УДК 616. 12 - 008. 331. 1.

КІНІНОВА СИСТЕМА КРОВІ У ХВОРИХ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ З ПОРУШЕННЯМ МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ ЗА ДАНИМИ КОМП'ЮТЕРНОЮ АНГІОГРАФІЇ

Кечин І. Л.

Вперше уяву про цереброішемічну форму артеріальної гіпертензії (ЦІФАГ) сформулював А.Л. М′ясников. В основу патогенезу ЦІФАГ А.Л.М′ясников ставив атеросклероз брахіоцефальних судин і визначав її як компенсаторну гіперфункцію систем, що забезпечують необхідне кровопостачання мозку в умовах ішемії [8]. В подальшому ці уявлення були розвинуті в працях В.А. Візіра [2], в яких він уточнив роль симпатоадреналової, простагландинової, ренін-ангіотензин-альдостеронової системи у формуванні гемодинамічного статусу у хворих з ЦІФАГ.

Раніше було встановлено, що калікреїн-кінінова система є депресорною ланкою місцевої регуляції кровотоку, яка регулює співвідношення діаметра резистивної судини, реологічні властивості крові та проникливість стінки судин [1]. Отримані клінічні дані про те, що важливим пусковим механізмом при розвитку гіпертонічної енцефалопатії є розширення мозкових артеріол, прискорення мозкового кровотоку в них, яке приводить до набряку мозку та розвитку енцефалопатії [3]. При гіпертонічній енцефалопатії активність кінінової системи в крові різко підвищена [4, 5].

Викликає інтерес вивчення залежності між активністю кінінової системи крові і ступенем оклюзії брахіоцефальних судин у хворих гіпертонічною хворобою, що був діагностований за допомогою дігітальної субтракційної ангіографії, яка є найбільш інформативним методом вивчення стану структури та функції судин у клініці [9].

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Усього обстежено 82 хворих на артеріальну гіпертензію. З них 38 з оклюзуючим атеросклерозом екстракраніальних артерій у віці 52,22±5,51 років (20 жінок та 18 чоловіків), що проявлялось у клініці у вигляді транзиторного порушення мозкового кровообігу. Контроль - 44 хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) без симптомів недостатності мозкового кровообігу у віці 49,7±4,35 років (чоловіків та жінок - по 22 особи). Рентгеноконтрастну ангіографію виконували на ангіографічному комплексі Arcogem фірми General Electric (США), з комп′ютерним додатком для дигітальної субтракційної ангіографії ДБ-300. Зображення екстракраніальних відділів артерій отримували в двух стандартних косих, а інтракраніальних - у прямій проекції. Катетер вводили в стегнову артерію і проводили у висхідний відділ аорти. Уводили 30 мл контрасту зі швидкістю 20мл/сек та проводили рентгензйомку зі швидкістю 5 кадрів на секунду з комп′ютерним накопиченням інформації. Всім хворим додатково проводили брюшну аортографію для виключення вазоренальної гіпертензії. Далі на ангіограмах у прямій проекції вибирали “зони зацікавленості”, що відповідали локалізації внутрішніх каротидних та вертебральних артерій. Курсором по периметру обводились зображення півкуль головного мозку. Потім на комп′ютері покадрово визначали густину контрастної речовини в областях, що були відмічені. Результат виводився на дисплей у вигляді “кривої виведення”. У прямокутній системі координат по осі абсцис відмічався час у секундах, по осі ординат - густина контрасту в денситах (інтервал виміру від 0 до 256 денсит). Крива в даній системі відображувала залежність густини контрасту у виучуваній зоні від часу [6].

Для визначення функції вілізієва кола всім хворим проводили транскраніальну та екстракраніальну допплерографію із спектральним аналізом сигналів на допплерографі Spectrador-S фірми DMS (Франція) з блоком МТС-3 апарата Labodor тієї ж фірми. Спектральний аналіз допплерівських сигналів давав змогу визначити середню лінійну швидкість кровотоку (TAV) в см/с, індекс циркуляторного опору R_i, співвідношення максимальної систолічної частоти до діастолічної (S/D), індекс спектрального розширення SB_i, пульсаційний індекс P_i, коефіцієнт Bernulli G у мм рт.ст., максимальну та мінімальну лінійні швидкості руху крові, що характеризують ламінарний або турбулентний типи руху крові.

Функціональний стан вілізієва кола оцінювали по стандартній методиці за допомогою компресійних проб у балах. Посилення кровотоку в надблоковій артерії при здавленні контрлатеральної загальної

каротидної артерії вказувало на функціонування передньої зв′язуючої артерії. Пробу на функціонування задньої зв′язуючої артерії виконували при реєстрації кровотоку по вертебральній артерії з пережимом іпсілатеральної загальної каротидної артерії. Збільшення швидкості кровотоку при цьому свідчило про функціонування іпсілатеральної задньої зв′язуючої артерії. Функціонування передньої зв′язуючої артерії в одну сторону оцінювалось у 2 бала, а однієї із задніх - у 1 бал. Таким чином, повністю функціонуюче вілізієве коло оцінювалося в 6 балів, а повна відсутність функції - 0 балів.

Усі обстежені хворі були розділені на III групи залежно від ступеня оклюзії ураженої судини. У I групу ввійшли 12 хворих з гемодинамічно несуттєвою оклюзією до 50%. У II групу - 12 хворих з оклюзією 50-70%, у III групу - 14 хворих з гемодинамічно суттєвою оклюзією більше 75%.

Для оцінки стану каллікреїн-кінінової системи в крові визначали активність каллікреїногена, каллікреїна, їх інгибітора - альфа-2-макроглобуліна, активність вільних кінінів та кінінази за методиками, що були запропоновані Г.С. Пасхіною [7]. Кров для аналізу брали у всіх хворих до ангіографічного обстеження з кубітальної вени.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Ізольоване враження атеросклерозом однієї з внутрішніх каротидних артерій було виявлене у 19 хворих, ізольоване ураження вертебральної артерії виявлене також у 19 хворих. При ізольованому ураженні вертебральних артерій, через анатомічні причини, частіше зустрічалися (14 из 19) менш важкі форми ішемії мозку з функцією вілізієва кола в середньому 5,15 бала.

У басейні внутрішніх каротидних артерій ступінь судинно-мозкової недостатності залежав від функції вілізієва кола. Середній бал функціонування вілізієва кола залежав від ступеня оклюзії ураженої артерії. У хворих I групи він був1 бал, у хворих II групи - 3,7 бала, у хворих III групи - 2,0 бала.

У таблиці 1 представлені дані про показники допплерівських сигналів і контрастної ангіографії. При гемодинамічно несуттєвих (I та II гр.), оклюзіях внутрішньої каротидної та вертебральної артерій показники спектрограм, що вивчалися, суттєво не відрізнялися від відповідних показників у невражених артеріях. При виражених стенотичних змінах в артеріях (III гр.) допплерографічно визначалося достовірне зниження середньої лінійної швидкості кровотоку. Відповідно ступеню оклюзії змінювалося значення індексів, форма хвилі, тембру звука до значень, що характерні для турбулентного кровотоку при підвищенному опорові кровотоку.

За даними ангіографії, у міру прогресування стенотичного процесу, спостерігалися відповідні зміни показників циркуляції контрастної речовини: зменшувалася кількість контрасту, що поступив, сповільнювався кровоток. Ці зміни у порівнянні з показниками допплерографії мали виражену залежність від ступеня оклюзії артерії. Так, до критичного звуження артерії показники допплерографії змінюються незначно за рахунок прискорення кровотоку на ділянці стенозу, а при ангіографії проходження контрасту повністю імітує поступання крові і безпосередньо відображає порушення кровотоку. При допплерографії без компресійних проб у всіх хворих відмічався турбулентний характер потоку в ураженій артерії з різким сповільненням максимальної пристіночної швидкості потоку крові до 2-4см/с при нормі до 10см/с.

При односторонньому ураженні внутрішньої каротидної артерії в підгрупі зі стенозом до 50% і зі стенозом 50-75% значної асиметрії кровотоку не спостерігалося. У підгрупі з гемодинамічно суттєвим стенозом більше 75% асиметрія кровотоку досягала 40-50%, при цьому у хворих з низькою функціональною активністю вілізієва кола (менше 3,5 балів) швидкість кровотоку у одноіменних артеріях протилежної півкулі не змінювалася, та значимої асиметрії не було.

Стан каллікреїн-кінінової системи крові хворих, що були обстежені, представлені в таблиці 2. Під час аналізу активності кініноутворюючої ланки системи (каллікреїноген, каллікреїн), активності вільних кінінів, а також кінінлімітуючої ланки (кініназа, α_2-макроглобулін) видно, що найбільш високий ступінь активації каллікреїн-кінінової системи виявлений у хворих з оклюзією від 50-75%, тоді як у хворих з оклюзією до 50% та більше 75% відмічаються хоч і підвищені цифри кінінутворюючої активності в сполученні з пониженням активності кінінлімітуючих компонентів, але ступінь активації каллікреїн-кінінової системи суттєво нижче, ніж у хворих II групи. Така активація вазопресорних поліпептидів - кінінів є компенсаторним механізмом у хворих з вираженим стенозом та низькою функціональною властивістю вілізієва кола. Активність її декілька знижується в міру сповільнення об′ємного кровотоку, можливо, в зв′язку з виснаженням каллікреїноутворення. Це підтверджується самою низькою активністю

попередника каллікреїну – каллікреїногена - при відносно високій активності каллікреїна у хворих зі стенозом брахіоцефальних артерій більше 75%.

Таблиця 1 - Показники допплерографії та ангіографії брахіоцефальних судин у хворих на артериальну гіпертензію з атеросклеротичними враженнями брахіоцефальних судин

Показники, що вивчались		Контроль ГБ-II (n=44)	Хворі на ЦІФАГ з оклюзуючим атеросклерозом (n=38)		
			До 50% (n=12)	50-75% (n=12)	Более 75% (n=14)
ВКА	**TAV, см/с**	18.37±2.71	25.51±0.217**	24.25±0.31*	14.375±0.1080
	R_1	0.555±0.045	0.564±0.044	0.572±0.044	0.756±0.051**
	S/D	2.282±0.207	2.244±0.164	2.198±0.121	1.987±0.098
	SB_1	0.632±0.088	0.664±0.096	0.710±0.102	0.766±0.098
	Максимальна густина контрасту, денсит	2.362±0.172	2.02±0.112	1.86±0.096*	1.578±0.088***
	Час проходження, с	1.754±0.058	1.750±0.058	1.8±0.062	1.98±0.078*
	Об′ємна швидкість кровотоку, денсит/с	1.370±0.099	1.154±0.068	1.033±0.061**	0.797±0.045***
ВА	**TAV, см/с**	14.12±1.52	13.46±0.19	12.56±0.242	6.703±0.049***
	R_1	0.607±0.102	0.610±0.058	0.622±0.057	0.808±0.072
	S/D	2.445±0.201	2.488±0.121	2.10±0.112	1.926±0.096*
	SB_1	0.723±0.127	0.744±0.064	0.788±0.072	0.89±0.088
	Максимальна густина контрасту, денсит	2.130±0.21	2.012±0.098	1.79±0.096	1.246±0.054***
	Час проходження, с	1.940±0.058	2.098±0.084	2.24±0.088**	2.412±0.092***
	Об′ємна швидкість кровотоку, денсит/с	1.30±0.114	0.959±0.045**	0.799±0.042***	0.517±0.032***

Примітка: * - $p<0.05$**, - $p<0.01$,*** - $p<0.001$ – достовірність різниці в порівнянні з контролем.

ВКА - внутрішня каротидна артерія, ВА - вертебральна артерія.

Таким чином, у результаті проведеного дослідження встановлено, що у хворих цереброішемічною формою артеріальної гіпертензії на фоні гемодинамічно несуттєвої оклюзії (до 50%) відмічаються прискорення лінійної швидкості кровотоку на фоні активації каллікреін-кінінової системи при незмінній об′ємній. При оклюзії брахіоцефальних судин від 50% до 75% відмічається зниження об′ємної швидкості кровотоку, подовження часу на проходження контрасту на фоні різкої активації кініноутворення. При подальшому прогресуванні оклюзії значно знижуються лінійна та об′ємна швидкості кровотоку в басейні ураженої судини на фоні зниження кініноутворення.

Таблиця 2 - Компоненти кінінової системи крові у хворих артеріальною гіпертензією

Показники, що вивчалися	Контроль	Хворі з АГ і атеросклеротичною оклюзією брахіоцефальних судин			Показник достовірності значень				
		До 50%	50-75%	Більше 75%	1-2	1-3	1-4	2-3	3-4
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Калікреїноген, ЕД/л	331.79±23.60	320.49±21.62	263.04±23.8	187.60±17.87		<0.05	<0.001		<0.05
Калікреїн, ЕД/л	35.91±4.63	32.84±4.03	125.21±10.84	83.39±6.88		<0.001	<0.001		<0.01
Кініни, мг/мл	8.14±0.28	12.39±2.23	27.11±3.18	21.23±2.08	=0.05	<0.001	<0.001	<0.001	
Кініназа, ГК/мин·мл	219.90±16.26	220.09±3.97	190.26±9.04	197.52±9.81				<0.01	
α_2-макроглобулін, И/ЕД/л	2.67±0.23	2.69±0.72	2.26±0.14	1.85±0.14			<0.01		<0.05

Слід вважати, що активація каллікреїн-кінінової системи у хворих цереброішемічною формою артеріальної гіпертензії є компенсаторно-пристосувальним механізмом, що бере участь у процесах ауторегуляції мозкового кровотоку. Прямої залежності між важкістю клінічних проявів транзиторного порушення мозкового кровообігу, лінійної та об'ємної швидкостей кровотоку і активністю каллікреїн-кінінової системи не відмічається.

Виражаємо подяку завідуючому відділенням ангіографії Запорізької областної клінічної лікарні к. м. н. Матерухіну А. М. за технічну допомогу при проведенні цих досліджень

ЛІТЕРАТУРА

1. Ванхутте П.М. Эндотелийзависимые реакции и торможение активности ангиотензинпревращающего фермента // Кардиология. - 1996. - №11 - С.71-79.
2. Визир В.А. Некоторые вопросы патогенеза, диагностики и лечения цереброишемической формы артериальной гипертензии // Врачеб. дело. - 1993. - №8 - С.56-59.
3. Гогин Е.Е., Шмырев В.И. Цереброваскулярные осложнения гипертонической болезни: дисциркуляторная энцефалопатия, инсульты // Терапевт. арх. - 1997. - №4. - С.5-10.
4. Кечин И.Л. Состояние кининовой системы при осложненных формах гипертонической болезни и принципы ее медикаментозной коррекции // Автореф.дис. … к.м.н. – Харьков, 1986 – 23 с.
5. Кечин И.Л. Роль кининовой системы в патогенезе гипертонической энцефалопатии // Тез. докл. II Всесоюзной конф. "Физиология, патофизиология и фармакология мозгового кровообращения" – Тбилиси, 1988. - С.38.
6. Матерухін А.М. Стан церебрального кровообігу при патології екстракраніальних артерій в світлі показань до хірургічного лікування// Авторефер.... дис. канд мед. наук. – К., 1995. - 25 с.
7. Пасхина Т.С. Определение компонентов кининовой системы в плазме крови/ Метод. рекомендации. - М., 1987. - 21 с.
8. Смоленский В.С. Об атеросклеротической цереброишемичекой гипертензии // Кардиология. - 1989. - №11. - С.28-31.
9. Dandson C.J., Sheikh K.H., Harrison J.K. Intravascular ultrasonography versus digital subtraction angiography. A human in vivo comparison of vessels size and morphology // J. Am. Coll. Cardiol. - 1990. - V.16, №3. - P.633-636.