

# Неврология и психиатрия



УДК 616.831–005.8: 616.13–004.6

И.А. Гончар<sup>1</sup>, Ю.И. Степанова<sup>2</sup>

## ВАСКУЛОЭНДОТЕЛИАЛЬНЫЙ ФАКТОР РОСТА В ОСТРЕЙШЕМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

<sup>1</sup>Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, 220114, ул. Ф. Скорины, 24, тел.: +3 (75017) 267–16–95, e-mail: ninh@mail.ru;

<sup>2</sup>Белорусская медицинская академия последипломного образования, 220013, ул. П. Бровки, 3, корп. 3, тел.: +3 (75017) 292–20–87, 290–98–38, e-mail: info@belmapo.by, Республика Беларусь, г. Минск

### Резюме

Целью проспективного исследования было установление содержания васкулоэндотелиального фактора роста (ВЭФР) в острейшем периоде ишемического инсульта (ИИ) у 42 пациентов (средний возраст 70,3±9,7 г.). Контрольную группу составили 12 здоровых добровольцев (средний возраст 56,0±6,2 г.).

В зависимости от выраженности атеросклеротического поражения МАГ пациенты были разделены на 2 группы: «Стеноз 30–49%» (n=16) и «Субстеноз» (n=26). Анализ содержания СВФР в крови проводили методом иммуноферментного анализа. Содержание ВЭФР в первой и второй группах пациентов с ИИ существенно превышало уровень данного метаболита в контрольной группе, составляющий 57,2 пг/мл ( $p < 0,0001$ ) для обоих сравнений. Уровень ВЭФР в группе «Стеноз 30–49%» достигал 143,7 пг/мл, в то время как в группе «Субстеноз» – 263,2 пг/мл ( $p < 0,0001$ ).

Повышение уровня ВЭФР в крови пациентов с ИИ при субстенозическом поражении церебральных артерий демонстрирует более агрессивное развитие атеросклеротического ремоделирования артерий в данной группе пациентов по сравнению с группой «Стеноз», что позволяет стратифицировать лиц с субстенозом в группу высокого риска повторного инсульта вследствие артерио-артериальной эмболии.

*Ключевые слова:* ишемический инсульт, сосудистый эндотелиальный фактор роста, стеноз.

I.A. Gontchar<sup>1</sup>, J.I. Stepanova<sup>2</sup>

## VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR IN ACUTE PERIOD OF ISCHEMIC STROKE

<sup>1</sup>Belarusian Republican Research-Clinical Center of Neurology and Neurosurgery;

<sup>2</sup>Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

### Summary

The aim of this study is investigation of vascular endothelial growth factor (VEGF) level in 42 patients (average age 70,3±9,7 years old) at the first 48 h from the development of ischemic stroke (IS). Control group is consisted of 12 healthy persons (average age 56,0±6,2 years old).

Depending on evidence of atherosclerotic damage of cerebral magisterial arteries (CMA) all patients were divide into 2 groups: «Substenosis» (n=26) and «Stenosis 30–49%» (n=16). The analysis VEGF content in blood plasma was performed by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The VEGF level in the both groups exceeded extremely the control content – 57.2 pg/ml ( $p < 0,0001$ ). The VEGF level was 143,7 pg/ml in the group «Stenosis 30–49%», in the group «Substenosis» increased up to 263,2 pg/ml ( $p < 0,0001$ ).

VEGF content elevation in blood of patients with IS at CMA substenosis demonstrates more aggressive development of atherosclerotic artery remodeling at this patient group in comparison with the group «Stenosis 30–49%», what allows to stratify persons with substenosis into group of high risk of recurrent stroke because of arteriole-arterial embolism.

*Key words:* ischemic stroke, vascular endothelial growth factor, VEGF, stenosis.

Острая фокальная ишемия мозга стимулирует выработку различными типами клеток особого гликопротеина, ответственного за процессы неангиогенеза, – васкулоэндотелиального фактора роста (ВЭФР, или VEGF) [4, 5, 15]. В настоящее время известны пять разновидностей ВЭФР, которые являются лигандами для рецепторов сосудистого эндотелия, стимулируя его рост, пролиферацию и выживание эндотелиальных клеток [9, 12]. В проведенных исследованиях установлено, что данный фактор роста является биомаркером повреждения эндотелия сосудистой стенки, при этом повышение концентрации ВЭФР свидетельствует о развитии эндотелиальной дисфункции, активации протромбогенных и вазоконстрикторных свойств эндотелия [5, 7].

Нами была выдвинута гипотеза, что уровень ВЭФР в острейшем периоде ишемического инсульта (ИИ) может быть связан со степенью атеротромботического стенозирования магистральных артерий мозга (МАГ). Целью проспективного клиничко-лабораторного исследования было установление содержания ВЭФР в крови пациентов с ИИ в острейшем периоде инсульта.

### Материалы и методы

В исследование были включены 42 пациента в возрасте от 48 до 88 лет (средний возраст  $70,3 \pm 9,7$  г.) с ИИ, госпитализированные в первые двое суток от развития симптомов в неврологическое (инсультное) отделение Больницы скорой медицинской помощи г. Минска в 2011 г. Среди обследованных мужчин было 22 (52,4%) и женщин – 20 (47,6%). Контрольную группу составили 12 здоровых добровольцев в возрасте от 49 до 70 лет (средний возраст  $56,0 \pm 6,2$  г.), из них было 3 (25,0%) мужчин, 9 (75,0%) женщин.

При поступлении в стационар пациентам назначали стандартное лечение ИИ, которое включало применение препаратов ацетилсалициловой кислоты в дозе 50–125 мг/сут (33 чел.) или гепарина в дозе 5 тыс. ед. 4 раза в сутки подкожно (9 чел.). Кроме того пациенты получали гипотензивные препараты из групп ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, мочегонных, бета-блокаторов, препаратов кальция в невысоких терапевтических дозах, физиологический раствор, нейропротекторную и симптоматическую терапию.

У всех больных выполнена компьютерная томография и ультразвуковое исследование артерий: дуплекс-сонография брахиоцефальных артерий (общей, внутренней, наружной сонной артерии справа и слева, обеих позвоночных артерий) и транскраниальная доплерография. Процент стенозирования крупной мозговой артерии рассчитывали по методике NASCET [11].

По данным ультразвукового исследования пациенты с инсультом были разделены на 2 группы:

- группа из 16 чел. с атеротромботическим стенозированием 30–49% просвета МАГ (группа «Стеноз 30–49%»);
- группа из 26 чел. с начальным атеросклеротическим поражением церебральных артерий, не достигающим 30% просвета (группа «Субстеноз»).

Критерии оценки состояния пациентов включали результаты обследования с применением шкалы ин-

сульта Национальных институтов здоровья (NIHSS), модифицированной шкалы Рэнкина (МПТР) [1, 2]. Неврологические осмотры больных с ИИ проводили опытные неврологи, не осведомленные об уровне ВЭФР в крови пациентов. Проведение исследования одобрено локальным Этическим комитетом. Все участники дали свое информированное согласие.

Образцы венозной крови брали у пациентов с ИИ в первые сутки пребывания в клинике с 8.00 до 8.30 ч утра. Использовали пластиковые пробирки, содержащие 3,8% раствор цитрата натрия, в соотношении с кровью 1:9. Медиана времени от появления симптомов инсульта до взятия крови для определения ВЭФР составила 23,5 ч. Образцы крови центрифугировали при 3000 об/мин в течение 15 мин, аликвоты замораживали и хранили при температуре  $-20$  °C до проведения анализа. Концентрацию ВЭФР в плазме определяли с помощью иммуноферментного анализатора ««BioТес» (США) согласно инструкции производителя с использованием реагентов «R&D Systems» (США).

Результаты для категориальных переменных выражали в процентах. При нормальном распределении изучаемого количественного показателя данные представляли в виде среднего арифметического и стандартного отклонения (СО). В противном случае данные представляли в виде медианы и квартилей {Q1; Q3}. Оценку значимости различия частот наблюдений в независимых выборках выполняли с использованием критерия  $\chi^2$ . Статистическую значимость межгрупповых различий оценивали с помощью критерия Стьюдента, критерия Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Факторы риска сосудистых заболеваний и исходные характеристики пациентов с ИИ представлены в табл. 1. Предварительный анализ данных не выявил статистически значимых различий между пациентами двух основных группы, в связи с чем клинические данные пациентов с легким стенозом церебральных артерий и субстенозическим поражением МАГ были объединены. По данным дуплекс-сонографии у пациентов групп «Стеноз 30–49%» и «Субстеноз» с одинаковой частотой визуализированы патологические извитости МАГ (37,5 и 42,3% соответственно;  $p > 0,05$ ), в отдельных случаях – с локальным гемодинамическим сдвигом (25,0 и 30,8% соответственно;  $p > 0,05$ ), анатомически малый диаметр одной из вертебральных артерий (12,5 и 15,4% соответственно;  $p > 0,05$ ).

Результаты определения ВЭФР в крови пациентов с ИИ и здоровых добровольцев представлены в табл. 2. Содержание васкулоэндотелиального фактора роста в первой и второй группах пациентов с ИИ существенно превышало уровень данного метаболита в контрольной группе, составляющий 57,2 (45,9; 69,3) пг/мл ( $p < 0,0001$  для обоих сравнений). Обращает на себя внимание достоверная разница уровня ВЭФР в острейшем периоде инсульта у пациентов с различной степенью атеростенозического поражения церебральных артерий. Уровень ВЭФР в группе «Стеноз 30–49%» достигал 143,7 (127,7; 158,3) пг/мл, в то вре-

мя как в группе «Субстеноз» он был гораздо выше – 263,2 (230,9; 360,5) пг/мл ( $p < 0,0001$ ).

Таблица 1

**Клинические характеристики и факторы риска пациентов с ишемическим инсультом (n=42)**

| Характеристики                                     | Группа «Стеноз 30–49%» (n=16) | Группа «Субстеноз» (n=26) | P     |
|--|-------------------------------|---------------------------|-------|
| Возраст, годы                                      | 72,7±8,7                      | 68,8±10,2                 | НЗ    |
| Число лиц мужского пола                            | 8 (50,0%)                     | 14 (53,8%)                | НЗ    |
| Артериальная гипертензия 3 степени                 | 5 (31,3%)                     | 6 (23,1%)                 | НЗ    |
| Сахарный диабет                                    | 4 (25,0%)                     | 6 (23,1%)                 | НЗ    |
| Фибрилляция предсердий                             | 6 (37,5%)                     | 9 (34,6%)                 | НЗ    |
| Застойная сердечная недостаточность                | 10 (62,5%)                    | 12 (46,2%)                | НЗ    |
| Постинфарктный кардиосклероз                       | 3 (18,8%)                     | 1 (3,8%)                  | НЗ    |
| Инсульт или ТИА в анамнезе                         | 2 (12,5%)                     | 2 (7,7%)                  | НЗ    |
| Заболевания периферических артерий                 | 2 (12,5%)                     | 4 (15,4%)                 | НЗ    |
| Курение  | 0 (0%)                        | 2 (7,7%)                  | НЗ    |
| Злоупотребление алкоголем                          | 3 (18,8%)                     | 7 (26,9%)                 | НЗ    |
| Прогрессирующее течение ИИ                         | 3 (18,8%)                     | 7 (26,9%)                 | НЗ    |
| Гиперхолестеринемия > 5,5 ммоль/л                  | 11 (68,8%)                    | 11 (42,3%)                | НЗ    |
| Гипертриглицеридемия >1,7 ммоль/л                  | 4 (25,0%)                     | 11 (42,3%)                | НЗ    |
| Локализация ишемического инсульта:                 |                               |                           |       |
| – в левом каротидном бассейне                      | 6 (37,5%)                     | 14 (53,8%)                | НЗ    |
| – в правом каротидном бассейне                     | 4 (25,0%)                     | 5 (19,2%)                 | НЗ    |
| – в вертебробазиллярном бассейне                   | 13 (31,0%)                    | 6 (23,1%)                 | НЗ    |
| Этиологический подтип инсульта по критериям TOAST: |                               |                           |       |
| Атеротромботический                                | 9 (56,2%)                     | 12 (46,2%)                | НЗ    |
| Кардиоэмболический                                 | 2 (12,5%)                     | 5 (19,2%)                 | НЗ    |
| Лакунарный   | 3 (18,8%)                     | 5 (19,2%)                 | НЗ    |
| Другой / множественной этиологии                   | 2 (12,5%)                     | 4 (15,4%)                 | НЗ    |
| Оценка по шкале NIHSS при поступлении, баллы       | 8 {4;13}                      | 5 {3; 7}                  | 0,047 |
| Оценка по шкале NIHSS через 10 сут., баллы         | 4 {1;7}                       | 3 {2; 5}                  | НЗ    |
| Оценка по МШР при поступлении, баллы               | 4 {4; 5}                      | 3 {3; 4}                  | 0,007 |
| Оценка по МШР через 10 сут, баллы                  | 3 {2; 3}                      | 3 {2;3}                   | НЗ    |

*Примечание.* Данные представлены в виде: n (%), среднее значение ± СО или медианы {нижний квартиль – Q1; верхний квартиль – Q3} при необходимости. НЗ – различия статистически незначимы.

Таблица 2

**Уровень васкулоэндотелиального фактора роста у участников исследования**

| Характеристика | «Стеноз 30–49%» (n=16) | «Субстеноз» (n=26)   | Контроль (n=12)      | P 2–3   | P 2–4   | P 3–4   |
|----------------|------------------------|----------------------|----------------------|---------|---------|---------|
| ВЭФР, пг/мл    | 143,7 (127,7; 158,3)   | 263,2 (230,9; 360,5) | 57,2 (45,9; 67,69,3) | <0,0001 | <0,0001 | <0,0001 |

Повышение содержания ВЭФР у пациентов, перенесших инсульт, было продемонстрировано ранее и другими авторами [6, 10, 14]. M. Slevin с соавт. исследовали динамику содержания ВЭФР в сыворотке крови 29 пациентов с острым ИИ (14 наблюдений –

атеротромботический ИИ, 7 – кардиоэмболический и 7 – лакунарный) на 1, 2, 3, 7 и 14 сут пребывания в стационаре, обнаружив прямую связь между размером очага инфаркта мозга и содержанием фактора роста [14]. Наиболее высокая концентрация ВЭФР выявлена у пациентов с атеротромботическим подтипом ИИ, обусловленным выраженным атеросклеротическим стенозированием или полной закупоркой магистральной церебральной артерии. В то же время необходимо отметить, что в данной работе авторы не проводили анализ содержания ВЭФР при инсульте, развившемся на фоне начального атеросклеротического поражения мозговой артерии, не превышающего 50% просвета. S. Lee с соавт. показали, что концентрация ВЭФР в крови коррелирует с размером очага инфаркта мозга, а также с долгосрочным прогнозом [10]. T. Bogoslovsky с соавт. при обследовании 17 больных с ИИ обнаружили взаимосвязь уровня ВЭФР и экспрессии эндотелиальных прогениторных клеток [6].

В экспериментальных моделях острой очаговой ишемии у мышей в первые 3 ч после окклюзии средней мозговой артерии наблюдали экспрессию выработки ВЭФР не только нейронами коры мозга, но и клетками мягкой мозговой оболочки [8]. В исследовании K.H. Plate с соавт. через 3 ч после прекращения кровотока содержание фактора роста у крыс постепенно возрастало в периферической зоне, окружающей ядро церебральной ишемии, достигая максимума через 24 ч, и медленно снижалось в течение 7 сут. [13].

Полученные нами данные согласуются с результатами ранее проведенных исследований [6, 9, 10, 14], которые продемонстрировали неоднозначную роль ВЭФР в патогенезе острого ишемического повреждения мозга. При низком уровне ВЭФР процессы образования новых микрососудов блокируются или протекают с низкой интенсивностью [7]. Высокая концентрация ВЭФР у пациентов группы «Субстеноз» отражает активно протекающие процессы неопластического ангиогенеза в атероматозных бляшках, являющихся источниками артерио-артериальной эмболии. В настоящее время установлено, что под действием ВЭФР усиливается рост атеросклеротической бляшки, активируются процессы пролиферации эндотелиальной выстилки сосудов, ведущие к ремоделированию заинтересованной артерии [3]. Повышение уровня ВЭФР в крови пациентов с ИИ при субстенозном поражении церебральных артерий демонстрирует более агрессивное развитие атеросклеротического ремоделирования артерий в данной группе пациентов по сравнению с группой «Стеноз», что позволяет стратифицировать лиц с субстенозом в группу высокого риска повторного инсульта вследствие артерио-артериальной эмболии.

**Заключение**

Полученные результаты подтверждают, что васкулоэндотелиальный фактор роста является биомаркером острого ишемического повреждения мозга, отражающим активность неопластического ангиогенеза в атероматозных бляшках церебральных артерий, при этом впервые обнаружена достоверная разница содержания ВЭФР в зависимости от степени атеросклеротического поражения магистральных артерий головы.

## Литература

1. Белова А.Н. Шкалы, тесты и опросники в неврологии и нейрохирургии. – М.: Изд-во «Самарский дом печати», 2004. – С. 432.
2. Гончар И.А. // Дальневост. мед. журнал. – 2005. – № 3. – С. 124–126.
3. Сергеевичев Д.С. Морфологический и молекулярный анализ ангиогенеза при моделировании ишемии и ревазуляризации миокарда: автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Новосибирск, 2009. – 22 с.
4. Щава С.П. // Дальневост. мед. журнал. – 2007. – № 1. – С. 127–131.
5. Bernaudin M., Nedelec A. – S., Divoux D. et al. // J. Cereb. Blood. Flow. Metab. – 2002. – Vol. 22, № 4. – P. 393–403.
6. Bogoslovsky T., Spatz M., Chaudhry A. et al. // Stroke. – 2011. – Vol. 42. – P. 618–625.
7. Choy J.C., Granville D.J., Hunt D.W. et al. // J. Mol. Cell. Cardiol. – 2001. – Vol. 33. – P. 1673–1690.
8. Hayashi T., Hayashi T., Noshita N. et al. // J. Cereb. Blood Flow Metab. – 2003. – Vol. 23, № 2. – P. 166–180.
9. Kaya D., Gursoy-Ozdemir Y., Yemisci M. et al. // J. Cereb. Blood. Flow. Metab. – 2005. – Vol. 25, № 9. – P. 1111–1118.
10. Lee S.C., Lee K.Y., Kim Y.J. et al. // Eur. J. Neurol. 2010. – Vol. 17, № 1. – P. 45–51.
11. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Collaborators. // Stroke. – 1999. – Vol. 30. – P. 1751–1758.
12. Olsson A. – K., Dimberg A., Kreuger A. et al. // Nature reviews. Molecular cell biology, 2006. – Vol. 7. – P. 359–371.
13. Plate K.H., Beck H., Danner S. et al. // J. Neuropathol. Exp. Neurol. 1999. – Vol. 58, № 6. – P. 654–666.
14. Slevin M., Krupinski J., Slowik A. et al. // Stroke. – 2000. – Vol. 31, № 8. – P. 1863–1870.
15. Zhang H., Vutskits L., Pepper M.S. et al. // J. Cell. Biol. 2003. – Vol. 163, № 6. – P. 1375–1384.

**Координаты для связи с авторами:** Гончар Ирина Анатольевна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. Республиканского научно-практического центра неврологии и нейрохирургии, тел.: +375–29–644–86–76, e-mail: goncharirina@gmail.com; Степанова Юлия Игоревна – канд. мед. наук, доцент кафедры клинической лабораторной диагностики Белорусской медицинской академии последипломного образования, тел.: +375–17–265–35–91, +375–29–190–43–95, e-mail: st.juli@tut.by.



УДК 616.89–057: 351.74

В.А. Голоков<sup>1,2</sup>, Т.Я. Николаева<sup>1</sup>, Б.М. Кершенгольц<sup>1</sup>

## ПРИМЕНЕНИЕ ЭПСОРИНА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПСИХОВЕГЕТАТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ

<sup>1</sup>Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова, Медицинский институт, 677000, ул. Ойунского, 27, тел.: 8-(4112)-36–30–46, e-mail: tyanic@mail.ru;

<sup>2</sup>Медико-санитарная часть России по Республике Саха (Якутия), 677005, ул. Свердловская, 1/2, тел.: 8-(4112)-49–05–01, г. Якутск

### Резюме

Одной из актуальных задач в практической неврологии является лечение часто встречаемых дезинтеграционных, полисистемных, перманентных и/или пароксизмальных психовегетативных нарушений (ПВН), которое направлено на коррекцию вегетативной и эмоциональной симптоматики. Нами изучена клиническая эффективность биофармпрепарата «Эпсорин» у ветеранов боевых действий с ПВН. Установлена клиническая эффективность эпсорина в комплексе этиотропной терапии в виде достоверного регресса по вопросу для выявления признаков вегетативных изменений, анкетам выраженности личностных и ситуативных тревожных расстройств по Тейлору и Спилбергеру, электроэнцефалографическому исследованию. Вегетостабилизирующие и анксиолитические свойства эпсорина позволяют рекомендовать его для применения в комплексном лечении ПВН.

**Ключевые слова:** психовегетативные нарушения, ветераны боевых действий, эпсорин, комплексная терапия, электроэнцефалограмма.