і контрольної групи – на 52,0% (p<0,01).

При середньому ступені на першу добу ішемічного інсульту виявлено вищі на 35,0% (p<0,01) показники VEGF відносно контрольної групи, а також

Таблиця 3

Динаміка фактора росту ендотелію судин у хворих на ішемічний інсульт залежно від тяжкості стану при поступленні (Ме [25%; 75%] пг/мл)

Доба хвороби	Ступінь тяжкості			Контрольна група
	Легкий	Середній	Тяжкий	
1	136 [128;150] p<0,01	166 [158;183] p<0,01 p'<0,01	214 [185;232] p<0,01 p'<0,01 p* <0,01	123 [95;129]
5	272 [238;296] p<0,01	242 [216;255] p<0,01	225 [205;237] p<0,01 p'<0,01	
21	187 [175;194] p<0,01	162 [143;180] p<0,01	131 [124;145] p'<0,01 p* <0,01	

Примітка: p – вірогідність відмінності порівняно з контрольною групою; p' – вірогідність відмінності порівняно з легким ступенем тяжкості; p* – вірогідність відмінності порівняно з середнім ступенем тяжкості.

вищий уміст VEGF порівняно з хворими, котрі поступили у легкому стані ($p < 0,01$). На п'яту добу спостерігалось збільшення VEGF на 45,8% відносно першої доби ($p < 0,01$), на 96,7% відносно контрольної групи ($p < 0,01$). На 21 добу показники VEGF знизилися на 33,1% відносно п'ятої доби ($p < 0,01$). Відносно контрольної групи показники VEGF в кінці гострого періоду були вищими на 31,7% ($p < 0,01$).

При тяжкому ступені на першу добу виявлено вищі на 74,0% ($p < 0,01$) показники VEGF порівняно з контрольною групою, а також легким ($p < 0,01$) та середнім ($p < 0,01$) ступенями. На п'яту добу ішемічного інсульту рівень VEGF при тяжкому ступені істотно не змінився порівняно з першою добою, перевищував показники контрольної групи на 82,9% ($p < 0,01$), проте був істотно нижчим порівняно з легким ($p < 0,01$) ступенем. На 21 добу виявлено зниження рівня цього показника на 41,8% ($p < 0,01$) відносно п'ятої доби, на 38,9% ($p < 0,01$) – відносно першої доби захворювання. Відносно контрольної групи різниці не виявлено. Відносно легкого ($p < 0,01$) і середнього ($p < 0,01$) ступенів показники VEGF у кінці гострого періоду при тяжкому ступені були істотно нижчими.

Отже, на першу добу захворювання в пацієнтів із легким ступенем рівень FGFb у крові знижений порівняно з показниками контрольної групи. Можливо, знижений синтез FGFb ендотелієм є одним з чинників виникнення ішемічного інсульту. Значно вищі показники FGFb та VEGF на першу добу в пацієнтів, що поступили в середньому та тяжкому клінічному стані ішемічного інсульту, ймовірно, є наслідком компенсаторної реакції на більший розмір вогнища ураження.

На п'яту та двадцять першу доби гострого періоду при легкому ступені показник FGFb зростає майже у два рази, виявлено найвищі показники VEGF відносно інших ступенів тяжкості. При тяжкому ступені вміст FGFb у крові вірогідно не змінюється порівняно з початком недуги, найнижчі показники VEGF. Це свідчить про те, що у хворих із тяжким ступенем, на відміну від легкого, в динаміці гострого періоду інсульту порушується здатність до синтезу факторів росту у відповідь на більш виражену ішемію мозку. Знижений синтез факторів росту у хворих з тяжким перебігом ішемічного інсульту, можливо, є причиною порушення відновлення колатерального кровообігу навколо зони інфаркту мозку, збільшення її розміру та погіршення перебігу захворювання.

Висновки.

1. Виявлено залежність між продукцією факторів ангиогенезу та тяжкістю перебігу захворювання в динаміці гострого періоду ішемічного інсульту.

2. На першу добу відзначено значно вищі показники чинників ангиогенезу у хворих з середнім та тяжким перебігом захворювання, що, ймовірно, є наслідком компенсаторної реакції на більший розмір вогнища ураження.

3. На 5 та 21 доби гострого періоду ішемічного інсульту найменш виражене зростання показників VEGF, FGFb відзначено у пацієнтів з тяжким перебігом захворювання, що, ймовірно, є однією з причин порушення відновних процесів у вогнищі ураження та поглиблення неврологічного дефіциту.

Перспективою подальших розробок даної тематики є дослідження зв'язку між продукцією інших факторів росту та тяжкістю перебігу захворювання у пацієнтів з гострими розладами мозкового кровообігу.

Література

1. Близнюк Д. В. Сучасний погляд на проблему ішемічного інсульту / Д. В. Близнюк // Галицький лікарський вісник. – 2007. – №3. – С. 108 – 110.
2. Віничук С. М. Нейропротекція в гострий період мозкового інсульту: аналіз причин неефективності нейропротекторів при клінічних випробуваннях / С. М. Віничук // Український медичний часопис. – 2008. – №3. – С. 4 – 11.
3. Диагностика, лечение и профилактика мозговых инсультов / А. А. Козелкин, В. И. Дарий, Л. А. Шевченко [и др.]. – Запорожье : Керамист, 2006. – 153 с.
4. Калиниченко С. Г. Кора мозжечка / С. Г. Калиниченко, П. А. Мотавкин. – М.: Наука, 2005. – 320 с.
5. Куприянов В. В. Образование, рост и развитие кровеносных сосудов / В. В. Куприянов, В. А. Миронов. – М.: Медицина, 1993. – 218 с.
6. Beck H. Angiogenesis after cerebral ischemia / H. Beck, K. H. Plate // Acta Neuropathology. – 2009. – Vol. 117, №5. – P. 481-496.
7. Broderick J. P. Ultra-early evolution of intracerebral hemorrhage / J. P. Broderick // Journal of Neurosurgery. – 1990. – Vol. 72, №2. – P. 195-199.
8. Rapid induction of vascular endothelial growth factor gene expression after transient middle cerebral artery occlusion in rats / T. Hayashi, K. Abe, H. Suzuki [et al.] // Stroke. – 1997. – №28. – P. 2039 – 2044.
9. VEGF and flt: expression time kinetics in rat brain infarct / Z. Kovacs, K. Ikezaki, K. Samoto [et al.] // Stroke. – 1996. – Vol. 27, №10. – P. 1865 – 1873.
10. VEGF enhances angiogenesis and promotes blood-brain barrier leakage in the ischemic brain / Z. G. Zhang, L. Zhang, Q. Jiang [et al.] // Journal of Clinical Investigation. – 2000. – Vol. 106, №7. – P. 829 – 838.

УДК 616. 831-005. 1:616-036. 17:616. 16-007. 14.

ДИНАМІКА ПРОДУКЦІЇ ФАКТОРІВ АНГІОГЕНЕЗУ ПРИ ІШЕМІЧНОМУ ІНСУЛЬТІ ЗАЛЕЖНО ВІД ТЯЖКОСТІ ПЕРЕБІГУ ЗАХВОРЮВАННЯ

Бойків Н. Д.

Резюме. Обстежено 59 пацієнтів з ішемічним інсультом на 1, 5 та 21 доби гострого періоду захворювання. Визначали такі чинники ангиогенезу в крові пацієнтів, як фактор росту ендотелію судин (VEGF), основний фактор росту фібробластів (FGFb). Виявлено залежність між динамікою продукції цих чинників та ступенем тяжкості захворювання.

Ключові слова: ішемічний інсульт, фактори росту, ангиогенез.

УДК 616. 831-005. 1:616-036. 17:616. 16-007. 14.

ДИНАМИКА ПРОДУКЦИИ ФАКТОРОВ АНГИОГЕНЕЗА ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Бойкив Н. Д.

Резюме. Обследовано 59 пациентов с ишемическим инсультом на 1, 5 и 21 сутки острого периода заболевания. Определяли такие факторы ангиогенеза в крови пациентов, как фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), основной фактор роста фибробластов (FGFb). Обнаружена зависимость между динамикой продукции этих факторов и тяжестью течения заболевания.

Ключевые слова: ишемический инсульт, факторы роста, ангиогенез.

UDC 616. 831-005. 1:616-036. 17:616. 16-007. 14.

Production Dynamics of Angiogenesis Factors of Ischemic Stroke Depending on the Disease Severity Bojkiv N. D.

Abstract. 59 patients with ischemic stroke, which were admitted to a hospital within 24 hours after the stroke happened, have been examined. Average age of patients (30 men and 29 women) amounted to 72 [61-77] years old. Localization, character of brain injure were diagnosed with the help of clinical and neurological examination and were confirmed with the information from X-ray computer tomography. The level of neurological deficit was estimated by the National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) scale. Number of patients with light level of illness amounted to 15, average – 22 severe – 22.

Determination of FGFb and VEGF in patients' blood serum was conducted in 1, 5 and 21 days of acute period of the disease.

As far as ischemic stroke has developed in all patients based on hypertension, for comparison purpose, the control group consisting of 25 persons has been created, these persons had been diagnosed with hypertension without signs dyscirculatory disorders of cerebral circulation. Average age of the controlled group persons was 65 [57-70] years old.

The difference between the groups was studied with the help of Mann-Whitney and Wilcoxon criteria (respectively for independent and dependent groups). Materiality of the obtained results was estimated with probability level not less than 95 % ($p < 0,05$). Median and 25 % and 75 % of quartile have been calculated. Results are displayed in the following form: Me [25 %; 75 %].

On the first day of the disease, much higher indicators of angiogenesis factors are noticed in the patients, which were admitted with average (FGFb 29,8 [25,1;31,3] pg/ml ($p < 0,01$), VEGF 166 [158;183] pg/ml ($p < 0,01$) and severe (FGFb 34,8 [31,3;38,8] pg/ml ($p < 0,01$), VEGF 214 [185;232] pg/ml ($p < 0,01$)) clinical state of ischemic stroke comparing to light one (FGFb 23,0 [19,8;24,0] pg/ml ($p < 0,01$), VEGF 136 [128;150] pg/ml ($p < 0,01$)), that is probably a consequence of a larger size of lesions.

On fifth and twenty-first days of acute period with light level, the indicator FGFb increases almost twice (30,8 [30,0;38,0] pg/ml ($p < 0,01$) and 40,4 [35,3;42,6] pg/ml ($p < 0,01$) respectively), the highest VEGF indicators are detected comparing to other severity levels (272 [238;296] pg/ml ($p < 0,01$) on fifth and 187 [175;194] pg/ml ($p < 0,01$) on 21 day) and also control (FGFb 27,3 [24,5;29,4] pg/ml, VEGF 123 [95;129] pg/ml).

With the average level, less expressed dynamics of angiogenesis indicators increased has been noticed: FGFb on 5th day amounted to 32,3 [29,4;38,4] pg/ml, on 21st day – 39,7 [34,0;42,0] pg/ml, VEGF 242 [216;255] pg/ml on 5 and 162 [143;180] pg/ml on 21st day, however, the indicators are probably higher ($p < 0,01$) comparing to the control group.

With the severe level of the disease, the contents of FGFb in blood probably is not changed comparing to the beginning of the disease (35,3 [29,9;39,8] pg/ml on 5th day and 38,2 [34,6;40,0] pg/ml on 21st day), the lowest VEGF indicators (225 [205;237] pg/ml were noticed on 5th day and 131 [124;145] pg/ml on 21st day) comparing to other severity levels. This attests that the patients with more severe flow in the dynamics of acute stroke period have interrupted ability to synthesis growth factors as the response to more expressed cerebral ischemia. That is the decreased synthesis of growth factors in patients with severe flow of ischemic stroke probably is one of the reasons of interrupted renewal of collateral circulation around the area of cerebral infarction, increase of its size and deepening neurological deficit.

Key words: ischemic stroke, growth factors, angiogenesis.

Рецензент – проф. Костенко В. О.

Стаття надійшла 15. 05. 2014 р.