

# Периферичний вміст CD34<sup>+</sup>-клітин та їх взаємозв'язки з процесами цереброваскулярної реактивності у хворих із наслідками інфаркту мозку при гіпертонічній хворобі III стадії

В.А. Візір, І.М. Волошина  
Запорізький державний медичний університет

**Резюме.** У статті наведено результати визначення периферичного вмісту CD34<sup>+</sup>-клітин та їх взаємозв'язків із процесами цереброваскулярної реактивності у 80 пацієнтів (47 чоловіків, 33 жінки) із гіпертонічною хворобою (ГХ) II стадії (30 пацієнтів) та ГХ III стадії (50 хворих, що перенесли ішемічний інсульт із давністю більше одного року).

**Ключові слова:** периферичний вміст, CD34<sup>+</sup>-клітини, цереброваскулярна реактивність, інфаркт мозку, гіпертонічна хвороба III стадії.

Ендотеліальні клітини-попередники (ЕКП) CD34<sup>+</sup> – центральна ланка судинного гомеостазу як джерело численних факторів росту ангиогенезу при ішемії [7]. Ці клітини мають кісткомозкове походження, потрапляють у периферичний кровоток і відіграють ключову роль у процесах диференціювання, регенерації ендотелію, а також неоваскуляризації та ангиогенезу. Накопичені експериментальні й клінічні дослідження свідчать про те, що при серцево-судинних захворюваннях (ССЗ) включно з артеріальною гіпертензією (АГ), діабетом, дисліпідемією, тютюнопалінням і гіподинамією, спостерігається вірогідне погіршення диференціювання, проліферації та функції ЕКП [6]. У низці спостережень було показано, що рівень циркулюючих ЕКП асоціюється не тільки із кумулятивним кардіоваскулярним ризиком, але й має прогностичне значення для майбутніх серцево-судинних подій і прогресування атеросклерозу у хворих на ішемічну хворобу серця [7]. Клінічних досліджень, присвячених вивченню участі CD34<sup>+</sup>-клітин у патогенезі цереброваскулярних захворювань, накопичено недостатньо для формування остаточних висновків. В одних дослідженнях спостерігали вірогідне збільшення пулу CD34<sup>+</sup>-клітин у периферичній крові осіб із гострим інсультом [4]. Результати інших досліджень свідчать про прямий корелятивний взаємозв'язок між зниженням рівня ЕКП й тяжчим неврологічним дефіцитом і гіршим прогнозом хворих із гострою церебральною ішемією [5]. Незважаючи на перспективність оцінки стану ендотелію за характеристиками пулу CD34<sup>+</sup>-клітин у

периферичній крові, існує чимало технічних складнощів та дискусійних питань. По перше, процес виділення, фіксації, фарбування та кількісний аналіз CD34<sup>+</sup>-клітин є досить трудомістким і доступним лише в спеціалізованих лабораторіях. По-друге, не встановлені взаємозв'язки між нейрогуморальними модуляторами ендотеліальної функції та вмістом CD34<sup>+</sup>-клітин як в нормі, так і при патологічних станах, асоційованих зі змінами судинної реактивності та ремоделювання.

**Мета дослідження** – визначити периферичний вміст CD34<sup>+</sup>-клітин та їх взаємозв'язки з процесами цереброваскулярної реактивності у хворих із наслідками інфаркту мозку при гіпертонічній хворобі (ГХ) III стадії.

## Матеріали та методи

Обстежено 80 пацієнтів (47 чоловіків, 33 жінки) із ГХ II стадії (30 пацієнтів) та ГХ III стадії (50 хворих, що перенесли ішемічний інсульт давністю більше ніж 1 рік) у віці 41-65 років, середній вік 54±2,8 роки згідно з рекомендаціями Української асоціації кардіологів [3]. Контрольну групу склали 10 практично здорових нормотензивних пацієнтів (6 чоловіків і 4 жінки) віком 37-57 років, середній вік 50±4,2 років. Виключення вторинної АГ здійснювалось за програмою, рекомендованою Українською асоціацією кардіологів і протоколом надання медичної допомоги хворим на гіпертонічну хворобу, відповідно до наказу МОЗ України від 03.07.2006 р. №436. Проведення

дослідження погоджено із локальним етичним комітетом ЗДМУ. До початку дослідження кожен хворий добровільно здійснював процедуру підписання інформованої згоди.

Відповідно до мети та задач дослідження хворі на ГХ були розподілені на 2 клінічні групи спостереження залежно від стадії захворювання. Усім пацієнтам було проведено загальноклінічне обстеження із визначенням клінічного АТ; дуплексне сканування екстракраніальних артерій (ЕКА) для вимірювання товщини інтимо-медіального сегменту (ТІМС) загальних сонних артерій, виявлення ймовірних атером; транскраніальна доплерографія для визначення кінетичних характеристик інтракраніального кровотоку. Стан цереброваскулярної реактивності оцінювали за допомогою гіперкапнічної навантажувальної проби із затримкою дихання на 30 с з оцінкою показників через 3 хв (у період максимальної дилатації). Визначали час відновлення початкових параметрів кровотоку й тип судинної реактивності (нормальна реакція, гіпореактивний стан чи парадоксальна реактивність).

Отримані результати представляли у вигляді середньої (М), похибки середньої (m). Внутрішньо- й міжгрупові відмінності оцінювали за допомогою двовибіркового Т-тесту або  $\chi^2$ -тесту залежно від типу даних у рамках програми StatPlus 2009. Для оцінки міри залежності між змінними даними визначали коефіцієнт лінійної кореляції Пірсона. Статистично

значущими вважали відмінності між показниками при відхиленні нульової гіпотези і рівні значущості  $p < 0,05$  [1].

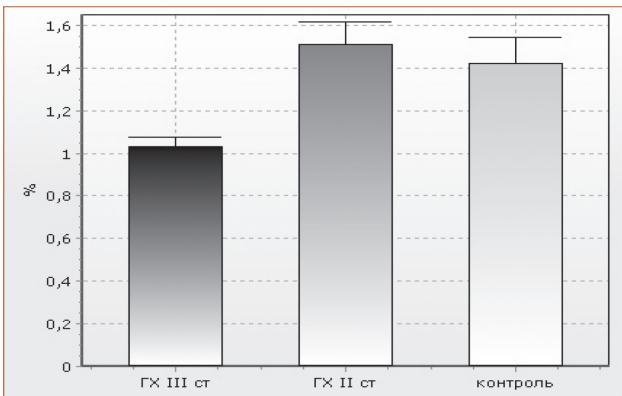
## Результати та їх обговорення

Аналіз отриманих даних показав, що середній вміст  $CD34^+$ -клітин значно варіював залежно від наявності АГ і стадії захворювання (рис. 1). У зразках крові пацієнтів першої клінічної групи виявили  $1,03 \pm 0,04\%$   $CD34^+$ -клітин серед усіх клітин-мононуклеарів, що на третину менше, ніж у другій групі спостереження, і на 27% ( $p < 0,05$ ), ніж у контрольній, де рівень  $CD34^+$ -клітин становив  $1,51 \pm 0,1\%$  та  $1,42 \pm 0,1\%$  відповідно. Цікавим виявився той факт, що при ГХ II стадії кількість  $CD34^+$ -клітин мала тенденцію до збільшення навіть порівняно із контрольною групою.

Для виявлення функціональних взаємозв'язків між клітинною ланкою васкулярного гомеостазу й показниками цереброваскулярної реактивності та ремоделювання був проведений кореляційний аналіз з урахуванням вмісту  $CD34^+$ -клітин (табл. 1). Встановлено, що в першій клінічній групі, в осіб, які перенесли ішемічний інсульт, спостерігались вірогідні кореляційні взаємозв'язки зворотної сили між кількістю  $CD34^+$ -клітин і часом відновлення початкової швидкості кровотоку в середній мозковій артерії після проведення гіперкапнічної проби. Стійка тенденція у вигляді негативного кореляційного взаємозв'язку спостерігалась між кількістю  $CD34^+$ -клітин та типом судинного ремоделювання: у хворих із ексцентричним типом судинної трансформації спостерігали мінімальну кількість ЕКП.

У табл. 2 наведено результати кореляційного аналізу між кількістю  $CD34^+$ -клітин і морфо-функціональним станом екстра- та інтракраніальних артерій. Встановлено, що у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії низький вміст  $CD34^+$ -клітин вірогідно асоціювався з виникненням несприятливих типів судинного ремоделювання, парадоксальної реактивності та збільшенням тривалості відновлення початкової швидкості кровотоку в середній мозковій артерії після навантажувальних проб.

**Рисунок 1** Вміст ендотеліальних клітин-попередників  $CD34^+$  в периферичній крові обстежених осіб



**Таблиця 1** Результати кореляційного аналізу між вмістом  $CD34^+$ -клітин і показниками цереброваскулярної реактивності та ремоделювання в осіб першої групи спостереження

Розмір вибірки №= 50	R (Пірсона). Критичне значення (5%) 2,01				
	CD34 <sup>+</sup>	Тип ремоделювання	Час відновлення, с	Тип реакції	ТІМС ЗСА, мм
CD34 <sup>+</sup>	1				
Тип ремоделювання	-0,23	1			
Час відновлення, с	-0,31	0,40	1		
Тип реакції	-0,05	0,33	0,57	1	
ТІМС ЗСА, мм	0,15	-0,15	-0,09	0,07	1

Примітка. Напівжирним шрифтом виділено вірогідні корелятивні взаємозв'язки, тип ремоделювання був закодований наступним чином: 1 - еуτροφічне, 2 - концентричне, 3 - ексцентричне; тип реакції: 1 - нормальна, 2 - відсутня, 3 - парадоксальна

**Таблиця 2** Результати кореляційного аналізу між вмістом CD34<sup>+</sup>-клітин і показниками цереброваскулярної реактивності та ремоделювання в осіб другої групи

Розмір вибірки №= 50	R (Пірсона). Критичне значення (5%) 2,07				
	CD34 <sup>+</sup>	Тип ремоделювання	Час відновлення, с	Тип реакції	ТІМС ЗСА, мм
CD34 <sup>+</sup>	<b>1</b>				
Тип ремоделювання	<b>-0,40</b>	<b>1</b>			
Час відновлення, с	<b>-0,38</b>	<b>0,61</b>	<b>1</b>		
Тип реакції	<b>-0,49</b>	<b>0,45</b>	<b>0,64</b>	<b>1</b>	
ТІМС ЗСА, мм	-0,02	-0,15	0,08	0,28	<b>1</b>

Примітки. Напівжирним шрифтом виділено вірогідні корелятивні взаємозв'язки, тип ремоделювання був закодований наступним чином: 1 - еутрофічне, 2 - концентричне, 3 - ексцентричне; тип реакції: 1 - нормальна, 2 - відсутня, 3 - парадоксальна

Отримані нами дані демонструють те, що в умовах хронічної гіпертензії, у тому числі й у віддалені терміни після ішемічного інсульту, CD34<sup>+</sup>-клітини приймають участь у процесах судинного ремоделювання й реактивності, здійснюючи очевидний вазопротективний вплив. Для осіб із ГХ III із наслідками ішемічного інсульту, характерним є вірогідне зменшення пулу CD34<sup>+</sup>-клітин, що позначається на інтенсивності судинного ремоделювання та погіршенні цереброваскулярної реактивності. У хворих із ГХ II стадії, навпаки, спостерігається тимчасове компенсаторне збільшення CD34<sup>+</sup>-клітин як відповідь на гіпертензивне ураження судинного русла. Ці дані узгоджуються з результатами низки досліджень [4, 8].

Перспективним вважаємо вивчення прогностичної ролі циркулюючих CD34<sup>+</sup>-клітин у хворих з АГ і наслідками ішемічного інсульту.

### Висновки:

1. Периферичні CD34<sup>+</sup>-клітини приймають участь у процесах судинного ремоделювання й реактивності, здійснюючи вазопротективний вплив.
2. Для хворих на гіпертонічну хворобу III стадії з наслідками ішемічного інсульту характерним є вірогідне зменшення пулу CD34<sup>+</sup>-клітин, що позначається на інтенсивності судинного ремоделювання й на погіршенні цереброваскулярної реактивності.

### Список використаної літератури

1. Герасимов А.Н. Медицинская статистика / М. Медицинское информ. агенство, 2007. - 480 с.
2. Мельникова Л.В. Ремоделирование сосудов у больных артериальной гипертензией / Л.В. Мельникова, Л.Ф. Бартош. - Пенза, 2010. - 194 с.
3. Рекомендації Української Асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. Посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії. - К.: ПП ВМБ; 2008. - 80 с.
4. Bone marrow-derived endothelial progenitor cells participate in cerebral neovascularization after focal cerebral ischemia in the adult mouse / Zhang Z.G., Zhang L., Jiang Q., Chopp M. // Circ. Res. - 2002. - Vol. 90. - P. 284-288.
5. Circulating CD34-positive cells provide an index of cerebrovascular function / Taguchi A., Matsuyama T., Moriwaiki H. [et al.] // Circulation. - 2004. - Vol. 109. - P. 2972-2975.
6. Circulating endothelial progenitor cells and cardiovascular outcomes / Werner N., Kosiol S., Schiegl T. [et al.] // N. Engl. J. Med. - 2005. - Vol. 353. - P. 999-1007.
7. Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk / Hill J. M., Zalos G., Halcox J. P. [et al.] // N. Engl. J. Med. - 2003. - Vol. 348. - P. 593-600.
8. Correlation of CD34+ Cells with Tissue Angiogenesis after Traumatic Brain Injury in a Rat Model / Xinbin Guo, Li Liu, Ming Zhang [et al.] // J. Neurotrauma. - 2009. - Vol. 26 (8). - P. 1337-1344.