

УДК 616.831-005.4-008-092

НАРУШЕНИЕ ОБМЕНА ОКСИДА АЗОТА ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЕГО ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОДТИПОВ

Х.А. Расулова,

ГБОУ ВПО «Ташкентская медицинская академия»

Расулова Хуршидахон Абдубориевна – e-mail: khurshidakhon@gmail.com

Целью исследования явилось изучить в сравнительном аспекте клиническое течение и состояние системы NO в острейшем и остром периоде ишемического инсульта (ИИ) в зависимости от его патогенетических подтипов. Исследование показало, что наиболее тяжелое клиническое течение ИИ с низкими балльными показателями по Оригинальной шкале инсульта отмечалось при кардиоэмболическом инсульте, наиболее легкое – при лакунарном (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. В острейшем и остром периоде ИИ отмечалось снижение продуктов NO, свидетельствующее об эндотелиальной дисфункции, наиболее выраженной при ИИ на фоне сердечной патологии и артериальной гипертензии, особенно тяжелом их течении.

Ключевые слова: ишемический инсульт, патогенетическая гетерогенность, оксид азота.

Objective: comparative study of the clinical course and NO system at the acutest and acute stages of ischemic stroke (IS), depending on its pathogenic subtypes. The study has found that the most severe clinical course of IS with low scores on the Original stroke scale was noted in cardioembolic stroke, mild course was found in lacunar stroke (usually small vessel stroke). Heterogeneity of the course and severity of IS and its subtypes depended on the duration and severity of the background disease and comorbidity, as well as infarct size and localization. At the acutest and acute stages of IS, we observed decrease of NO metabolites, testifying to endothelial dysfunction, the most pronounced on the background of heart disease and hypertension, especially their severe course.

Key words: ischemic stroke, pathogenetic heterogeneity, nitric oxide.

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 нейротрансмиттерных 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 способ-

ностью в реакции с супероксидным радикалом продуцировать пероксинитрит, индуцирующий повреждения ДНК и мутации, в результате вызывая апоптоз и некроз клеток [4, 9–11]. Было установлено, что в острый период ИИ отмечается снижением уровня стабильного метаболита NO – NO₂, 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, следовательно, 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 острейшем и остром периоде ИИ в зависимости от его наиболее распространенных патогенетических подтипов.

Материал и методы

Было обследовано 120 больных, из которых 100 больных с ИИ в каротидном (78%) или вертебро-базиллярном бассейне (22%) (основная группа) – 57 мужчин и 43 женщины в возрасте от 25 до 92 лет (в среднем – $62,63 \pm 4,68$ года). Контрольную группу составили 20 пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией 1–2-й стадии (ДЭ): 8 мужчин (40%) и 12 женщин (60%) в возрасте от 37 до 77 лет (средний возраст – $59,75 \pm 3,08$ года). Все больные подвергались детальному клинико-неврологическому анализу по общепринятой схеме. Выраженность неврологического дефицита и степень тяжести ИИ оценивали 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 балла, 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), на основании которых были сформированы 3 группы больных в зависимости от патогенетического подтипа ИИ:

1-я группа – 42 больных с атеротромботическим инсультом (АТИ);

2-я группа – 41 больной с лакунарным инсультом (ЛИ);

3-я 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_2^- и NO_3^-) 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 и их обсуждение

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

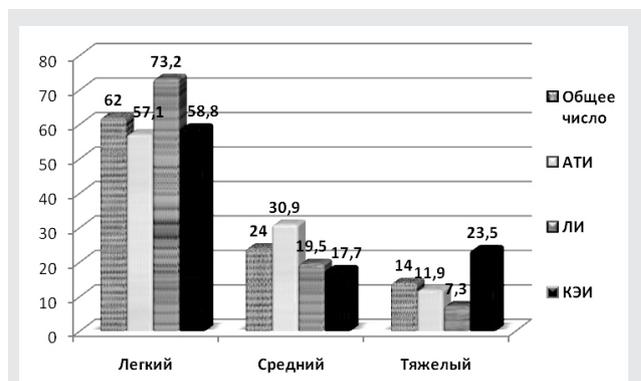


РИС. 1. Распределение больных ИИ в зависимости от степени тяжести состояния (%).

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).

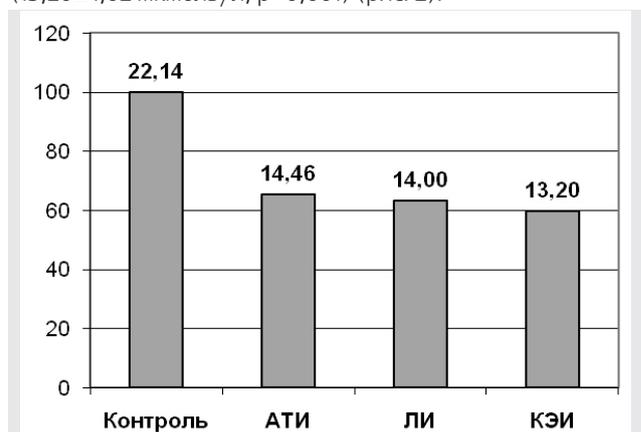


РИС. 2. Содержание продуктов NO в сыворотке крови больных ИИ в зависимости от патогенетических подтипов, мкмоль/л.

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.

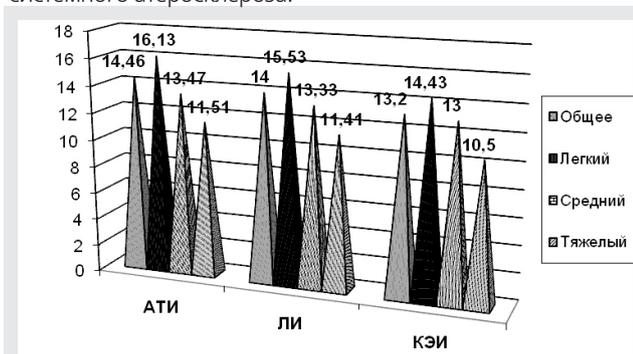


РИС. 3.
Содержание продуктов NO при патогенетических подтипах ИИ в зависимости от степени тяжести инсульта, мкмоль/л.

Результаты исследования NO у больных в зависимости от степени тяжести ИИ показали, что его снижение при всех подтипах ИИ имеет однонаправленный 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.

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.

Выводы

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:

1. 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.

2. В развитии ИИ важная роль принадлежит дисфункции эндотелия сосудов, выраженной в снижении эндотелиального NO, наиболее выраженной при КЭИ и ЛИ, обусловленной патологией сердца и артериальной гипертензией на фоне атеросклероза.

3. 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.

4. Снижение эндотелиального NO в остром периоде ИИ может свидетельствовать о тяжелом его течении и неблагоприятном прогнозе.

ЛИТЕРАТУРА

- Верещагин Н.В. Гетерогенность инсульта: взгляд с позиций клинициста. Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. Приложение: «Инсульт». 2003. № 9. С. 8-9.
- 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.
- Ванин А.Ф. Оксид азота в биомедицинских исследованиях. Вестн. РАМН. 2000. № 4. С. 3-5.
- 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.
- Иноятова Ф.Х., Каримова М.Х., Мухамедова М.Т. К биологической роли оксида азота. Патология. 2001. № 2. С. 3-10.
- Moncada S., Palmer R.M.J., Higgs E.A. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. Pharmacol. Rev. 1991. Vol. 43. № 2. P. 109-142.
- Moro M.A., Cardenas A. Role of Nitric Oxide after brain ischaemia. Cell Calcium. 2004. Vol. 36. № 3-4. P. 265-275.
- Eguiaagaray J.G., Egea J. et al. Neurotransmitters, Calcium signalling and neuronal communication. Neurocirugia (Astur.). 2004. Vol. 15. № 2. P. 109-118.
- Каменский А.А., Савельева К.В. Оксид азота и поведение. М.: Изд-во НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2002. 156 с.
- Комарин А.С., Азимов Р.К. Патопфизиология обмена монооксида азота: Метод. рекомендации. Ташкент. 2005. 29 с.
- Saito K., Ikeda M. et al. Nitric Oxide and effect of a radical scavenger N-tert-butyl-alpha-phenylnitron on stroke in a rat model. Pharmacology. 2005. Vol. 73. № 2. P. 76-80.
- 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. Приложение «Инсульт». 2003. № 9. С. 143.
- Малахов В.О., Завгородня 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.

