

Яркова С.В.

**ДІАГНОСТИКА ТА КОРЕКЦІЯ ПОРУШЕНЬ ЦЕРЕБРАЛЬНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ
ТА РЕМОДЕЛЮВАННЯ БРАХІОЦЕФАЛЬНИХ СУДИН У ХВОРИХ НА
ДИСЦИРКУЛЯТОРНУ ЕНЦЕФАЛОПАТІЮ II СТАДІЇ**

Навчально-науковий медичний центр «Університетська клініка» ЗДМУ

Україна, E-mail:vmray@rambler.ru

Ключові слова: *церебральна гемодинаміка, цереброваскулярні захворювання, ендотеліальна дисфункція, артеріальна жорсткість, L-аргінін.*

Ключевые слова: *церебральная гемодинамика, цереброваскулярные заболевания, эндотелиальная дисфункция, артериальная жесткость, L-аргинин.*

Keywords: *cerebral hemodynamics, cerebrovascular diseases, endothelial dysfunction, arterial stiffness, L-arginine.*

Обстежено 89 пацієнтів. З них 67 хворих на дисциркуляторну енцефалопатію II стадії, з яких були виділені 2 групи, що відрізнялися методами лікування. А саме, із застосуванням L-аргініну у основній групі та без його застосування у контрольній. У пацієнтів досліджувалася церебральна гемодинаміка, еластичні властивості судин шляхом проведення дуплексного сканування екстра- та інтракраніальних артерій. Отримані дані свідчать, що у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію II стадії після лікування L-аргініном відзначається достовірне покращення показників гемодинаміки та пружно-еластичних властивостей судин.

Обследовано 89 пациентов. Из них 67 больных дисциркуляторной энцефалопатией II стадии, из которых были выделены 2 группы, отличавшиеся методами лечения. А именно, с применением L-аргинина в основной группе и без его применения в контрольной. У пациентов исследовалась церебральная гемодинамика и эластические свойства артерий путем проведения дуплексного сканирования экстра- и интракраниальных артерий. Полученные данные свидетельствуют, что у больных дисциркуляторной энцефалопатией II стадии после лечения L-аргинином отмечается достоверное улучшение показателей гемодинамики и упруго-эластичных свойств артерий.

89 patients were examined. 67 of them were sick with dyscirculatory encephalopathy II stage. They were divided in two sets by the way of treatment mode. Namely, treatment mode with using of L-arginine in the main set and without using it in the control set. The study of cerebral hemodynamics and elastic properties of arteries of the patients was carried through the duplex scanning of extra- and intracranial arteries. According to this studies there was an improvement in

hemodynamic parameters and elastic properties of arteries in the study group (sick dyscirculatory encephalopathy with II) after treatment was also noticed.

В даний час однієї з головних проблем сучасної медицини є цереброваскулярна патологія, що обумовлено значною частотою їх розвитку, великим відсотком інвалідизації та смертності. Цереброваскулярні захворювання протягом багатьох років посідають друге місце у структурі смертності населення України після ішемічної хвороби серця. В останні десятиріччя в Україні відзначається значне зростання поширеності хронічних цереброваскулярних захворювань (ЦВЗ). В Україні хронічні форми цереброваскулярної патології у структурі всіх форм ЦВЗ становить близько 90% [6]. Спостерігається збільшення судинно-мозкової патології серед осіб працездатного віку.

Тому стає актуальним всебічне вивчення проблеми судинних захворювань головного мозку. Найактуальнішими з них є питання різноманітних механізмів, які призводять до розвитку хронічної ішемії мозку – дисциркуляторної енцефалопатії (ДЕ), а також шляхів її корекції.

Слід зазначити, що артеріальна система володіє двома важливими взаємопов'язаними функціями. Перша – доставка адекватної кількості крові від серця до периферичних тканин, тобто провідна функція; друга – демпфірування коливань артеріального тиску [4].

Саме тому буферна діяльність магістральних великих артерій є неодмінною умовою адекватного функціонування серцево-судинної системи і гемодинамічного забезпечення органів, тканин. Серед характеристик судинної стінки значна увага приділяється артеріальній жорсткості [11, 12]. Порушення пружно-еластичних властивостей артерій прогресує з віком або є наслідком захворювань, таких як артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, атеросклероз та інші [1, 5]. Обговорюється роль ендотелію у регуляції локальної судинної жорсткості, головним чином вазоконстриктивні і вазодилататорні реакції судин [12]. Зниження артеріальної еластичності також є маркером збільшення ризику розвитку цереброваскулярних подій [11, 10, 14]. Є дані про наявність асоціації між тяжкістю ремоделювання брахіоцефальних артерій і зниженням регіонарного кровотоку, що відображає роль судинної стінки у підтримці адекватної ауторегуляції мозкового кровообігу. Артеріальна ригідність тісно асоційована з «німим» ураженням дрібних судин головного мозку і зниженням когнітивних функцій і є незалежним предиктором прогресування когнітивної дисфункції при тривалому спостереженні [13]. Уточнення стану артеріальної жорсткості при різних формах цереброваскулярних захворювань актуальне для з'ясування основних механізмів прогресування судинного ураження мозку і його профілактики [13].

Порушення провідної функції проявляється у вигляді стенозу або оклюзії артерій. Структурні та гемодинамічні порушення в сонних артеріях потенційно пов'язані з виникненням вогнищ ішемії у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та церебральним атеросклерозом. Зниження гемодинамічних показників приводить до гіпоперфузії і, зокрема, до хронічної ішемії головного мозку [5, 7, 8]. В останні роки велике значення у розвитку судинної патології надається порушенням з боку ендотелію, так званій ендотеліальній дисфункції (ЕД) [3,9,12, 15]. У нормі, у відповідь на стимуляцію, ендотелій реагує посиленням синтезу субстанцій, що викликають розслаблення гладких клітин судинної стінки. Найзначущим з цих речовин є ендотеліальний фактора релаксації (ЕФР) – оксид азоту [3, 15]. Субстратом для синтезу NO є аргінін. L-аргінін є умовно незамінною амінокислотою [2-3,10]. При застосуванні L-аргініну поліпшується ендотеліозалежна вазодилатація, знижується агрегація тромбоцитів і зменшується ендотеліальна адгезія моноцитів [2, 10].

Саме тому дослідження поширеності процесу атеросклеротичного ураження судин, механічних властивостей артерій – їх пружності, розтяжності, формування їх деформацій, швидкісних порушень кровообігу, – набуває останнім часом не тільки теоретичне, а й клініко-практичне значення, оскільки дозволяє проводити ранню діагностику атеросклерозу, артеріальної гіпертензії, серцево-судинного ризику, динаміки захворювання і моніторинг результатів проведеного лікування [5, 8].

Таким чином, важливим стає пошук препарату, який впливає одночасно і на гемодинаміку, і на жорсткість судинної стінки, покращуючи цим функціональні можливості головного мозку. У зв'язку з цим застосування L-аргініну є перспективним при патологічних станах, які асоціюються з підвищенням ригідності судинної стінки, зниженням перфузії головного мозку, а саме, з хронічною ішемією головного мозку.

Мета дослідження: Оптимізація діагностичних та лікувальних заходів у хворих на ДЕ II ст. шляхом вивчення особливостей церебральної гемодинаміки та стану васкулярного ремоделювання, а також вивчення клінічної ефективності та переносимості препарату L-аргініну.

Матеріали та методи дослідження. Для реалізації поставленої нами задачі було обстежено 89 пацієнтів. З них 67 хворих на ДЕ II стадії на тлі церебрального атеросклерозу, артеріальної гіпертензії або їх поєднання віком від 44 до 71 років, з яких чоловіків було 26, жінок – 41. Критеріями включення вважалися діагноз дисциркуляторна енцефалопатія II стадії на тлі церебрального атеросклерозу та артеріальної гіпертензії, вік від 40 до 74 років,

згода пацієнта на дослідження. Також обстежено 22 пацієнти відповідного віку без клінічних ознак цереброваскулярної патології (група контролю). З анамнезу стало відомо, що надмірна вага реєструвалась у 10 хворих на ДЕ II стадії, паління – у 12 пацієнтів, гіподинамія – у 32 хворих, поєднання артеріальної гіпертензії з церебральним атеросклерозом – у 27 пацієнтів. Середній бал при тестуванні когнітивних порушень за шкалою МОСА становив 23,37 балів.

Серед хворих на ДЕ II стадії залежно від лікування були виділені дві групи хворих: група хворих, які отримували терапію L-аргініном (20 хворих), та група контролю лікування (19 хворих), які отримували терапію згідно з клінічним протоколом, але без застосування вищезазначеного препарату. Пацієнти цих груп були порівнянні за статтю і віком. Препарат призначався у формі внутрішньовенної крапельної інфузії у дозі 4,2 грама на добу протягом 10 днів. У подальшому препарат призначався перорально у дозі 15 мл (3 грама) на добу протягом одного місяця.

Пацієнтам проведені наступні дослідження: клініко-неврологічне, нейропсихологічні тести (Монреальська шкала (МОСА)), Headache impact test (НІТ-бтм). Дослідження церебральної гемодинаміки здійснювалося за допомогою дуплексно-триплексного сканера LOGIQ C-5 Premium. Ехолокація екстракраніальних артерій проводилася лінійним датчиком з частотою 10 МГц, візуалізація інтракраніальних судин здійснювалася за допомогою транскраніальної локації фазованим датчиком з частотою 2,5 МГц. Вимірювання товщини інтим-медіального шару (ТІМШ) проводили по задній стінці ОСА на 1 см проксимальніше її біфуркації. Гемодинамічно незначущими вважали стенози СА величиною до 60% від вихідного діаметра судини. Характеристика атером залежно від їх ехощільності й однорідності структури проводилася за класифікацією S.E. Crawford.

У даний час найдоступнішим засобом дослідження жорсткості поверхневих судин є ультразвукова діагностика. Особливий інтерес може становити жорсткість сонних артерій через високу частоту розвитку атеросклеротичних змін. Найпоширеніший метод дослідження – це визначення швидкості поширення пульсової хвилі тиску по магістральним судинам (ШПХ). Слід зазначити, що це досить старий метод дослідження судинної системи. Ще у 1929 році в лабораторії Г.Ф. Ланга було зроблено висновок, що ШПХ є найбільш обґрунтованим і надійним показником еластичності аортальної стінки. Але у нашому дослідженні використовувався метод обчислювання деформації артерії (strain), який вважається найдоступнішим для всіх дуплексних сканерів. Показник деформації (strain) обчислюється за формулою: $(D_s - D_d) \cdot 100 / D_d$, де D_s – систолічний діаметр артерії, D_d – діастолічний діаметр артерії.

Пацієнтам з виділених груп проводилось дуплексне сканування у перший день до початку лікування, на десятий день (після закінчення курсу інфузійної терапії), а також через місяць (після курсу перорального прийому розчину L-аргініну).

Статистичне оброблення даних проводили за допомогою пакету програм Statistica 6.0. Імовірність різниці між групами пацієнтів і в динаміці у кожній групі за низкою показників визначали на підставі t-критерію Стьюдента. Результати аналізу вважалися статистично значущими при значенні $p < 0,05$.

Результати досліджень та їх обговорення.

Аналіз скарг засвідчив, що в обох групах хворих найчастіше зустрічалися скарги на головний біль (88,71%), запаморочення (74,19%), ослаблення пам'яті на поточні події (54,84%), стомлюваність (40,32%), невмотивовану тривожність (43,55%). Клінічна картина основної групи та групи контролю лікування була представлена такими синдромами: цефалічний (88,71%), вестибулярний (74,19%), астенічний (58,06%), синдромами легких (30,65%) та помірних (69,35%) когнітивних порушень. Після прийому L-аргініну у пацієнтів значно знизилася частота та інтенсивність головного болю (у 65,00%). Інтенсивність головного болю та його вплив на повсякденну діяльність хворого знизилася у середньому з $54,70 \pm 7,55$ балів за шкалою НІТ-6тм до $49,50 \pm 5,87$ балів. У хворих основної групи після лікування знизилася частота запаморочень (у 80,00%), стомлюваності (у 75,00%). Усі хворі відзначали покращення загального самопочуття, зменшення астенічних проявів.

У ході дуплексного сканування в основній групі виявлено 8 (40%) хворих зі стенотичними ураженнями брахіоцефальних артерій (БЦА), у групі контролю лікування – 6 (33,33%) хворих. Середня товщина інтимо-медіального шару (ТІМШ) в обох групах становила $0,08 \pm 0,02$ см. У пацієнтів зі стенотичними ураженнями БЦА середні значення ТІМШ ОСА були достовірно вище, ніж у хворих без документованих атером. При дослідженні атеросклеротичних бляшок (АСБ) в основній групі виявлено 5 АСБ у загальних сонних артеріях (ЗСА), 11 – у внутрішніх сонних артеріях (ВСА). В групі контролю лікування виявлено 8 атеросклеротичних бляшок у ВСА. В основній групі ураження однієї артерії реєструвалось у 3 випадках, двох – у 2 випадках, трьох артерій – у 3 випадках. У групі контролю одностороннє ураження фіксувалося у 4 випадках, ураження білатеральне – у 2 випадках. Що до якісних характеристик атеросклеротичних бляшок, слід зазначити, що в основній групі бляшок високої та переважно високої щільності було 5 (31,25% всіх АСБ). У групі контролю АСБ з такими ж якостями реєструвалися у 5 випадках (62,5%). В обох групах мали місце стенотичні ураження від 20 до 60 % за діаметром (ESCT).

При проведенні дуплексного сканування у м-режимі вимірювалися систолічний і діастолічний діаметри та обчислювалися показники деформації. Динаміка показників деформації у ході лікування наведена у таблиці № 1.

Таблиця № 1. Динаміка показників деформації ОСА, Strain, %.

Група	До лікування	Через 10 днів	Через місяць
Основна	10,02±2,48	10,32±2,50	11,31±2,31
Контрольна	9,54±1,86	9,68±1,72	10,25±1,83

Примітка: $p < 0,05$.

При аналізі показників деформації в основній групі після лікування відзначається статистично достовірне її підвищення. Слід зазначити, що після лікування достовірне підвищення пружно-еластичних властивостей судин в основній групі реєструвалося у порівнянні з відповідними показниками до лікування, а також у порівнянні з групою контролю. У групі контролю також відзначалося покращення пружно-еластичних властивостей, але воно не є достовірним. Зростання показника деформації після курсу лікування L-аргініном свідчить про покращення еластичних властивостей судинної стінки, пов'язане з цим покращення гемодинамічного забезпечення головного мозку та потенційно сприятливий вплив L-аргініну на прогноз щодо цереброваскулярних подій.

У ході дослідження швидкісних показників кровообігу оцінювалася лінійна швидкість кровообігу до лікування, після лікування L-аргініном у формі внутрішньовенних інфузій, після перорального прийому препарату. Та проводилося порівняння ефекту лікування у залежності від форми препарату та тривалості лікування. Отриманні результати наведені у таблиці №2.

Таблиця № 2. Динаміка швидкісних показників кровообігу.

Показники	До лікування		Через 10 днів		Через 1 місяць	
	Основна	Контрольна	Основна	Контрольна	Основна	Контрольна
ЗСА						
Vps, см/с	72,49±12,51	75,15±13,17	77,25±16,80	72,57±11,81	88,70±14,68	73,63±13,46
TAMAX, см/с	38,48±8,14	37,73±7,38	42,08±8,20	39,11±7,44	48,07±9,24	39,82±9,81
PI	1,32±0,25	1,38±0,26	1,30±0,21	1,30±2,33	1,28±0,20	1,29±0,21
RI	0,68±0,06	0,69±0,06	0,67±0,05	0,68±0,04	0,67±0,05	0,68±0,05
BCA						
Vps, см/с	60,25±12,83	60,74±10,05	67,36±11,49	60,46±0,88	74,07±11,21	61,24±13,29
TAMAX, см/с	38,21±10,10	38,76±8,84	41,39±9,92	36,19±10,18	47,55±10,26	39,85±8,39

PI	0,98±0,18	0,98±0,16	0,94±0,12	0,98±0,14	0,95±0,14	0,95±0,15
RI	0,58±0,06	0,60±0,06	0,58±0,04	0,61±0,04	0,60±0,05	0,60±0,05
СМА						
Vps, см/с	90,39±12,51	89,34±12,32	94,36±17,58	91,85±12,69	105,86±10,16	94,43±10,65
ТАМАХ, см/с	59,77±9,38	58,05±8,74	63,66±12,26	60,73±9,13	70,27±8,13	62,60±8,23
PI	0,86±0,10	0,88±0,12	0,83±0,08	0,85±0,07	0,84±0,08	0,87±0,07
RI	0,55±0,05	0,56±0,06	0,54±0,04	0,55±0,03	0,55±0,04	0,56±0,04

Примітка: $p < 0,05$.

При аналізі показників гемодинаміки по БЦА у основній групі після лікування відзначається статистично достовірне підвищення лінійної швидкості кровообігу (ЛШК), зниження індексів судинного опору. Слід зазначити, що після лікування достовірне підвищення ЛШК в основній групі реєструвалося у порівнянні з відповідними показниками до лікування, а також у порівнянні з групою контролю. У групі контролю також відзначалося покращення швидкісних показників, але воно не є достовірним. Враховуючи важливу роль СМА у регуляції внутрішньомозкового кровообігу, дуже важливо відзначити достовірне підвищення ЛШК у даному басейні в основній групі у порівнянні з відповідними показниками до лікування, а також у порівнянні з групою контролю. При аналізі отриманих у цьому дослідженні даних було встановлено, що при пролонгованому курсі лікування з послідовним використанням інфузійної та пероральної форм L-аргініну має місце більш значуще підвищення ЛШК у порівнянні з динамікою ЛШК при контролі сонографії через 10 днів лікування (при закінченні інфузійної терапії).

Таким чином, слід зазначити, що після курсового прийому L-аргініну з послідовним використанням інфузійної та пероральної форм препарату у хворих на ДЕ II стадії відзначалося суб'єктивне та об'єктивне покращення у вигляді зменшення скарг на головний біль, запаморочення, стомлюваність, а також поліпшення загального самопочуття. Також звертає на себе увагу покращення пружно-еластичних властивостей судин у вигляді підвищення показників деформації та покращення показників гемодинаміки після завершення курсу терапії L-аргініном.

Висновки. Результати проведених досліджень свідчать про ефективність застосування L-аргініну у лікуванні хронічної цереброваскулярної патології. На тлі прийому L-аргініну реєструвалося покращення загального самопочуття, зменшення проявів головного болю, запаморочення. Також відзначалося покращення еластичних властивостей судинної стінки, підвищення швидкісних показників кровообігу, що обумовлено впливом препарату як на пружно-еластичні властивості судин, так і на синтез ендотелій-релаксуючого фактору. Враховуючи полімодальний вплив L-аргініну на стан церебральної гемодинаміки, препарат доцільно рекомендувати для застосування у комплексній терапії хворих на ДЕ II стадії.

Відомості про автора:

Яркова Світлана Володимирівна, лікар вищої категорії, завідувач неврологічного відділення ННМЦ «Університетська клініка» Запорізького державного медичного університету.

Адреса для листування:

Яркова Світлана Володимирівна, м. Запоріжжя, 69063, вул. Кірова 83, «Університетська клініка» ЗДМУ, тел. (061)764 19 22. E-mail:vmpry@rambler.ru.

Список літератури

1. Арутюнян Н.М. Комплексное ультразвуковое исследование в диагностике клинически асимптомных ангиопатий при сахарном диабете второго типа. Автореф. дис. канд. мед. наук/ Н.М. Арутюнян – М., 2008. 17 с.
2. Бабушкина А.В. (2009) L-аргинин с точки зрения доказательной медицины/ А.В.Бабушкина // Укр. мед. часопис. — 2009. — №6(74). — С. 43–48.
3. Волошин П.В. Эндотелиальная дисфункция при цереброваскулярной патологии / П.В.Волошин, В.А.Малахов, В.А.Завгородняя — Харьков, 2006. — 92 с.
4. Камкин А.Г. Фундаментальная клиническая физиология/ А.Г. Камкин, А.А. Каменский. — Москва: издательский центр «Академия», 2004. — 1072 с.
5. Лелюк В.Г. Ультразвуковая ангиология/ В.Г.Лелюк, С.Э.Лелюк — Издание третье. М.: Реальное время, 2007. — 416 с.
6. Мищенко Т.С. Достижения в области сосудистых заболеваний головного мозга за последние 2 года / Т.С. Мищенко // Здоров'я України. — 2010. — № 5. — С. 12-13.
7. Никитин Ю. М.Современные методы диагностики поражений сосудистой системы головного мозга в клинической практике // Ю.М. Никитин // Клиническая физиология кровообращения. — 2009 . — № 3. — С. 68-72
8. Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Верещагин Н.В. Сосудистые заболевания головного мозга. М.: МЕДпресс-информ, 2009. — 350 с.
9. Alves Pereira I., Ferreira Borba E. The role of inflammation, humoral and cell mediated autoimmunity in the pathogenesis of atherosclerosis // Swiss Med Wkly. — 2008. — Vol. 138 (37-38). — P. 534-539.

10. Bai Y., Sun L., Yang T. et al. Increase in fasting vascular endothelial function after short-term oral L-arginine is effective when baseline flow-mediated dilation is low: a meta-analysis of randomized controlled trials// *Am. J. Clin. Nutr.* — 2009.— Vol. 89(1). — P.77-84.
11. Boutouyrie P., Pannier B. Measurement of arterial stiffness. In: Laurent S., Cockcroft J. Central aortic blood pressure. — 2008, — P. 41-47.
12. Henskens L.H., Kroon A.A., van Oostenbrugge R.J. et al. Increased aortic pulse wave velocity is associated with silent cerebral small-vessel disease in hypertensive patients // *Hypertension.* — 2008 — Vol.52, No 6 — P 1120–1126
13. Jatoi NA, Mahmud A, Bennett K, Feely J. Assessment of arterial stiffness in hypertension: comparison of oscillometric (Arteriograph), piezoelectronic (Complior) and tonometric (SphygmoCor) techniques. *J. Hypertens.* — 2009; Vol 27: — P.2186-2191.
14. Laurent S, Katsahian S, Fassot C, Tropeano A, Gautier Laloux B, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke*, 2003. Vol 34: — P.1203-1206.
15. Vanhoutte P.M. Endothelial dysfunction: the first step toward coronary arteriosclerosis // *Circ J.* — 2009. — Vol. 73 (4). — P. 595-601.