

Оцінювання впливу інфузійної терапії на динаміку ендотеліну-1 у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом

А. І. Семененко*¹, Н. О. Семененко¹, Г. І. Хребтій², С. Л. Малик¹, Р. Я. Боднар³,
О. М. Гінгуляк²

¹Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна, ²ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна, ³ВДНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського», м. Тернопіль, Україна

Недостатньо вивченим залишається питання щодо впливу інфузійних розчинів на корекцію ендотеліального ушкодження при гострому ішемічному інсульті (ГІІ).

Мета роботи – дослідити динаміку ендотеліну-1 як одного з основних вазоконстрикторних маркерів ендотеліальної дисфункції (ЕД) при застосуванні 0,9 % NaCl, ГЕК 130, HAES-LX-5 % і маніту в пацієнтів із ГІІ.

Матеріали та методи. До дослідження залучили 32 пацієнтів із ГІІ. Як досліджувані розчини використовували колоїдно-гіперосмолярний HAES-LX-5 % (Гекотон), колоїдно-ізоосмолярний гідроксиетилкрахмаль 6 % 130/04 (ГЕК 130), гіперосмолярний маніт 15 %, ізоосмолярний 0,9 % NaCl.

Контрольна група пацієнтів отримувала тільки 0,9 % NaCl, групи порівняння – пацієнти з 0,9 % NaCl + ГЕК 130 або 0,9 % NaCl + HAES-LX-5 %, або 0,9 % NaCl + маніт. Як вазоконстрикторний маркер ЕД використовували рівень ендотеліну-1 (ЕН-1) у відповідні строки (1, 4, 7 доба).

Результати. Інфузійна терапія тільки 0,9 % NaCl негативно впливала на рівень ЕН-1 – на 7 добу спостереження його рівень зріс відносно 4 доби у 3,17 раза ($p < 0,05$). На тлі 7-денного застосування розчину маніту виявили різке наростання (підвищення порівняно з 1 та 4 добою в середньому в 3,73 та 3,48 раза) рівня досліджуваного маркера в сироватці крові ($p < 0,05$). Інфузійна терапія розчинами ГЕК 130 і HAES-LX-5 % чинила помірну депримувальну дію. Так, наприкінці спостереження групи HAES-LX-5 % та ГЕК 130 показали тенденцію ($p > 0,05$) до зниження рівня ЕН-1 порівняно з розчинами маніту та 0,9 % NaCl, що давали парадоксальне підвищення його рівня на 7 добу інфузії.

Висновки. Динаміка рівня ЕН-1 як основного вазоконстрикторного маркера при ЕД у групі пацієнтів з 0,9 % NaCl та манітом була негативною: на 7 добу спостереження його рівень вірогідно зріс відносно 4 доби у 3,17 раза для 0,9 % NaCl та 3,48 раза для маніту ($p < 0,05$). На відміну від груп пацієнтів із HAES-LX-5 % та ГЕК 130, інтенсивна терапія цими розчинами мала кращий депримувальний ефект на зростання ЕН-1.

Ключові слова:

інсульт, розчин, ендотелін, ГЕК 130, HAES-LX-5 %, 0,9 % NaCl, маніт.

Запорізький медичний журнал.

– 2019. – Т. 21, № 1(112). – С. 27–32

DOI:

10.14739/2310-1210.2019.1.155796

*E-mail:

semenenko05@gmail.com

Оценка влияния инфузионной терапии на динамику эндотелина-1 у больных с острым ишемическим инсультом

А. И. Семененко, Н. А. Семененко, Г. И. Хребтий, С. Л. Малик, Р. Я. Боднар, А. Н. Гингуляк

Недостаточно изученным остается вопрос влияния инфузионных растворов на коррекцию эндотелиального повреждения при остром ишемическом инсульте (ОИИ).

Цель работы – исследовать динамику эндотелина-1 как одного из основных вазоконстрикторных маркеров эндотелиальной дисфункции (ЭД) при применении 0,9 % NaCl, ГЭК 130, HAES-LX-5 % и маннита у пациентов с ОИИ.

Материалы и методы. В исследование включены 32 пациента с ОИИ. Как исследуемые растворы использовали коллоидно-гиперосмолярный HAES-LX-5 % (Гекотон), коллоидно-ізоосмолярний гідроксиетилкрахмал 6 % 130/04 (ГЭК 130), гиперосмолярный маннит 15 %, ізоосмолярний 0,9 % NaCl.

Контрольная группа пациентов получала только 0,9 % NaCl, группы сравнения – пациенты с 0,9 % NaCl + ГЭК 130 или 0,9 % NaCl + HAES-LX-5 %, или 0,9 % NaCl + манит. Как вазоконстрикторный маркер ЭД использовали уровень эндотелина-1 (ЭН-1) в соответствующие сроки (1, 4, 7 сутки).

Результаты. Инфузионная терапия лишь 0,9 % NaCl отрицательно влияла на уровень ЭН-1 – на 7 сутки наблюдения его уровень вырос относительно 4 суток в 3,17 раза ($p < 0,05$). На фоне 7-дневного применения раствора маннита установлено резкое нарастание (повышение по сравнению с 1 и 4 днем в среднем в 3,73 и 3,48 раза) уровня исследуемого маркера в сыворотке крови ($p < 0,05$). Инфузионная терапия растворами ГЭК 130 и HAES-LX-5 % оказала умеренное депримирующее действие. Так, в конце наблюдения группы HAES-LX-5 % и ГЭК 130 продемонстрировали тенденцию ($p > 0,05$) к снижению уровня ЭН-1 по сравнению с растворами маннита и 0,9 % NaCl, которые давали парадоксальное повышение его уровня на 7 сутки инфузии.

Выводы. Динамика уровня ЭН-1 как основного вазоконстрикторного маркера при ЭД в группе пациентов с 0,9 % NaCl и маннитом была отрицательной: на 7 сутки наблюдения его уровень достоверно вырос относительно 4 суток в 3,17 раза для 0,9 % NaCl и 3,48 раза для маннита ($p < 0,05$). В отличие от групп пациентов HAES-LX-5 % и ГЭК 130, интенсивная терапия данными растворами оказывала лучшее депримирующее воздействие на рост ЭН-1.

Ключевые слова:

инсульт, раствор, эндотелин, ГЭК 130, HAES-LX-5 %, 0,9 % NaCl, маннит.

Запорізький медичний журнал.

– 2019. – Т. 21, № 1(112). – С. 27–32

Key words:

stroke, solutions, endothelins, GEK 130, HAES-LX-5 %, 0.9 % NaCl, mannitol.

Zaporozhye

medical journal

2019; 21 (1), 27–32

Assessment of infusion therapy impact on the dynamics of endothelin-1 in patients with acute ischemic stroke

A. I. Semenenko, N. O. Semenenko, H. I. Khrebtii, S. L. Malyk, R. Ya. Bodnar, O. M. Hinhuliak

The impact of infusion solutions on endothelial damage correction in acute ischemic stroke (AIS) remains an insufficiently studied.

Purpose. To investigate the dynamics of endothelin-1 as one of the main markers of vasoconstriction and endothelial dysfunction (ED) with the use of 0.9 % NaCl, HES 130, HAES-LX-5 % and mannitol in patients with AIS.

Materials and methods. The study included 32 patients with AIS. As the investigated solutions were used: colloid hyperosmolar HAES-LX-5 % (Gecoton), colloid isoosmolar hydroxyethylstarch 6 % 130/04 (HES 130), hyperosmolar mannitol 15 %, isoosmolar 0.9 % NaCl. The control group consisted of patients who received only 0.9 % NaCl, comparison group patients received 0.9 % NaCl + HES 130 or 0.9 % NaCl + HAES-LX-5 %, or 0.9 % NaCl + mannitol. The level of endothelin-1 (EN-1) served as a vasoconstriction marker of ED at a fixed time (days 1, 4 and 7).

Results. Infusion therapy with only 0.9 % NaCl negatively affected the level of EN-1, since its level was 3.17 times increased on the 7th day of observation in comparison with the 4th day ($P < 0.05$). In the course of seven-day treatment with mannitol, a sharp increase in EN-1 serum level on average 3.73 and 3.48 times higher on day 7 ($P < 0.05$) compared to days 1 and 4, respectively, was observed. Infusion therapy with HES 130 and HAES-LX-5 % solutions produced a moderate depressing effect. So, the HAES-LX-5 % and HES 130 groups demonstrated a trend towards a decrease in EN-1 level ($P > 0.05$) at the end of observation in comparison with mannitol and 0.9 % NaCl groups, which showed a paradoxical increase in its level at the 7th day of infusion.

Conclusions. The dynamics of EN-1 level as the main vasoconstrictor marker of ED were negative in the group of patients with 0.9 % NaCl and mannitol: its level was 3.17 and 3.48 times increased in the 0.9 % NaCl and mannitol groups ($P < 0.05$), respectively, on day 7 compared to day 4 of observation. Intensive therapy with HAES-LX-5 % and HES 130 had a better depressing effect on an increase in EN-1 level than other solutions.

Інсульт є третьою основною причиною смерті та найпоширенішою причиною інвалідності у світі [1,2]. Ендотеліальна дисфункція (ЕД) відіграє важливу роль у патогенезі гострого ішемічного інсульту (ГІ). [3]. Порушення регіонарного кровообігу та розвиток ішемії можуть призводити до ЕД [4].

За сучасними рекомендаціями та джерелами фахової літератури з ЕД, є велика кількість біологічно активних речовин (ендотелін-1, NO, фактор Вілебранда, інгібітор активатора плазміногену-1, тромбомодулін тощо), зміни кількості яких можуть вказувати на наявність ЕД. Нині не з'ясований «золотий» стандартний маркер чи комбінація, що були б рекомендовані доказовою медициною як діагностичний критерій ЕД. Так, сучасна лабораторна діагностика як лабораторні маркери, що вказують на дисфункцію ендотелію та пошкодження судинних стінок, визначає ендотелін, гомоцистеїн, мікральбумінурію, фактор Вілебранда тощо [5–8].

Одними з найбільш ефективних судинозвужувальних речовин є родина ендотелінів. Найбільшу біологічну вазоконстрикторну активність має саме ендотелін-1 (ЕТ-1). Основні активатори синтезу ЕТ-1 в організмі – гіпоксія, ішемія, гострий стрес [6]. Гіперекспресія ЕТ-1 зумовлює формування патофізіологічних реакцій: підвищення ендотеліальної проникності та порушення гематоенцефалічного бар'єра (ГЕБ) [4] і, як наслідок, розвиток набряку головного мозку, лейкоцитарної інфільтрації та тромбоутворення [7]. Все це негативно впливає на судинну перфузію нервової тканини, зумовлюючи важливу роль ЕТ-1 у патогенезі ішемічного ушкодження головного мозку [6].

На думку вчених, підвищення плазмової концентрації ЕТ-1 є маркером інсульту [8], і його кількість тісно корелює з об'ємом мозкового інсульту [9].

Основні ефекти ендотелію реалізуються шляхом виділення ряду біологічно активних речовин у відповідь на певні стимули, які й визначають адекватність реакції

судинної стінки. Очевидно, що розбалансування цих регуляторних впливів призводить до змін в органах і тканинах, які є патофізіологічною основою для розвитку багатьох патологічних процесів, зокрема і набряку головного мозку при ГІ [3,10].

Доказовим сучасним методом лікування гострого ішемічного інсульту є тромболітична терапія та тромбектомія. Відбір хворих на тромболізис потребує жорстких критеріїв, тому цей метод лікування застосовують майже в 10 % хворих із ГІ [11–13].

Беручи до уваги багатогранність патогенезу ішемічного ушкодження головного мозку, фармакологічна корекція інсульту має одночасно включати вплив на основні патогенетичні ланки ішемії (зниження кровотоку, порушення кислотно-лужної рівноваги, дисбаланс в енергетичних процесах, ЕД тощо), що може бути забезпечено завдяки адекватній інфузійній терапії [2,6,14–17]. Інфузійна терапія є фундаментальною складовою інтенсивної терапії хворих на ГІ. Питання про інфузійну терапію в пацієнтів із ГІ досі не вирішені, зокрема щодо оптимального складу, об'єму, вибору та дози препаратів, якісного складу розчинів. Нині є дуже обмежена кількість чітких настанов щодо призначення інфузійної терапії у складі інтенсивної терапії хворих на ГІ [14].

Недостатньо вивченим залишається питання щодо впливу інфузійних розчинів на корекцію вазоконстрикції як одного з основних компонентів ендотеліального ушкодження при гострій церебральній ішемії, тому становило інтерес дослідження впливу інфузійної терапії на динаміку вазоконстрикторного маркера ЕД – ендотеліну-1 при ГІ.

Мета роботи

Дослідити динаміку ендотеліну-1 як одного з основних вазоконстрикторних маркерів ендотеліальної дисфункції при застосуванні ізоосмолярного 0,9 % розчину NaCl, колоїдно-ізоосмолярного розчину ГЕК 130, колоїдно-гі-

перосмолярного розчину HAES-LX-5 % та гіперосмолярного розчину маніту в пацієнтів із гострим ішемічним інсультом.

Матеріали і методи дослідження

У дослідження залучили 32 пацієнти з гострим півкульовим мозковим крововиливом (ГПМК) за ішемічним типом (недиференційованим за патогенетичним підтипом). Рандомізацію виконали за допомогою методу випадкових чисел. Середній вік пацієнтів – 71,84 ± 1,67 року. Серед обстежених 17 чоловіків і 15 жінок. У дослідження залучали пацієнтів, маса тіла яких не перевищує 120 кг. Групи не відрізнялися за віковим складом, тяжкістю захворювання та іншими вихідними показниками, що могли вплинути на результати дослідження.

Діагноз гострий ішемічний інсульт встановлювали на підставі даних комп'ютерної томографії. Основний критерій відбору – наявність у пацієнтів ГПМК за ішемічним типом та порушення свідомості за шкалою коми Глазго 12 балів і нижче, але не менше ніж 4 бали під час надходження (в середньому свідомість була 12 балів для 3 груп, крім групи з HAES-LX-5 %, де показник становив у середньому 10 балів). Досліджувані розчини:

1. Колоїдно-гіперосмолярний розчин HAES-LX-5 % (зарєєстрований в Україні у 2013 р. під назвою Гекотон), який як колоїдну основу містить полі(0-2-гідроксietил) крохмалю (середня молекулярна маса 130 000 Дальтон, ступінь молекулярного заміщення 0,4) – 5 %, а також багатоатомний спирт ксилітол – 5 %, залужнювальний компонент натрію лактат – 1,5 %, натрію хлорид – 0,8 %, калію хлорид – 0,03 %, кальцію хлорид – 0,02 %, магнію хлорид – 0,01 %. Іонний склад препарату: Na^+ – 270,7 ммоль/л, K^+ – 4,0 ммоль/л, Ca^{++} – 1,8 ммоль/л, Mg^{++} – 1,1 ммоль/л, Cl^- – 146,6 ммоль/л, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{COO}^-$ – 133,8 ммоль/л. Теоретична осмолярність препарату – 890 мосмоль/л.

2. Колоїдно-ізоосмолярний розчин гідроксietилкрохмаль 6 % 130/04 (ГЕК 130) містить в 1000 мл як колоїдну основу (0-2-гідроксietил) крохмаль (ступінь молярного заміщення – 0,4; середня молекулярна маса – 130 000 Да) 60,0 г, натрію хлорид 9,0 г, допоміжні речовини: натрію гідроксид (для корекції рН), хлористоводнева кислота (для корекції рН), вода для ін'єкцій – до 1000 мл, електроліти: Na^+ – 154 ммоль/л; Cl^- – 154 ммоль/л, теоретична осмолярність – 308 мосмоль/л.

3. Гіперосмолярний розчин маніту 15 % (манітол) – кристалоїдний гіперосмолярний розчин, містить у 1000 мл розчину маніту 150 г, допоміжні речовини: натрію хлорид – 9 г, вода для ін'єкцій до 1 л, теоретична осмолярність – 1131 мосмоль/л.

4. Ізоосмолярний 0,9 % розчин NaCl в 1 мл як кристалоїдну основу містить натрію хлориду 0,009 г, теоретична осмолярність – 308 мосмоль/л.

Пацієнтів із ГПМК за ішемічним типом поділили на 4 групи:

1 група 0,9 % NaCl – пацієнти, які протягом 7 діб додатково до базисної терапії отримували 0,9 % NaCl;

2 група ГЕК 130 – пацієнти, які протягом 7 діб додатково до базисної терапії отримували 0,9 % NaCl + ГЕК 130;

3 група HAES-LX-5 % – пацієнти, які протягом 7 діб додатково до базисної терапії отримували 0,9 % NaCl + HAES-LX-5 %;

4 група маніту – пацієнти, які протягом 7 діб додатково до базисної терапії отримували 0,9 % NaCl + маніт.

Інфузійні розчини вводили внутрішньовенно (в/в) крапельно в дозі 2,5 мл/кг із частотою 2 рази на добу, старт інфузії – одразу після підтвердження діагнозу, і надалі щодоби через кожні 12 год протягом 7 діб.

Контрольна група – пацієнти, які з інфузійних розчинів отримували тільки 0,9 % NaCl, група порівняння – хворі, які отримували 0,9 % NaCl + ГЕК 130 або 0,9 % NaCl + HAES-LX-5 %, або 0,9 % NaCl + маніт. Усі групи порівняння одержували не тільки досліджувані розчини у визначеній дозі, але й 0,9 % розчин NaCl, оскільки відмовитись від нього неможливо. Кількість 0,9 % NaCl і добовий об'єм інфузії (в/в) у кожній групі дослідження вірогідно не відрізнявся. Сумарний об'єм в/в інфузії за добу становив у середньому 1000 [800; 1300]. Базисну терапію призначали згідно з наказом МОЗ України від 03.08.2012 № 602.

Вміст ендоделіну-1 (EH-1) у сироватці крові на 1, 4, 7 добу інсульту визначали імуноферментним методом (ELISA), використовуючи набір «ENDOTHELIN (1-21)» (Biomedica, Австрія) відповідно до інструкції фірми-виробника.

Статистично результати опрацювали за допомогою методів варіаційної статистики з використанням програми StatSoft Statistica v. 6.0. Результати рівнів ендоделіну-1 наведені як $M \pm m$, де M – середнє значення показника, m – стандартна похибка. Використовували параметричний критерій t Стьюдента для нормального розподілу, непараметричний критерій Манна-Уїтні (Mann-Whitney U test) за його відсутності, парний критерій Вілкоксона (Wilcoxon matched pairs test) для визначення значущих змін у динаміці всередині групи. Статистичну значущість різниці між порівнюваними величинами вважали вірогідною при $p < 0,05$.

Результати

У групі 0,9 % NaCl на 1 добу терапії рівень маркера EH-1 коливався в діапазоні 3,738 ± 1,440 фмоль/мл, що було невірогідно більше, ніж на тлі застосування всіх інших розчинів, крім ГЕК 130, рівень якого був у 1,37 раза більшим, $p > 0,05$. На 4 добу у групі 0,9 % NaCl значення EH-1 знизились до 0,738 ± 0,190 фмоль/мл, що у майже вп'ятеро менше, ніж у попередній строк ($p < 0,05$). У названий термін інсульту рівень EH-1 був вірогідно меншим, ніж на тлі інфузійної терапії HAES-LX-5 %, ГЕК 130 і манітолом у середньому в 4,69, 7,51 та 2,25 раза. Наприкінці спостереження його рівень знову вірогідно збільшився щодо 4 доби у 3,17 раза ($p < 0,05$). Отже, продовження терапії хворим 0,9 % NaCl до 7 діб мало негативний вплив на рівень EH-1 (табл. 1).

У групі маніту на тлі 7-денного застосування цього розчину визначили різке наростання (підвищення порівняно з 1 та 4 добою в середньому в 3,73 та 3,48 раза) рівня маркера EH-1 у сироватці крові. Це вказує на те, що тривале 7-денне застосування маніту спричиняє прогресування вазоконстрикторних механізмів ЕД.

Таблиця 1. Динаміка рівня ендотеліну-1 (фмоль/мл) у сироватці крові пацієнтів з ішемічним інсультом на тлі терапії різними інфузійними розчинами (M ± m)

Групи	Тривалість інфузійної терапії (доба)		
	1	4	7
0,9 % NaCl	3,738 ± 1,440	0,738 ± 0,190 ^{***}	2,338 ± 0,170
HAES-LX-5 %	2,513 ± 0,412	3,463 ± 1,029	1,513 ± 0,380
Маніт	1,543 ± 0,310 [#]	1,657 ± 0,160	5,760 ± 1,620 ^{***}
ГЕК 130	5,117 ± 1,700	5,543 ± 2,050	2,014 ± 0,240

*: p < 0,05 щодо фізіологічного розчину NaCl у відповідний строк; #: p < 0,05 щодо ГЕК 130 у відповідний строк; *: p < 0,05 щодо маніту у відповідний строк; **: p < 0,05 щодо 1 доби у відповідній дослідній групі; ***: p < 0,05 щодо 4 доби у відповідній дослідній групі.

Інфузійна терапія розчинами ГЕК 130 і HAES-LX-5 % мала помірний депримувальний ефект на зростання ЕН-1 упродовж перших 4 дб терапії та не мала вірогідних відмінностей порівняно з застосуванням інших розчинів (крім пікової деескалації рівня ЕН-1 на тлі 0,9 % розчину NaCl на 4 добу). Семиденна інфузійна терапія у групах HAES-LX-5 % та ГЕК 130 показала тенденцію (p > 0,05) до зниження рівня маркера ЕН-1 порівняно з розчинами маніту та 0,9 % NaCl, що спричиняли парадоксальне підвищення його рівня на 7 добу інфузії порівняно з 4 добою спостереження.

Обговорення

ЕН-1 – пептид, що має потужні вазоконстрикторні властивості. Він є найсильнішим з усіх ендогенних вазоконстрикторів. Доведено, що підвищення рівня ендотеліну-1 в крові безпосередньо пов'язане зі збільшенням частоти розвитку ішемії [5]. Оцінюючи здатність розчинів, які досліджували, впливати на динаміку основного вазоконстрикторного маркера ЕН-1, зростання якого в умовах гіпоксії та ішемії може свідчити про розвиток ЕД [5–8], встановили, що інфузійні розчини мали неоднозначний вплив на його рівень у крові пацієнтів із ГІІ (табл. 1). При гострій церебральній ішемії всі розчини мали модулювальний ефект на збільшення рівня ЕН-1 як одного з основних вазоконстрикторних маркерів ЕД, однак суттєво розрізнялися за впливом на поетапність її розвитку. Так, у деяких випадках мала місце парадоксальна реакція: позитивна динаміка на початкових етапах терапії діаметрально змінювалася наприкінці спостереження, коли відзначали чергове підвищення рівня ЕН-1.

У фізіологічних концентраціях ЕН-1 діє на ендотеліальні рецептори, викликаючи вивільнення чинників релаксації, а в вищих активує рецептори на клітинах гладеньких м'язів, стимулюючи стійку вазоконстрикцію. Отже, за допомогою одного і того самого фактора реалізуються 2 протилежні судинні реакції (скорочення і розслаблення), що викликані різними механізмами [5]. Негативна динаміка досліджуваного маркера у групі 0,9 % NaCl на 7 добу спостереження опосередковано вказує на формування та підтримання вазоконстрикції. Розвиток ЕД тісно пов'язаний з обміном монооксиду азоту, коригувальний вплив на інтенсифікацію якого має експресія різних ізоформ NO-синтаз. Саме гіперекспресія індукцибельної кальційзалежної NO-синтази відіграє провідну роль у розвитку ЕД в умовах інсульту [15]. Тригерним фактором до її надмірного утворення є підвищення рівня іонів кальцію, що супроводжується

гіперактивацією NMDA-рецепторів, розвитком глутаматної ексайтотоксичності та завершується нейродеструктивними процесами. Попередні дослідження [16,17] показали: на тлі 0,9 % розчину NaCl наявні стабільно високі титри NSE, що вказує на тривалий перебіг глутаматної ексайтотоксичності, а значить і підвищений вміст вільного іонізованого кальцію, який необхідний для розвитку ЕД.

Аналізуючи рівень ЕН-1 у групі маніту, можна відзначити негативний вплив цього розчину на ендотелій судин мікроциркуляторного річища при введенні протягом 7 дб. Підвищення рівня досліджуваного маркера ЕН-1 у сироватці крові на 7 добу можна пов'язати із негативним впливом розчину маніту на ендотелій судин мікроциркуляторного річища при тривалому введенні, інший можливий механізм – підтримання високих концентрацій іонів кальцію в результаті вторинної ішемізації головного мозку.

Терапевтичний ефект HAES-LX-5 % та ГЕК 130 на рівень ЕН-1, що є одним з основних вазоконстрикторних маркерів ЕД, узгоджується з даними, які отримали раніше, щодо впливу на динаміку активності NSE [16,17]. Зменшення нейродеструкції на тлі HAES-LX-5 % та ГЕК 130 свідчить про гальмування глутаматної ексайтотоксичності, а отже вказує на врівноваженість у коливаннях іонізованого кальцію. Це, очевидно, проявляється у пригніченні експресії кальційзалежної NO-синтази, що призвело до гальмування розвитку ЕД, маркером чого є зниження титрів ЕН-1 упродовж усього терміну інтенсивної терапії.

Висновки

1. Динаміка рівня ендотеліну-1 як основного вазоконстрикторного маркера ендотеліальної дисфункції у групі пацієнтів із 0,9 % NaCl і манітом була негативною: на 7 добу спостереження його рівень вірогідно зріс щодо 4 доби у 3,17 раза для 0,9 % NaCl і на 3,48 раза для маніту (p < 0,05).

2. Інтенсивна терапія інфузійними розчинами HAES-LX-5 % та ГЕК 130 мала кращий депримувальний ефект на зростання ендотеліну-1 порівняно з групами 0,9 % NaCl і маніту.

3. Оцінюючи вплив ізоосмолярного 0,9 % розчину NaCl, колоїдно-ізоосмолярного розчину ГЕК 130, колоїдно-гіперосмолярного розчину HAES-LX-5 % та гіперосмолярного розчину маніту в пацієнтів із гострим ішемічним інсультом на процеси формування ендотеліального ушкодження за рівнем вазоконстрикторного маркера ендотеліну-1, можна відзначити стабільну протективну дію на ендотелій протягом усього періоду спостереження тільки у групах HAES-LX-5 % і ГЕК 130.

Перспективи подальших досліджень. Терапевтичний ефект, що отриманий від інфузійної терапії досліджуваними розчинами, є підставою для вивчення захисної дії інфузійних препаратів інших груп при гострому ішемічному інсульті.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:

Семененко А. І., д-р мед. наук, професор каф. анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.
 Семененко Н. О., канд. мед. наук, асистент каф. внутрішньої медицини медичного факультету № 2, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.
 Хребтій Г. І., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини, ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.
 Малик С. Л., канд. мед. наук, асистент каф. нервових хвороб, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.
 Боднар Р. Я., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішньої медицини № 2, ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського», Україна.
 Гінгуляк О. М., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини, ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Сведения об авторах:

Семененко А. И., д-р мед. наук, профессор каф. анестезиологии, интенсивной терапии и медицины неотложных состояний, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Украина.
 Семененко Н. А., канд. мед. наук, ассистент каф. внутренней медицины медицинского факультета № 2, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Украина.
 Хребтий Г. И., канд. мед. наук, доцент каф. внутренней медицины, физической реабилитации и спортивной медицины, ВГУЗ «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.
 Малик С. Л., канд. мед. наук, ассистент каф. нервных болезней, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Украина.
 Боднар Р. Я., канд. мед. наук, доцент каф. внутренней медицины № 2, ВГУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского», Украина.
 Гингуляк А. Н., канд. мед. наук, доцент каф. внутренней медицины, физической реабилитации и спортивной медицины, ВГУЗ «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Information about authors:

Semenenko A. I., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.
 Semenenko N. O., MD, PhD, Assistant of the Department of Internal Medicine of Medical Faculty № 2, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.
 Khrebtii H. I., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine, Physical Rehabilitation and Sports Medicine, Higher State Educational Establishment "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine.
 Malyk S. L., MD, PhD, Assistant of the Department of Nervous Diseases, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.
 Bodnar R. Ya. MD, PhD, Associated Professor of the Department of Internal Medicine N 2, Horbachevsky Ternopil State Medical University, Ukraine.
 Hinhuliak O. M., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine, Physical Rehabilitation and Sports Medicine, Higher State Educational Establishment "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine.

Надійшла до редакції / Received: 23.04.2018
 Після доопрацювання / Revised: 10.05.2018
 Прийнято до друку / Accepted: 01.06.2018

Список літератури

- [1] Appleton J.P. Blood pressure management in acute stroke / J.P. Appleton, N. Sprigg, P.M. Bath // *Stroke Vasc Neurol.* – 2016. – Vol. 1. – Issue 2. – P. 72–82.
- [2] Canadian Stroke Best Practice Recommendations: Mood, Cognition and Fatigue Following Stroke practice guidelines, update 2015 / G.A. Eskes, K.L. Lancôt, N. Herrmann, et al. // *Int. J. Stroke.* – 2015. – Vol. 10. – Issue 7. – P. 1130–40.
- [3] Proteomic Signature of Endothelial Dysfunction Identified in the Serum of Acute Ischemic Stroke Patients by the iTRAQ-Based LC-MS Approach / R. Sharma, H. Gowda, S. Chavan, et al. // *J. Proteome Res.* – 2015. – Vol. 14. – Issue 6. – P. 2466–2479.
- [4] Circulating endothelial progenitor cells and the risk of vascular events after ischemic stroke / J. Martí-Fàbregas, R. Delgado-Mederos, J. Crespo, et al. // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10. – Issue 4. – P. e0124895.
- [5] Катеренчук І.П. Клінічна оцінка, діагностичне та прогностичне значення результатів лабораторних досліджень. Частина 1: Кардіологія / І.П. Катеренчук. – Полтава: Медкнига, 2015. – 96 с.
- [6] Состояние функции эндотелия при ишемических нарушениях мозгового кровообращения / М.А. Домашенко, С.В. Орлов, М.В. Костырева, и др. // *Неврологический журнал.* – 2007. – Т. 12. – №6. – С. 10–14.
- [7] Роль оксида азота и эндотелина-1 в развитии ишемических нарушений мозгового кровообращения / А.Ю. Рябченко, А.М. Долгов, Е.Н. Денисов, Н.Г. Гуманова // *Неврологический вестник. Журнал им. В.М. Бехтерева.* – 2014. – Т. 46. – №1. – С. 34–37.
- [8] Associations among cerebral microbleeds, cerebral large-artery diseases and endothelial function / Q. Peng, Y. Huang, W. Sun, H. Xing // *Chin. Med. J. (Engl.)*. – 2014. – Vol. 127. – Issue 18. – P. 3204–3208.
- [9] Serum nitrate and nitrite levels in patients with hypertension and ischemic stroke depend on diet: a multicenter study / N.G. Gumanova, N.V. Teplova, A.U. Ryabchenko, E.N. Denisov // *Clin. Biochem.* – 2015. – Vol. 48. – Issue 1–2. – P. 29–32.
- [10] Endothelial dysfunction abrogates the efficacy of normobaric hyperoxia in stroke / H.K. Shin, F. Oka, J.H. Kim, et al. // *J. Neurosci.* – 2014. – Vol. 34. – Issue 46. – P. 15200–15207.
- [11] Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke: calculation of dose based on estimated patient weight can increase the risk of cerebral bleeding / A. García-Pastor, F. Díaz-Otero, C. Funes-Molina, et al. // *J. Thromb. Thrombolysis.* – 2015. – Vol. 40. – Issue 3. – P. 347–352.
- [12] How to manage thrombolysis interruptions in acute stroke? / S. Brodehl, A. Günther, O.W. Witte, C.M. Klingner // *Clin. Neuropharmacol.* – 2015. – Vol. 38. – Issue 3. – P. 85–88.
- [13] Intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke occurring during hospitalization for transient ischemic attack / G. Tsvigoulis, V.K. Sharma, R. Mikulik, et al. // *Int. J. Stroke.* – 2014. – Vol. 9. – Issue 4. – P. 413–418.
- [14] Fluid therapy in neurointensive care patients: ESICM consensus and clinical practice recommendations / M. Oddo, D. Poole, R. Helbok, et al. // *Intensive Care Med.* – 2018. – Vol. 44. – Issue 4. – P. 449–463.
- [15] Куровська В.О. Патогенетичні критерії диференціації ролі NO-залежних механізмів в ішемічних і реперфузійних пошкодженнях головного мозку: автореф. дис. на здобуття наукового ступеня к.мед.н.: спец. 14.03.04 «Патологічна фізіологія» / В.О. Куровська. – Чернівці, 2012. – 19 с.
- [16] Семененко А.І. Динаміка активності нейрон-специфічної енолази та вмісту білка S 100 у крові щурів за умов гострого порушення мозкового кровообігу та курсового введення 0,9 % розчину NaCl / А.І. Семененко // *Фармакологія та лікарська токсикологія.* – 2013. – №6(36). – С. 9–13.
- [17] Семененко А.І. Активність нейрон-специфічної енолази у пацієнтів з гострим ішемічним інсультом на фоні корекції інфузійними розчинами / А.І. Семененко // *Біль, знеболення і інтенсивна терапія.* – 2016. – №4(77). – С. 52–58.

References

- [1] Appleton, J. P., Sprigg, N., Bath, P. M. (2016). Blood pressure management in acute stroke. *Stroke Vasc Neurol*, 1(2), 72–82. doi: 10.1136/svn-2016-000020.
- [2] Eskes, G. A., Lancôt, K. L., Herrmann, N., Lindsay, P., Bayley, M., Bouvier, L., et al. (2015). Canadian Stroke Best Practice Recommendations: Mood, Cognition and Fatigue Following Stroke Practices Guidelines, update 2015. *Int. J. Stroke*, 10(7), 1130–40. doi: 10.1111/ijls.12557.
- [3] Sharma, R., Gowda, H., Chavan, S., Advani, J., Kelkar, D., Kumar, G. S., Bhattacharjee, M., et al. (2015). Proteomic Signature of Endothelial Dysfunction Identified in the Serum of Acute Ischemic Stroke Patients by the iTRAQ-Based LC-MS Approach. *J. Proteome Res*, 14(6), 2466–2479. doi: 10.1021/pr501324n.
- [4] Martí-Fàbregas, J., Delgado-Mederos, R., Crespo, J., Peña, E., Marín, R., Jiménez-Xarrié, E., et al. (2015). Circulating endothelial progenitor cells and the risk of vascular events after ischemic stroke. *PLoS One*, 10(4), e0124895. doi: 10.1371/journal.pone.0124895.

- [5] Katerhenchuk, I. P. (2015). *Klinichna otsinka, diahnostychna ta prohno- stychna znachennia rezultativ laboratornykh doslidzen. Chastyna 1: Kardiolohiia [Clinical evaluation, diagnostic and prognostic value of the results of laboratory research. Part 1: Cardiology]*. Poltava: Medknyha. [in Ukrainian].
- [6] Domashenko, M. A., Orlov, S. V., Kostyeva, M. V., Tanashyan, M. M., Ionova, V. G., & Suslina, Z. A. (2007). Sostoyanie funktsii e'ndoteliya pri ishemicheskikh narusheniyakh mozgovogo krovoobrascheniya [The endothelial functional status in patients with ischemic cerebrovascular disorders]. *Nevrologicheskij zhurnal*, 12(6), 10–14. [in Russian].
- [7] Ryabchenko, A. Yu., Dolgov, A. M., Denisov, E. N., & Gumanova, N. G. (2014). Rol' oksida azota i e'ndotelina-1 v razvitii ishemicheskikh narushenij mozgovogo krovoobrascheniya [Role of nitric oxide and endothelin-1 in the development of ischemic disorders of cerebral circulation]. *Nevrologicheskij vestnik. Zhurnal im. V.M. Behтереva*, 46(1), 34–37. [in Russian].
- [8] Peng, Q., Huang, Y., Sun, W., & Xing, H. (2014). Associations among cerebral microbleeds, cerebral large-artery diseases and endothelial function. *Chin. Med. J. (Engl)*, 127(18), 3204–3208.
- [9] Gumanova, N. G., Teplova, N. V., Ryabchenko, A. U., & Denisov, E. N. (2015). Serum nitrate and nitrite levels in patients with hypertension and ischemic stroke depend on diet: a multicenter study. *Clin. Biochem*, 48(1–2), 29–32. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2014.10.010.
- [10] Shin, H. K., Oka, F., Kim, J. H., Atochin, D., Huang, P. L., & Ayata, C. (2014). Endothelial dysfunction abrogates the efficacy of normobaric hyperoxia in stroke. *J. Neurosci*, 34(46), 15200–15207. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1110-14.2014.
- [11] García-Pastor, A., Díaz-Otero, F., Funes-Molina, C., Benito-Conde, B., Grandes-Velasco, S., Sobrino-García, P., et al. (2015). Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke: calculation of dose based on estimated patient weight can increase the risk of cerebral bleeding. *J. Thromb. Thrombolysis*, 40(3), 347–52. doi: 10.1007/s11239-015-1232-4.
- [12] Brodoehl, S., Günther, A., Witte, O. W., & Klingner, C. M. (2015). How to manage thrombolysis interruptions in acute stroke? *Clin. Neuropharmacol*, 38(3), 85–88. doi: 10.1097/WNF.000000000000081.
- [13] Tsvigoulis, G., Sharma, V. K., Mikulik, R., Krogias, C., Haršány, M., Bavarsad Shahripour, R., et al. (2014). Intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke occurring during hospitalization for transient ischemic attack. *Int. J. Stroke*, 9(4), 413–418. doi: 10.1111/ijs.12125.
- [14] Oddo, M., Poole, D., Helbok, R., Meyfroidt, G., Stocchetti, N., Bouzat, P., et al. (2018). Fluid therapy in neurointensive care patients: ESICM consensus and clinical practice recommendations. *Intensive Care Med*, 44(4), 449–463. doi: 10.1007/s00134-018-5086-z.
- [15] Kurovska, V. O. (2012). *Patohenetychni kryterii dyferentsiatsii roli NO-zaleznykh mekhanizmiv v ishemichnykh i reperfuziynykh poshkodzhenniakh holovnoho mozku (Avtoref. dis...kand. med. nauk)*. [Pathogenetic Criteria for Differentiation of NO-Fallow Mechanisms in the Inhumous and Reperfusion Poses of the Brain] (Extended abstract of candidate's thesis). Chernivtsi. [in Ukrainian].
- [16] Semenenko, A. I. (2013). Dynamika aktyvnosti neiron-spetsyficnoi enolazy ta vmistu bilka S 100 u krovi schuriv za umov hostroho porushennia mozkovoho krovoobihu ta kursovoho vvedennia 0,9% rozchynu NaCl [The dynamics of neuron specific enolase activity and protein S 100 level in rat's blood under of acute disorder of the cerebral circulation and course intravenous injection of 0,9% solution NaCl]. *Farmakolohiia ta likarska toksykolohiia*, 6(36), 9–13. [in Ukrainian].
- [17] Semenenko, A. I. (2016). Aktyvnist neiron-spetsyficnoi enolazy u patsientiv z hostrym ishemichnym insultom na foni korektsii infuziynykh rozchynamy [Act ivity of neuron-specific enolase in patient s with ac ute ischemic stroke on the background of correction of infusion solut ions]. *Bil. znebolennia i intensyvna terapiia*, 4(77), 52–58. [in Ukrainian]. doi: [https://doi.org/10.25284/2519-2078.4\(77\).2016.94295](https://doi.org/10.25284/2519-2078.4(77).2016.94295).