

# Особенности клинического течения патогенетических подтипов ишемического инсульта на фоне нарушения обмена оксида азота

Расулова Х.А.

**Введение.** Несмотря на большие достижения последних лет в изучении развития и разработки методов лечения острых нарушений мозгового кровообращения, инсульты остаются тяжелой патологией человека. Внедрение в клиническую практику эффективных методов лечения и профилактики артериальной гипертензии привело к уменьшению частоты геморрагического инсульта, в связи с чем в настоящее время преобладают ишемические инсульты (ИИ), составляющие 70-85%. в рамках концепции гетерогенности в настоящее время выделяют следующие подтипы ИИ уточненного генеза: атеротромботический (34-50%), кардиоэмболический (22-30%), лакунарный (20-25%), гемодинамический (15-20%) и гемореологический (9-12%) [1,2].

В последнее время при инсультах особое внимание уделяется изучению обмена оксида азота (NO), роль которого в патогенезе сосудистых заболеваний и механизмах нарушения нейротрансмиссивных систем не подлежит сомнению. Многочисленными исследованиями доказано, что NO – универсальный регулятор различных функций организма, включая регуляцию дыхания, поддержания сердечно-сосудистого гомеостаза, иммунного статуса организма, активности макрофагов, экспрессии генов, пластичности нервной ткани, памяти, высвобождения нейротрансмиттеров [3-8]. Снижение синтеза NO приводит к вазоконстрикции, свободнорадикальному повреждению мембран клеток и развитию атеросклероза, снижению противоопухолевой и противоинфекционной активности иммунной системы, угнетению сексуальной функции, старению организма. Высокие концентрации NO, в свою очередь, оказывают прямое цитотоксическое и иммуногенное действие, обусловленное его способностью в реакции с супероксидным радикалом продуцировать пероксинитрит, индуцирующий повреждение ДНК и мутации, в результате вызывая апоптоз и некроз клеток [4,9-11]. Было установлено, что в острый период ИИ отмечается снижение уровня стабильного метаболита NO – NO<sub>2</sub>, что свидетельствует о нарушении эндотелийзависимых механизмов в патогенезе ИИ, которое прогрессирует по мере ухудшения состояния больных [12-16]. Это обусловлено тем, что гиперпродукция NO в мозге в ответ на воздействие гипоксии имеет селективный характер – он увеличивается в структурах нервной ткани, в основном, за счет экспрессии нейрональной (nNOS) и индуцибельной NO-синтазы (iNOS), а также снижения содержания эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) [17]. Иммуногистохимические исследования показали, что интенсивная экспрессия iNOS происходит не только в самих нейронах, но также и в астроцитах и микроглиальных клетках. Увеличение продукции iNOS в мозговых клетках вызывает их повреждение и гибель [7,14,18]. в то же время уменьшение продукции эндотелиального NO приводит также к вазоконстрикции [15], и, следо-

вательно, нарушает насыщение мозга кислородом. Выявленная дисфункция эндотелия, обусловленная выделением из эндотелия NO, играет ведущую роль в патогенезе и клинических манифестациях многих болезней. Однако, исследований, проведенных при ИИ в зависимости от его патогенетической гетерогенности, в доступной литературе мы не встретили, что позволило нам заняться изучением данной проблемы.

**Цель исследования** – изучить в сравнительном аспекте клиническое течение и состояние системы NO в остром и остром периоде ИИ в зависимости от его наиболее распространенных патогенетических подтипов.

**Материал и методы исследования.** Было обследовано 120 больных, из которых 100 больных с ИИ в каротидном (78%) или вертебро-базилярном бассейне (22%) (основная группа) – 57 мужчин и 43 женщины в возрасте от 25 до 92 лет (в среднем – 62,63±4,68 лет). Контрольную группу составили 20 пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией 1-2 стадии (ДЭ): 8 мужчин (40%) и 12 женщин (60%) в возрасте от 37 до 77 лет (средний возраст – 59,75±3,08 лет). Все больные подвергались детальному клинико-неврологическому анализу по общепринятой схеме. Выраженность неврологического дефицита и степень тяжести ИИ оценивались по Оригинальной шкале инсульта (Гусев Е.И., Скворцова В.И., 1991). По данной шкале норма составляет 49 баллов, при патологии минимальное количество баллов равно 0 (смерть мозга), легкая степень инсульта условно оценена нами в 49-34 баллов, средняя – 33-17 баллов и тяжелая – 16-0 баллов.

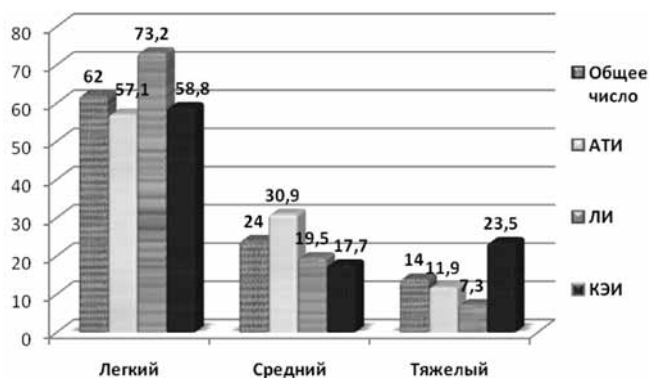
Для определения подтипа ИИ использовались критерии Верещагина Н.В., Суслиной З.А. (2005), TOAST (Adams H. et al., 1999), метод компьютерной программы для определения вероятностей подтипов ИИ, разработанный Национальным центром инсульта НИИ неврологии РАМН в 2004 г. ([www.stroke-center.ru](http://www.stroke-center.ru)), на основании которых были сформированы 3 группы больных в зависимости от патогенетического подтипа ИИ:

- 1 группа – 42 больных с атеротромботическим инсультом (АТИ);
- 2 группа – 41 больной с лакунарным инсультом (ЛИ);
- 3 группа – 17 больных с кардиоэмболическим инсультом (КЭИ).

О состоянии эндотелиальной функции судили по содержанию NO в сыворотке крови, уровень которого определяли по сумме метаболитов нитратов и нитритов (NO<sub>2</sub><sup>-</sup> и NO<sub>3</sub><sup>-</sup>) с использованием реактива Grees модифицированным методом [5,10].

Полученные результаты обрабатывали статистически в программной среде StatSoft, Inc. (2003) при проверке нормальности распределения STATISTICA (data analysis software system), version 6. Достоверным считали различие сравниваемых величин при значении p<0,05.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Оценка степени тяжести больных ИИ по Оригинальной шкале в момент поступления позволила разделить их на три группы: 1 группа – 62 больных с легким течением ИИ, в которой суммарный клинический балл составил  $39,29 \pm 0,32$  баллов; 2 группа – 24 больных со средней степенью тяжести ИИ ( $30,63 \pm 0,61$  баллов); 3 группа – 14 больных с тяжелым ИИ ( $14,5 \pm 0,76$  баллов), соответственно. При сравнении подтипов между собой, общая исходная степень тяжести болезни оказалась наиболее тяжелой при КЭИ ( $33,7 \pm 0,86$  баллов), чем при АТИ ( $34,38 \pm 0,49$  баллов), и самой легкой при ЛИ ( $37,15 \pm 0,54$  баллов). Сравнительный анализ в каждой подгруппе показал, что легкий АТИ был отмечен в 57,1% случаев ( $n=24$ ;  $38,58 \pm 0,49$  баллов), средний АТИ – 30,9% ( $n=13$ ;  $30,77 \pm 0,63$  баллов) и тяжелый АТИ – 11,9% случаев ( $n=5$ ;  $23,6 \pm 1,08$  баллов). Больные ЛИ и КЭИ также разделились на три группы: легкий ЛИ ( $n=30$ ; 73,2%) и КЭИ ( $n=10$ ; 58,8%), составивший по шкалам  $39,63 \pm 0,46$  и  $39,9 \pm 0,73$  баллов; средний ЛИ ( $n=8$ ; 19,5%) и КЭИ ( $n=3$ ; 17,7%) –  $31,13 \pm 0,76$  и  $28,6 \pm 1,74$  баллов; тяжелый ЛИ ( $n=3$ ; 7,3%) и КЭИ ( $n=4$ ; 23,5%) –  $28,33 \pm 1,58$  и  $22 \pm 1,22$  баллов, соответственно (рис. 1).

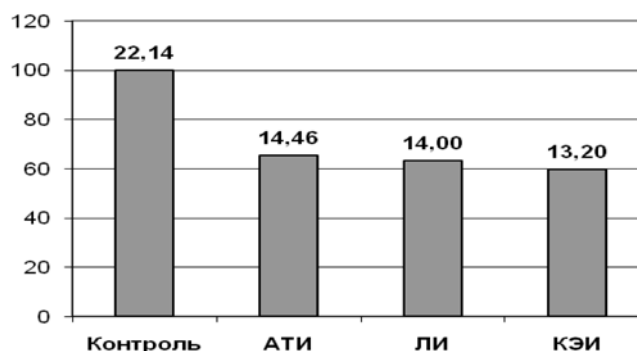


**Рисунок 1.** Распределение больных ИИ в зависимости от степени тяжести состояния (%).

Таким образом, наиболее тяжелое клиническое течение ИИ с низкими балльными показателями по шкале отмечалось при КЭИ, наиболее легкое – при ЛИ (чаще по типу малого инсульта). Гетерогенность течения ИИ и его подтипов зависела от длительности и тяжести фоновой и сопутствующей патологии, размера инфаркта и его локализации.

Биохимические исследования показали, что содержание продуктов NO у лиц контрольной группы в среднем составило  $22,14 \pm 0,61$  мкмоль/л. Анализ NO в сыворотке больных ИИ в остром периоде показал существенное его снижение на 37,3% ( $p < 0,001$ ) от контрольных показателей, составив в среднем  $13,89 \pm 0,59$  мкмоль/л, что, возможно, свидетельствует о выраженном нарушении дилатационных свойств сосудистой стенки.

Нами было также отмечено достоверное снижение уровня NO при всех подтипах ИИ: при АТИ – на 34,7% ( $14,46 \pm 0,39$  мкмоль/л;  $p < 0,001$ ), при ЛИ – на 36,8% ( $14,00 \pm 0,35$  мкмоль/л;  $p < 0,001$ ), при КЭИ – на 40,4% ( $13,20 \pm 1,02$  мкмоль/л;  $p < 0,001$ ) (рис. 2).

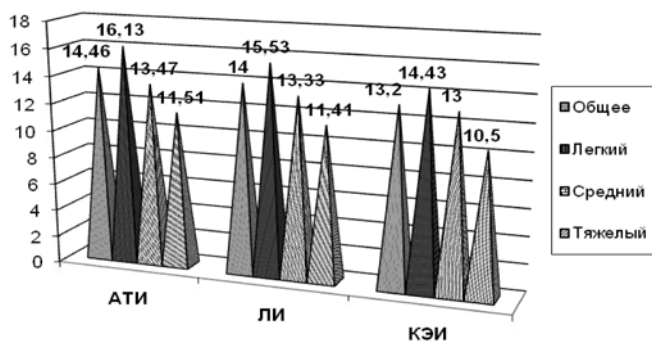


**Рисунок 2.** Содержание продуктов NO в сыворотке крови больных ИИ в зависимости от патогенетических подтипов, мкмоль/л.

При межгрупповом сравнении различия между ЛИ и АТИ составили 2,1%, АТИ и КЭИ – 5,7%, ЛИ и КЭИ – 3,6%. Это позволяет полагать, что патобиохимический механизм развития КЭИ, возможно, несколько отличается от механизма развития других подтипов ИИ, особенно АТИ. Вероятно, сопутствующая сердечная патология и системные нарушения функции других органов при КЭИ оказывают влияние на выработку NO и сопровождаются наиболее выраженной эндотелиальной дисфункцией. Указанные нарушения NO-зависимых процессов при КЭИ, также как и клинические признаки, позволяют считать данный подтип ИИ как самый тяжелый. При ЛИ, несмотря на менее выраженный неврологический дефицит, также отмечалось существенное отклонение содержания NO в сыворотке крови от такового в контроле, что свидетельствует о том, что независимо от размера инфаркта, патобиохимический механизм развития данного подтипа ИИ протекает по общему пути развития ОЦИ. АТИ отличался наименьшим содержанием NO. Таким образом, эндотелиальная дисфункция наиболее выражена при сердечной патологии и артериальной гипертензии на фоне системного атеросклероза.

Результаты исследования NO у больных в зависимости от степени тяжести ИИ показали, что его снижение при всех подтипах ИИ имеет односторонний характер: чем тяжелее инсульт, тем ниже уровень NO (рис. 3). Причем наиболее выраженная эндотелиальная дисфункция ассоциировалась с наличием сахарного диабета, артериальной гипертензии и гиперхолестеринемии, особенно у женщин. Таким образом, при каждом подтипе ИИ можно выделить группу с тяжелым инсультом, при котором наблюдаются наиболее грубые изменения в NO-системе, что указывает на истощение продукции и повышение инактивации NO при неблагоприятном течении

инсульта. Дальнейшее снижение NO у таких больных может являться прогностически неблагоприятным симптомом.



**Рисунок 3.** Содержание продуктов NO при патогенетических подтипах ИИ в зависимости от степени тяжести инсульта, мкмоль/л.

В исследованиях последних лет доказано, что NO может оказывать как защитное, так и повреждающее действие в зависимости от изоформы NO-синтазы (NOS), типа клетки, продуцирующей NO, и стадии инсульта. Немедленно после ишемии мозга, NO продуцируется eNOS и оказывает защитное действие, в основном, за счет обеспечения вазодилатации, однако, на последующих стадиях NO образуется путем активации nNOS и позднее путем выработки iNOS de novo, участвуя в повреждении мозга [7,8,14,15]. Выявленные изменения позволяют сделать заключение, что при ИИ в острейшем и остром периоде и в зависимости от подтипов выраженное снижение уровня NO свидетельствует об участии эндотелийзависимых процессов в патогенезе ИИ. Нарушение сосудодвигательной функции эндотелия прогрессирует при повышении клинической тяжести состояния больных ИИ, особенно на фоне выраженного системного атеросклероза, сердечной патологии, артериальной гипертензии и диабета.

**Заключение.** Таким образом, в острейшем и остром периоде ИИ отмечается снижение продуктов NO, свидетельствующее об эндотелиальной дисфункции, наиболее выраженной при ИИ на фоне сердечной патологии и артериальной гипертензии, особенно тяжелом их течении. Дальнейшая активация NO-зависимых процессов связана с активацией nNOS и iNOS. Исходя из вышеуказанного, можно сделать следующие **выводы**:

- Гетерогенность течения различных подтипов ИИ зависит от тяжести и длительности фоновой и сопутствующей патологии. Наиболее тяжелое течение ИИ характерно для КЭИ, среднетяжелое течение — для АТИ и наиболее легкое течение (чаще по типу малого инсульта) — для ЛИ.
- В развитии ИИ важная роль принадлежит дисфункции эндотелия сосудов, выраженной в снижении эндотелиального NO, наиболее выраженной

при КЭИ и ЛИ, обусловленных патологией сердца и артериальной гипертензией на фоне атеросклероза.

- NO, возможно, играет двойственную роль при ИИ, проявляя в начале заболевания протекторное действие, с нарушением защитной эндотелиальной функции вазодилатации, а в последующем нейротоксический эффект, приводя к апоптозу и некрозу клеток.
- Снижение эндотелиального NO в остром периоде ИИ может свидетельствовать о тяжелом его течении и неблагоприятном прогнозе.

#### Список использованных источников:

1. Верещагин Н.В. Гетерогенность инсульта: взгляд с позиций клинициста // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 2003. – № 9. – С. 8-9. – Приложение: «Инсульт».
2. Суслина З.А., Варакин Ю.А., Верещагин Н.В. Сосудистые заболевания головного мозга: Эпидемиология. Патогенетические механизмы. Профилактика – 2-е изд., доп. и перераб. – М.: Медпресс-информ, 2009. – 352 с.
3. Ванин А.Ф. Оксид азота в биомедицинских исследованиях // Вестн. РАМН. – 2000. – № 4. – С. 3-5.
4. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М. Оксид азота в регуляции функциональной активности физиологических систем // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. – 2000. – № 4. – С. 16-21.
5. Иноятова Ф.Х., Каримова М.Х., Мухамедова М.Т. к биологической роли оксида азота // Патология. – 2001. – № 2. – С. 3-10.
6. Moncada S., Palmer R.M.J., Higgs E.A. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology // Pharmacol. Rev. – 1991. – Vol. 43, № 2. – P.109-142.
7. Moro M.A., Cardenas A. Role of Nitric Oxide after brain ischaemia // Cell Calcium. – 2004. – Vol. 36, № 3-4. – P. 265-275.
8. Eguigaray J.G., Egea J. et al. Neurotransmitters, Calcium signalling and neuronal communication // Neurocirugia (Astur.). – 2004. – Vol. 15, № 2. – P. 109-118.
9. Каменский А.А., Савельева К.В. Оксид азота и поведение. – М.: Изд-во НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2002. – 156 с.
10. Комарин А.С., Азимов Р.К. Патологическая обмена монооксида азота: Метод. рекомендации. – Ташкент, 2005. – 29 с.
11. Saito K., Ikeda M. et al. Nitric Oxide and effect of a radical scavenger N-tert-butyl-alpha-phenylnitronone on stroke in a rat model // Pharmacology. – 2005. – Vol. 73, № 2. – P. 76-80.
12. Асадуллаев М.М., Расулова Х.А., Даминова Х.М. Значение нейроактивных аминокислот и окиси азота в патогенезе острых мозговых инсультов // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 2003. – № 9. – С. 143. – Приложение «Инсульт».
13. Малахов В.О., Завгородняя А.М. Система оксида азота при церебральном ишемическом инсульте: некоторые патогенетические аспекты // Укр. мед. часопис. – 2007. – № 58 (2). – С. 97-100.
14. Szolnoki Z., Havasi V. et al. Endothelial nitric oxide synthase gene interactions and the risk of ischaemic stroke // Acta. Neurol. Scand. – 2005. – Vol. 111, № 1. – P. 29-33.
15. Pluto R.M. Delayed cerebral vasospasm and nitric oxide: review, new hypothesis, and proposed treatment // Pharmacol. Ther. – 2005. – Vol. 105, № 1. – P. 23-56.
16. Zvan B., Zaletel M. et al. Testing of cerebral endothelium function with L-arginine after stroke // Int. Angiol. – 2002. – Vol. 21, № 3. – P. 256-259.
17. Малышев И.Ю., Монастырская Е.А., Шмырин Б.И., Манухина Е.Б. Гипоксия и оксид азота // Бюллетень РАМН. – 2000. – № 9. – С. 44-48.

18. Zhao X., Ross M.E., Iadecola C. L-arginine increases ischemic injury in wild-type mice but not in iNOS-deficient mice // Brain Res. – 2003. – Vol. 966, № 2. – P. 308-311.

**Информация об авторе:**

- Расулова Х.А. // Ташкентская медицинская академия, Узбекистан.