

УДК: 611.98:617.58/005.4-036.12/02/07:616.153.1-07

DOI: 10.15587/2313-8416.2015.56807

РОЛЬ МАРКЕРІВ СИСТЕМНОЇ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ВІДПОВІДІ У ПАТОГЕНЕЗІ ХРОНІЧНОЇ ІШЕМІЇ НИЖНІХ КІНЦІВОК

© Н. Ю. Літвінова, В. А. Черняк, В. Г. Мішалов, О. І. Кефелі-Яновська, Е. А. Джалілова, Д. Є. Дубенко, Т. Г. Шевченко

Вивчення динаміки: маркерів системної запальної відповіді, білка HIF-1, внутріклітинного вмісту вуглеводних субстратів – маркерів пентозо-фосфатного циклу при хронічній критичній ішемії нижніх кінцівок та характеру транскрипції в експерименті. Динаміка білка HIF-1 в цитоплазмі м'язової клітини демонструє, що гіпоксія є більш тяжкою за рахунок синдрому «взаємного обтяження» між ішемізованою кінцівкою і органами-мішенями

Ключові слова: хронічна ішемія, нижні кінцівки, маркери системної запальної відповіді, атеросклероз, гіпоксія

Aim. To study the dynamics of systemic inflammatory response markers and protein HIF-1 transcription in experimental model of critical CLLI, to study the content dynamics of intracellular carbohydrate substrates.

Materials and methods. The main clinical group consisted of 50 patients with no signs of diabetes aged 56 to 75 years, mostly men with CLLI and the comparison group: 25 healthy volunteers aged 45–65 years. Duplex scanning in B-mode of lower limb arteries with the ABI measure was conducted by 4–8 MHz probe. Characteristics of laboratory animals: 40 Chinchilla rabbits with an average weight of 2,5±0,5 kg; aged 15±3 months. Subgroups: I – ischemic hind limbs model by designed device and II – control 10 animals. Lower limbs tissues microcirculation was studied by the laser Doppler flowmetry method in animal models and in patients with arterial occlusion in big toe area. Histological study was performed by MSB method. Biochemical studies: levels of chemo- and cytokines by ELISA, the PPPW markers activity measurement were done by spectrophotometric methods.

Results. The dynamics of HIF-1 protein in the cytoplasm of muscle cells in vivo and in vitro demonstrated that hypoxia in progressing CLLI was more severe in vivo due to syndrome of “mutual burden” between the ischemic limb and target organs.

Conclusion. The research allowed to clarify the obscure links in CLLI pathogenesis, better reflecting its three phases, connecting with HIF-1 synthesis, and high-level chemokine and cytokines in patients suggest an important role of local and systemic inflammatory response

Keywords: cytokines, chronic lower limb ischemia, systemic inflammatory response markers, HIF-1, atherosclerosis mutual burdening syndrome, PAD, duplex scanning, ABI

1. Вступ

Загальним пусковим механізмом усіх судинних захворювань є порушення рівноваги між чинниками, що захищають та ушкоджують судини [1]. Чинники ризику діючи на пошкоджений ендотелій на тлі високих концентрацій ліпоперекисних з'єднань, сприяють активації тромбоцитів, моноцитів і лейкоцитів. Ця активація надалі посилюється за рахунок різних субстанцій опосередковуючих запалення (чинник, що активує тромбоцити, адгезивні молекули). В результаті на стінках судин відкладаються атероматозні бляшки або тромби, що ведуть до звуження чи/або закупорки судин і важкому порушенню мікроциркуляції [2].

Важливою характеристикою вираженої ішемії кінцівки, поряд із суттєвими розладами периферичної гемодинаміки, є вплив цитокинів – біологічно активних речовин, що мають походження з клітин крові, переважно з нейтрофільних лейкоцитів і тромбоцитів, на ендотелій і його функції. Таким чином, значно посилюється взаємодія між клітинами крові і ендотелієм, що має наслідком постійне звільнення

токсичних речовин, в основному з активованих лейкоцитів. Цитокіни, як медіатори запалення та імунної активності, мають ключовий вплив на функції ендотелію [3].

Запалення сприяє патологічно-біологічним атеросклеротичним змінам у пацієнтів з захворюванням периферичних артерій (ЗПА). Незадовільна та недостатня перфузія внаслідок гемодинамічно-значущого стенозу артерії сприяє появі клініки ЗПА [4]. Однак, оскільки ступінь стенозу немає чіткої кореляції з клінічними проявами у пацієнтів з ЗПА, слід також враховувати вплив негемодинамічних факторів на судини і функції скелетних м'язів, що також є важливими детермінантами клінічної важкості хронічної ішемії нижніх кінцівок. Ця гіпотеза підтверджується тим фактом, що неінвазивні методи лікування переміжної кульгавості, такі як тренування і цілостазол, покращує показник дистанції безбольової ходи без суттєвого впливу на ступінь стенозу судини [5].

Є роботи, в яких доведено, що цитокіни можуть брати участь як аутокринні або паракринні

медіатори в розвитку атеросклеротичних змін у судинах. Порушення функцій ендотелію, регульованих цитокінами, може обумовлювати початок пошкодження, його прогресування і розвиток ускладнень. Цитокіни також впливають на епітеліальні фактори тромбоутворення, зокрема активні моноцити виділяють «тканинний чинник», що є потенційним ініціатором коагуляційного каскаду [3].

2. Обґрунтування дослідження

Нещодавні дослідження показали, що системне запалення пов'язане з ЗПА. Деякі запальні біомаркери, у тому числі С-реактивний білок високої чутливості (вчСРБ), розчинні молекули адгезії (наприклад, розчинна молекула міжклітинної адгезії [pICAM]), і фактор некрозу пухлини альфа (TNF-alpha), пов'язані як з виникненням, так і клінічною вираженістю ЗПА [6]. Запалення збільшує ризик несприятливих наслідків у хворих із хронічно ішемією нижньої кінцівки (ХІНК) після шунтування артерій НК, 7 і більше того – системне запалення пов'язане з підвищенням серцево-судинної захворюваності та смертності в осіб з ЗПА. Циркулюючі моноцити периферичної крові, як відомо, чинники запального середовища, що сприяє розвитку системного атеросклерозу [7].

Тригерним моментом загибелі пухлинних клітин є активація так званого чинника, що індукується гіпоксією – ГІФ-1 (hipoxia – inducible transcription factor – 1 – HIF – 1) який знаходиться в структурі їх ДНК, через внутріклітинну його активацію викликає брак кисню в пухлинних клітинах. Відомо, що HIF-1 стимулює вироблення еритропоєтину, транспорт глюкози, зростання ендотеліальних клітин судин в пухлинних клітинах, в умовах ішемії. Білок HIF-1 також активізує транскрипцію генів, які суттєво впливають на гомеостаз кисню, серед них гени, що регулюють енергетичний метаболізм, ангиогенез, вазомоторну регуляцію, апоптоз, проліферацію і продукцію матриць в умовах гіпоксії пухлинної тканини [8].

3. Мета дослідження

Вивчення динаміки маркерів системної запальної відповіді при ХІНК та характеру транскрипції та динаміку білка HIF-1 в експериментальних умовах, вивчити динаміку внутріклітинного вмісту вуглеводних субстратів – маркерів пентозо-фосфатного циклу (ПФЦ): транскетолази і глюкозо-6-фосфатдегідрогенази.

4. Матеріали і методи

Експериментальні дослідження виконувались на базі науково-дослідного інституту фізіології ім. О. О. Богомольця, клінічні дослідження були зроблені на базі відділень судинної хірургії Олександрівської клінічної лікарні м. Києва та Головного військового госпіталю МО України.

Основну клінічну групу склали 50 хворих із ХІНК без ознак ЦД віком від 56 до 75 років (68±3,9),

переважна більшість – чоловіки. Основним критерієм включення в дослідження була наявність у хворого болю спокою в кінцівці і одиничні трофічні розлади у вигляді некрозу або виразки без уражень глибоких фасцій, сухожиль, кісток і суставів, ішемічний набряк ураженої кінцівки, тобто відповідної ішемії кінцівки III-А, III-Б і IV стадій за класифікацією Європейської асоціації ангиологів і судинних хірургів, які на протязі останніх 3-х місяців не отримували вазоактивних препаратів і з анамнезом захворювання не менше 3-х тижнів. Одиничні трофічні зміни м'яких тканин площею не менше 1 см² і не більше 5 см².

Групу порівняння склали 25 практично здорових добровольців чоловічої статі (група добровольців) віком від 45 до 65 років.

Ультразвукову доплерографію виконували на ультразвуковому апараті моделі 5000 фірми «ALOKA» (Японія) за допомогою датчиків 4 та 8 МГц. Реєстрували швидкість і напрямок кровоплину по артеріям нижніх кінцівок. Ультразвукова доплерографія артерій нижніх кінцівок проводилася з визначенням КПІ по задній великогомілкової артерії (ЗВГА) і артерії тилу стопи (АТС). З метою вимірювання регіонарного систолічного тиску (РСТ) використовували пневматичну манжету, яку накладали навколо кінцівки. Тиск у манжеті, при якому відновлювався кровотік у дистальній ділянці кінцівки під час декомпресії являє собою систолічний тиск на рівні накладання манжети. Обов'язковими умовами дослідження були максимально близька відстань між пневматичною манжеткою і місцем локації артерії, реєстрація першого систолічного комплексу під час декомпресії манжети, швидкість декомпресії манжети дорівнювала 0,3 кПа (2 мм рт. ст.) на один систолічний комплекс. РСТ визначали у положенні хворого лежачи, при температурі комфорту (18–21 °С). Оскільки показник РСТ залежить від системного артеріального тиску, розраховували індекс РСТ як відношення РСТ на голікових артеріях до тиску на плечовій артерії.

Індекс РСТ=РСТ великогомілкових артерій/АТ плечової артерії.

За об'єктивну величину артеріального перфузійного тиску приймали максимальний систолічний тиск.

Характеристика лабораторних тварин: 40 кроликів породи Шиншила, з середньою вагою 2,5±±0,5 кг; віком 15±3 міс.

Підгрупи дослідних тварин :

– I – 30 тварин у яких моделювання ішемії задніх кінцівок проводили за допомогою розробленого способу: поділена на 3 підгрупи по 10 тварин в кожній, в залежності від ст. викликаної ішемії (IIIА, IIIБ і IV ст.).

– II – контрольна, складала 10 тварин

За допомогою розробленого пристрою, що включає жорсткий турнікет, підшова якого має такі розміри : довжина 5 мм, ширина 5 мм і товщина 1 мм на піддослідних тваринах була змодельована ХІНК. До підшови турнікета нерухомо приєднаний стрижень, зовнішня частина якого (тобто та, яка залишається

ззовні після ушитої рани) являє собою лінійку. Довжина стрижня з лінійкою дорівнює 15 мм. Стрижень розташований паралельно рукоятці штовхача і здатний обертатися в різьбовому гнізді стійки. Під загальним знеболенням паховим доступом у кролика виділяють стегнову артерію протягом 1–2 см, лігують дрібні гілки, які відходять зовнішньої клубової артерії. Зовнішню клубову артерію беруть на утримувачі. Турнікет підводять під задню стінку виділеної артерії, яку укладають в затиск, що охоплює артерію з 3-х сторін. Повертаючи гвинт, підводять штовхач до передньої стінки артерії, фіксуючи тим самим просвіт артерії на 100 %. Рану повністю вшивають, при цьому робоча частина турнікета і шкала-лінійка залишаються над поверхнею зашитого рани через 2 тижні після повного загоєння післяопераційної рани, обертаючи гвинт, рухають штовхач у бік судини, тим самим звужуючи її просвіт на потрібну величину. При цьому ступінь звуження судини фіксується на шкалі-лінійці. Показником ступеня звуження судини є положення гвинта.

Дослідження макрогемодинаміки включало: регіонарний систолічний тиск (РСТ) на гомілкових артеріях з розрахунком індексів регіонарного систолічного тиску (ІРСТ). Мікроциркуляцію в тканинах нижніх кінцівок досліджували за допомогою методу ЛДФ, заснованого на віддзеркаленні гелій-неонового лазерного променя від рухомих формених елементів крові із зміною частоти відбитого сигналу згідно ефекту Доплера. Дослідження проводили на апараті «ЛАКК-2» (Лазма, Росія). Мікроциркуляцію в тканинах у хворих з оклюзією артерій досліджували у області великого пальця стопи. Вимірювання проводили після 15-хвилинної адаптації хворого. Визначали величину перфузії, тобто сумарний капілярний кровоплин, виражений в перфузійних одиницях (ПЕ). Величина перфузії в нормі складає $67,4 \pm 11,3$ ПЕ [9].

Стан ураженої кінцівки вивчали шляхом: визначення інтенсивності болю за допомогою спеціально розробленої шкали (мм), вимірювання площі трофічних змін за допомогою градуйованої сітки (см²). Гістологічні дослідження уражених м'язів, шкіри, артерій, вен виконували за допомогою метода ОКГ. Дослідження глибини апоптозу ішемізованих клітин вивчали шляхом визначення рівнів цитоплазматичного і ядерного HIF-1 за допомогою апарату "Real-time PCR-mas-lige" (Німеччина) (нМ/мг).

Біохімічні дослідження включали:

– визначення рівнів хемо-та цитокінів методом ІФА,

– визначення активності маркерів ПФЦ: транскетолази арциновим і глюкозо-6-фосфатдегідрогенази спектрофотометричними методами.

За допомогою імуоферментного аналізу із застосуванням наборів BiotrakELISASystem фірми "Healthcare", згідно з інструкціями, визначались:

IL-8 – хемоаттрактант для нейтрофілів.

IL-10 – найбільш могутній протизапальний цитокін (пригнічує функцію макрофагів і дендритних клітин).

IP-10 – хемоаттрактант активованих Т- клітин.

MIP-1 – хемоаттрактант для макрофагів, дендритних клітин, активованих Т-клітин.

SDF-1a – хемоаттрактант для моноцитів, макрофагів, дендритних клітин, Т-клітин, В-кліток і клітин попередників кровотворення.

Вміст внутрішньоклітинного глікогену розраховується за напів-кількісним аналізом при забарвленні по методу Шабада. Кількісне визначення молочної кислоти в сироватці крові проводилося за методом Бюхнера.

Визначення активності ПФЦ проводилось спектрофотометричним методом. Для оцінки достовірності виявлених змін ферментативної активності застосовували параметричні та непараметричні статистичні методи.

Зразки м'язів взяті методом пункційної біопсії після отримання у пацієнтів інформованої згоди. Точками забору матеріалу для дослідження були передня і задня групи м'язів на рівні середньої третини гомілки. Вивчення рівнів HIF-1 виробляли імуоферментним методом дослідження ПЛР по Роберту. Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням критерію Стюдента (t). Розбіжності вважалися достовірними при $p < 0,05$

5. Результати дослідження

Болі спокою фіксувалися пацієнтами самостійно щодня в один і той же час доби протягом усього часу перебування в стаціонарі на спеціальних 100-мм шкалах. Середні величини больових відчуттів були наступними: для IIIa стадії – 20 ± 3 , IIIб стадії – 35 ± 4 , для IV стадії – 70 ± 6 .

Як видно із табл. 1, рівні всіх біохімічних маркерів достовірно відрізнялися у хворих ХКІНК та у контрольній групі.

Таблиця 1

Рівні біохімічних маркерів СЗВ у хворих із ХКІНК

Біохімічний показник СЗВ (пкг/мл, М±m)	ХКІНК		Контроль	
	артерія	вена	артерія	вена
Сироватковий IL-8 хемоаттрактант для нейтрофілів	8.2±3.0	6.8±2.5	4.0±0.9	6.3±2.9
IL-10 – найбільш потужний протизапальний цитокін (пригнічує функцію макрофагів і дендритних клітин)	24±5	18±6	10±3	9±2
IP-10 хемоаттрактант активованих Т-клітин	90±10	70±10	0±0	0±0
сироватковий MIP-1 – хемоаттрактант для макрофагів, дендритних клітин, активованих Т-клітин	291±70	286±37	34±6	59±4
SDF-1a – хемоаттрактант для моноцитів, макрофагів, дендритних клітин, Т-клітин, В-клітин і клітин попередників кровотворення	28,9±6,5	28,8±6,6	8,5±0,4	9,3±1,3

Примітка: $p < 0,05$

При вивченні показників регіонарного, тканинного кровотоку, напруги кисню в шкірі і рівнів HIF-1 у м'язовій тканині піддослідних тварин (табл. 2) найбільш достовірні відмінності із контрольною групою були у тваринній моделі ІІБ та ІV стадії ішемії у рівні HIF-1 білку.

Таблиця 2

Показники регіонарного, тканинного кровотоку, напруги кисню в шкірі і рівнів HIF-1 у м'язовій тканині піддослідних тварин

Стадія хронічної ішемії	n	IPCT на ЗВБА	TcpO ₂ (мм рт. ст.)	PCT (мм рт. ст.)	рівень HIF-1 (нМ/мг актина)
Контроль	10	1,1±0,1	55,5±3,72	125,3±15,7	175±15
ІІА	10	0,7±0,1	29,36±2,92	69,3±8, 1	460±100*
ІІБ	10	0,4±0,1	17,43±3,24	38,2±6,1	104±54,8**
ІV	10	–	10,7±3,4	29,5±5,1	25±20*

Примітка: Достовірність відмінностей між контролем і кожною групою * – p<0,05, ** – p < 0,01, *** – p<0,001

При морфологічному вивченні тканин ішемізованих кінцівок були виявлені окрім облітерацій артеріальних судин множинні потовщення стінок венул, обумовлені проліферацією ендотелію і плазматичним їх просоченням з проникненням фібрину в просвіт венозних судин. Останні були тромбовані на рівні стоп і нижніх третин гомілок в 98 % досліджуваних зразків тканин.

У осіб контрольної групи вміст HIF-1 в м'язовій тканині склало 175±15,3 нМ/мг актину. У хворих з ІІА стадією ішемії показник рівня HIF-1 склав більше 360 нМ/мг актину. Значне зниження рівня HIF-1 до 100±59,4 нМ/мг актину виявлено у хворих з ІІБ стадією ішемії. При ІV стадії рівень HIF-1 склав менше 59,2 нМ/мг актину. Порівняльна характеристика транскрипції білка HIF-1 в цитоплазмі м'язової клітини in vivo і in vitro в ІІА стадії ішемії: in vitro – 454±118 нМ/мг актина, in vivo 427±94 нМ/мг актина (p<0,05). Порівняльна характеристика транскрипції білка HIF-1 в цитоплазмі м'язової клітини in vivo і in vitro в ІІБ і ІV стадіях ішемії: in vitro – 54±18 нМ/мг актина, in vivo 24±12 нМ/мг актина (p<0,05)

6. Обговорення результатів дослідження

Отримані високі рівні хемокинів і цитокинів (у 2–9 разів більше, ніж у хворих контрольної групи) свідчать про значну роль СЗВ в патогенезі ХКІНК. Динаміка білка HIF-1 передньої і задньої груп м'язів у піддослідних лабораторних тварин і контрольної групи в динаміці на етапах досліджень від 2-х тижнів до 6 місяців виявила провідну його роль у виникненні механізму запуску апоптозу ішемізованих міоцитів в умовах ХКІНК. Про це свідчать також дані про паралельне зменшення внутріклітинного вмісту глікогену, підвищення рівнів молочної кислоти і ферментів ПФЦ у лабораторних тварин з ХІЗК. Отримані в умовах гіпоксичних камер дані свідчать про те, що серед ішемізованих міоцитів у

ІІА ст. суттєвої різниці між показниками кількості білка HIF-1 in vivo і in vitro не було (p<0,05). В той же час у ІІБ ст. ішемії ця різниця склала 25,6 % (168±5 нМ/мг проти 125±6 нМ/мг) в сторону погіршення показників in vivo (p<0,05). Ще більша різниця відповідних показників була зафіксована у ІV ст. ішемії – 33,0 % (97±3 нМ/мг проти 65±2 нМ/мг) також в сторону погіршення показників in vivo (p<0,05). Таким чином, підсумовуючи результати експериментальних досліджень динаміки білка HIF-1 в цитоплазмі м'язової клітини in vivo і in vitro слід визнати, що гіпоксія в стадії ХКІЗК є більш тяжкою у живому організмі за рахунок синдрому «взаємного обтяження» між ішемізованою кінцівкою і органами-мішенями.

7. Висновки

1. Адаптаційний механізм, що зумовлює перехід ішемізованих тканин в стадії їх ХКІ на анаеробний режим життєдіяльності запускається шляхом транскрипції внутріклітинного білка HIF-1, який активізує відповідні гени.

2. Вивчення динаміки білка HIF-1 шляхом порівняльного експерименту in vivo і in vitro доводить наявність синдрому «взаємного обтяження» між ішемізованою кінцівкою і органами-мішенями.

3. Високі рівні хемокинів і цитокинів у хворих ХКІНК свідчать про значну роль місцевої і системної запальної відповіді в патогенезі ХКІНК.

4. Проведені дослідження дозволили уточнити маловивчені ланки патогенезу ХКІНК, більш повно відображаючи три його фази.

Література

- Dopheide, J. F. Inflammation is associated with a reduced number of pro-angiogenic Tie-2 monocytes and endothelial progenitor cells in patients with critical limb ischemia [Text] / J. F. Dopheide, P. Geissler, J. Rubrech, A. Trumpp, G. C. Zeller, K. Bock et. al // Angiogenesis. – 2015. doi: 10.1007/s10456-015-9489-y
- Halvorsen, Y. C. Adipose-derived stromal cells—their utility and potential in bone formation [Text] / Y. C. Halvorsen, W. O. Wilkison, J. M. Gimble // International Journal of Obesity. – 2000. – Vol. 24. – P. S41–S44. doi: 10.1038/sj.ijo.0801503
- Pant, S. Inflammation and atherosclerosis--revisited [Text] / S. Pant, A. Deshmukh, G. S. GuruMurthy, N. V. Pothineeni, T. E. Watts, F. Romeo, J. L. Mehta // Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics. – 2013. – Vol. 19, Issue 2. – P. 170–178. doi: 10.1177/1074248413504994
- Pande, R. L. Association of monocyte tumor necrosis factor α expression and serum inflammatory biomarkers with walking impairment in peripheral artery disease [Text] / R. L. Pande, J. Brown, S. Buck, W. Redline, J. Doyle, J. Plutzky, M. A. Creager // Journal of vascular surgery. – 2015. – Vol. 61, Issue 1. – P. 155–161. doi: 10.1016/j.jvs.2014.06.116
- Haas, T. L. Comprehensive Physiology [Text] / T. L. Haas, P. G. Lloyd, H.-T. Yang, R. L. Terjung; R. Terjung (Ed.). – USA: John Wiley & Sons, Inc., 2012. –2933–3017 p.
- de Graaff, J. C. Interobserver and intraobserver reproducibility of peripheral blood and oxygen pressure measurements in the assessment of lower extremity arterial disease [Text] /

J. C. de Graaff, D. T. Ubbink, D. A. Legemate, R. J. de Haan, M. J. H. M. Jacobs // Journal of Vascular Surgery. – 2001. – Vol. 33, Issue 5. – P. 1033–1040. doi: 10.1067/mva.2001.108011

7. Chavakis, E. Homing of progenitor cells to ischemic tissues [Text] / E. Chavakis, S. Dimmeler // Antioxidants & redox signaling. – 2011. – Vol. 15, Issue 4. – P. 967–980. doi: 10.1089/ars.2010.3582

8. Mahe, G. Digital obstructive arterial disease can be detected by laser Doppler measurements with high sensitivity and specificity [Text] / G. Mahe, D. A. Liedl, C. McCarter, R. Shepherd, P. Gloviczki, I. R. McPhail et. al // Journal of vascular surgery. – 2014. – Vol. 59, Issue 4. – P. 1051–1057.e1. doi: 10.1016/j.jvs.2013.10.076

9. Jaipersad, A. S. The role of monocytes in angiogenesis and atherosclerosis [Text] / A. S. Jaipersad, G. Y. H. Lip, S. Silverman, E. Shantsila // Journal of the American College of Cardiology. – 2014. – Vol. 63, Issue 1. – P. 1–11. doi: 10.1016/j.jacc.2013.09.019

10. Rooke, T. W. Management of patients with peripheral artery disease (compilation of 2005 and 2011 ACCF/AHA Guideline Recommendations): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [Text] / T. W. Rooke, A. T. Hirsch, S. Misra, A. N. Sidawy, J. A. Beckman, L. Findeiss et. al // Journal of the American College of Cardiology. – 2013. – Vol. 61, Issue 14. – P. 1555–1570. doi: 10.1016/j.jacc.2013.01.004

11. Tendera, M. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries * The Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) [Text] / M. Tendera, V. Aboyans, M.-L. Bartelink, I. Baumgartner, D. Clement, J.-P. Collet // European heart journal. – 2011. – Vol. 32, Issue 22. – P. 2851–2906. doi: 10.1093/eurheartj/ehr211

12. Willeit, P. Inflammatory markers and extent and progression of early atherosclerosis: Meta-analysis of individual-participant-data from 20 prospective studies of the PROG-IMT collaboration [Text] / P. Willeit, S. G. Thompson, S. Agewall, G. Bergstrom, H. Bickel, A. L. Catapano et. al // European journal of preventive cardiology. – 2014. doi: 10.1177/2047487314560664

References

1. Dopheide, J. F., Geissler, P., Rubrech, J., Trumpp, A., Zeller, G. C., Bock, K. et. al (2015). Inflammation is associated with a reduced number of pro-angiogenic Tie-2 monocytes and endothelial progenitor cells in patients with critical limb ischemia. *Angiogenesis*. doi: 10.1007/s10456-015-9489-y

2. Halvorsen, Y., Wilkison, W., Gimble, J. (2000). Adipose-derived stromal cells – their utility and potential in bone formation. *International Journal of Obesity*, 24, S41–S44. doi: 10.1038/sj.ijo.0801503

3. Pant, S., Deshmukh, A., GuruMurthy, G. S., Pothineni, N. V., Watts, T. E., Romeo, F., Mehta, J. L. (2013). Inflamma-

tion and Atherosclerosis--Revisited. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*, 19 (2), 170–178. doi: 10.1177/1074248413504994

4. Pande, R. L., Brown, J., Buck, S., Redline, W., Doyle, J., Plutzky, J., Creager, M. A. (2015). Association of monocyte tumor necrosis factor α expression and serum inflammatory biomarkers with walking impairment in peripheral artery disease. *Journal of Vascular Surgery*, 61 (1), 155–161. doi: 10.1016/j.jvs.2014.06.116

5. Haas, T. L., Lloyd, P. G., Yang, H.-T., Terjung, R. L.; Terjung, R. (Ed.) (2012). *Comprehensive Physiology*. USA: John Wiley & Sons, Inc., 2933–3017.

6. De Graaff, J. C., Ubbink, D. T., Legemate, D. A., de Haan, R. J., Jacobs, M. J. H. M. (2001). Interobserver and intraobserver reproducibility of peripheral blood and oxygen pressure measurements in the assessment of lower extremity arterial disease. *Journal of Vascular Surgery*, 33 (5), 1033–1040. doi: 10.1067/mva.2001.108011

7. Chavakis, E., Dimmeler, S. (2011). Homing of Progenitor Cells to Ischemic Tissues. *Antioxidants & Redox Signaling*, 15 (4), 967–980. doi: 10.1089/ars.2010.3582

8. Mahe, G., Liedl, D. A., McCarter, C., Shepherd, R., Gloviczki, P., McPhail, I. R. et. al (2014). Digital obstructive arterial disease can be detected by laser Doppler measurements with high sensitivity and specificity. *Journal of Vascular Surgery*, 59 (4), 1051–1057.e1. doi: 10.1016/j.jvs.2013.10.076

9. Jaipersad, A. S., Lip, G. Y. H., Silverman, S., Shantsila, E. (2014). The Role of Monocytes in Angiogenesis and Atherosclerosis. *Journal of the American College of Cardiology*, 63 (1), 1–11. doi: 10.1016/j.jacc.2013.09.019

10. Rooke, T. W. Management of patients with peripheral artery disease (compilation of 2005 and 2011 ACCF/AHA Guideline Recommendations): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines / T. W. Rooke, A. T. Hirsch, S. Misra, A. N. Sidawy, J. A. Beckman, L. Findeiss et. al // Journal of the American College of Cardiology. – 2013. – Vol. 61, Issue 14. – P. 1555–1570. doi: 10.1016/j.jacc.2013.01.004

11. Tendera, M., Aboyans, V., Bartelink, M.-L., Baumgartner, I., Clement, D., Collet, J.-P. et. al (2011). ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries * The Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 32 (22), 2851–2906. doi: 10.1093/eurheartj/ehr211

12. Willeit, P., Thompson, S. G., Agewall, S., Bergstrom, G., Bickel, H., Catapano, A. L. et. al (2014). Inflammatory markers and extent and progression of early atherosclerosis: Meta-analysis of individual-participant-data from 20 prospective studies of the PROG-IMT collaboration. *European Journal of Preventive Cardiology*. doi: 10.1177/2047487314560664

Дата надходження рукопису 16.11.2015

Літвінова Наталія Юрївна, кандидат медичних наук, доцент, кафедра хірургії № 4, Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, пр. Перемоги, 34, м. Київ, Україна, 02000
E-mail: hospsurg2@gmail.com

Черняк Віктор Анатолійович, доктор медичних наук, професор, кафедра оперативної хірургії та топографічної анатомії, Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, пр. Перемоги, 34, м. Київ, Україна, 02000
E-mail: ohta@nmu.ua

Мішалов Володимир Григорович, доктор медичних наук, професор, кафедра хірургії № 4, Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, пр. Перемоги, 34, м. Київ, Україна, 02000
E-mail: hospsurg2@gmail.com

Кефелі-Яновська Олена Ігорівна, кандидат медичних наук, доцент, кафедра анатомії людини, Київський національний медичний університет імені О. О. Богомольця, пр. Перемоги, 34, м. Київ, Україна, 02000
E-mail: lena.kefeli@nmu.ua

Джалілова Ельвіра Айдинівна, кандидат медичних наук, асистент, кафедра нормальної анатомії, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська 69, м. Львів, Україна, 79010
E-mail: dzhalilovae@gmail.com

Дубенко Дмитро Євгенович, медичний факультет № 2, Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, пр. Перемоги, 34, м. Київ, Україна, 02000
E-mail: dubenko.md@gmail.com

Шевченко Тарас Григорович, медичний факультет № 2, Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, пр. Перемоги, 34, м. Київ, Україна, 02000
E-mail: dubenko.md@gmail.com

УДК 616.8+616-005.8+616.8-085.2/.3
DOI: 10.15587/2313-8416.2015.56428

ЗАЛЕЖНІСТЬ ЕФЕКТИВНОСТІ ТРОМБОЛІТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ ІШЕМІЧНОМУ ІНСУЛЬТІ ВІД КЛІНІКО-ПАРАКЛІНІЧНИХ ПРЕДИКТОРІВ

© А. В. Паснок, Г. М. Пришляк, І. М. Мельнічек

Метою роботи є оцінка інформативності ряду клініко-параклінічних предикторів у прогнозуванні результатів ефективності тромболітичної терапії в найгострішому періоді ішемічного інсульту, з подальшим визначенням найбільш значимих у досягненні найменшого неврологічного дефіциту. Встановлено, що тромболітична терапія ішемічного інсульту має починатися якнайшвидше (по можливості вже у відділенні комп'ютерної томографії) з метою отримання максимальної ефективності

Ключові слова: *Активізе, альтеплаза, тромболітична терапія, інфаркт мозку, ішемічний інсульт, предиктори ефективності*

The aim of the work is an assessment of informativeness of several clinical and paraclinical predictors in prognostics of the results of effectiveness of thrombolytic therapy at the most acute period of ischemic stroke with the further definition of the most significant ones for achieving the least neurologic deficiency.

Methods of research. *There were retrospectively considered 61 patients 60,5±7,8 years old with ischemic stroke who successfully underwent thrombolytic therapy as an intravenous administration of Actilyse. These patients demonstrated the next factors of gemostasis: prothrombin time, prothrombin index, fibrinogen. For the research there were also used the scales of neurological deficiency activation (Rankin and NIHSS); ultrasound of the magistral arteries and extracranial CT of brain; methods of mathematical statistics (the definition of chances and confidence intervals ratio, Pirson and Student criteria, verification of hypothesis about the law of distribution and equality of the mean values in the both samplings.*

Results. *There were defined the most informative factors in prognostication of the good result after thrombolytic therapy. There was formed the list of output factors that the results of actilyse thrombolytic therapy effectiveness in Lviv region are depending on. There was grounded the necessity of laboratory data monitoring in patients with stroke for receiving the best results of thrombolytic therapy.*

There was established that thrombolytic therapy of ischemic stroke must begin as early as possible (in computed tomography department if possible) for receiving the maximal effectiveness. There was detected that ultrasound of magistral vessels that supply brain with blood is necessary for all patients who are candidates for thrombolytic therapy because the stenosis of the vessel lumen more than 60 % significantly worsens an effectiveness of treatment

Keywords: *Actilyse, alteplase, thrombolytic therapy, brain infraction, inshemic stroke, predictors of effectiveness*