

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ КОМОРБИДНОСТЬ И ДИСБАЛАНС СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ НАРУШЕНИЕМ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Александра Сергеевна Орлова^{1*}, Наталья Ивановна Меньшова¹, Софья Алексеевна Румянцева²,
Екатерина Владимировна Силина¹, Виктор Александрович Ступин²,
Владимир Алексеевич Орлов¹, Татьяна Георгиевна Синельникова¹, Сергей Бранкович Болевич¹

¹Первый московский государственный медицинский университет,

²Российский национальный исследовательский медицинский университет, г. Москва

Реферат

Цель. Изучение нарушений баланса свободных радикалов у пациентов с острой цереброваскулярной болезнью на фоне сердечно-сосудистой коморбидности с определением их прогностической значимости.

Методы. В исследование включён 141 пациент с острой цереброваскулярной болезнью различной степени тяжести в возрасте от 28 до 94 лет (средний возраст $65,48 \pm 13,44$ года) с различной соматической отягощённостью. Ишемический инсульт был диагностирован у 87 (61,7%), геморрагический — у 35 (24,8%), транзиторная ишемическая атака — у 19 (13,5%) больных. Исследование свободнорадикальных процессов в плазме крови проводили в динамике по кислородным и перекисно-липидным маркерам окислительного стресса.

Результаты. Выявлено, что не более одного сердечно-сосудистого заболевания имели 25,5% пациентов, два — 24,8%, три — 27,0%, четыре и более — 22,7%. Дисбаланс свободнорадикальных процессов усиливается по мере увеличения количества сопутствующих заболеваний: зарегистрировано снижение базальной интенсивности хемилюминесценции лейкоцитов в 1,76 раза у больных с четырьмя и более сердечно-сосудистыми заболеваниями по сравнению с пациентами с одним заболеванием, увеличение стимулированной зимозаном интенсивности хемилюминесценции лейкоцитов в 1,44 раза, депрессия антиперекисной активности вторичной плазмы в 1,36 раза и увеличение содержания малонового диальдегида в 1,5 раза ($p < 0,05$). Частота неудовлетворительного исхода у пациентов с одним сердечно-сосудистым заболеванием составила лишь 9,7%, что в 2,66 раза меньше, чем у пациентов с острой цереброваскулярной болезнью и двумя заболеваниями ($p < 0,05$), в 3,55 раза меньше, чем при трёх заболеваниях ($p < 0,05$), и в 2,67 раза меньше, чем при четырёх и более сердечно-сосудистых заболеваниях ($p < 0,05$).

Вывод. Показатели свободнорадикальных процессов могут быть использованы в качестве дополнительных маркеров для оценки прогноза и функционального исхода при острой цереброваскулярной болезни с сердечно-сосудистой коморбидностью.

Ключевые слова: инсульт, сердечно-сосудистая коморбидность, оксидативный стресс, свободные радикалы.

CARDIOVASCULAR COMORBIDITY AND FREE RADICAL MEDIATED PROCESSES IMBALANCE IN PATIENTS WITH ACUTE STROKE A.S. Orlova¹, N.I. Men'shova¹, S.A. Rumjanceva², E.V. Silina¹, V.A. Stupin², V.A. Orlov¹, T.G. Sinelnikova¹, S.B. Bolevich¹. *I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, ²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia.* **Aim.** To study the free radical imbalance in patients with acute cerebrovascular disease and cardiovascular comorbidity and to determine its prognostic value. **Methods.** 141 patients with acute cerebrovascular disease of different severity aged 28–94 years (mean age 65.48 ± 13.44 years) with various concomitant conditions were included. Ischemic stroke was diagnosed in 87 (61.7%), haemorrhagic stroke — in 35 (24.8%), transient ischemic attack — in 19 (13.5%) patients. Free radical processes in blood serum were examined repeatedly based on oxidative and peroxidative markers of oxidative stress. **Results.** Among the observed patients, 25.5% had one or no cardiovascular diseases, 24.8% had two, 27.0% had three and 22.7% had four and over. The increase in free radical imbalance was related to the increase in concomitant conditions number — there was a decrease of leukocyte chemiluminescence basal intensity by 1.76 times in patients with 4 cardiovascular diseases and above compared to 1 cardiovascular disease; increase of zymosan-stimulated leukocyte chemiluminescence intensity by 1.44 times; depression of antiperoxide activity of secondary serum by 1.36 times and increase of malondialdehyde by 1.5 times ($p < 0.05$). Unfavorable outcome was observed in 9.7% of patients with 1 cardiovascular disease, which is 2.66 times lower compared to patients with acute cerebrovascular disease and 2 cardiovascular diseases ($p < 0.05$), 3.55 times lower compared to patients with 3 cardiovascular diseases ($p < 0.05$) and 2.67 times lower compared to patients with ≥ 4 cardiovascular diseases ($p < 0.05$). **Conclusion.** Indices of free radical processes may be used as additional markers for prognosis and functional outcome evaluation of acute cerebrovascular disease with concomitant cardiovascular diseases. **Keywords:** stroke, cardiovascular comorbidity, oxidative stress, free radicals.

Инсульт — одна из самых распространённых причин смертности, а также инвалидизации населения. В Российской Федерации (РФ) заболеваемость и смертность от инсульта среди людей трудоспособного возраста увеличились за последние 10 лет более чем на 30% [1]. На сегодняшний день число инсультов в РФ превышает 600 000 в год [2, 3]. За 2004–2006 гг. в Костроме и Ярославле

зарегистрировано 630 случаев инсульта на 108 284 человека и 542 случая на 123 977 человек соответственно [6].

Образование свободных радикалов — ключевой механизм нейронального повреждения в результате ишемии-реперфузии ткани головного мозга [7, 8]. Низкий уровень артериального давления, увеличение пульсового давления, повышение уровня мочевины в сыворотке крови у больных сахарным диабетом, гипергликемия у па-

Таблица 1

Коморбидность у пациентов с инсультом

Фоновые заболевания	Ишемический инсульт, абс. (%), n=87	Геморрагический инсульт, абс. (%), n=35	Транзиторная ишемическая атака, абс. (%), n=19	Итого, абс. (%), n=141
Артериальная гипертензия (АГ)	86 (61,0%)	31 (22,1%)	17 (12,1%)	134 (95,2%)
Мерцательная аритмия (МА)	31 (22,0%)	2 (1,4%)	—	33 (23,4%)
ОНМК (ИМ/ВМК в анамнезе)	25 (17,7%)	1 (0,7%)	—	26 (18,4%)
Сахарный диабет (СД)	23 (16,3%)	6 (4,3%)	4 (2,8%)	33 (23,3%)
Постинфарктный кардиосклероз (ПИКС)	20 (13,7%)	3 (2,2%)	2 (1,4%)	25 (17,7%)
Коморбидность				
АГ + ИБС	63 (44,7%)	16 (11,3%)	6 (4,3%)	85 (60,3%)
АГ + МА	31 (22,0%)	2 (1,4%)	—	33 (23,4%)
АГ + СД	23 (16,3%)	5 (3,5%)	4 (2,8%)	32 (22,7%)
АГ + ПИКС	20 (14,2%)	2 (1,4%)	2 (1,4%)	24 (17,0%)
АГ + ПИКС + МА	8 (5,7%)	1 (0,7%)	—	9 (6,4%)
АГ + ПИКС + СД	8 (5,7%)	1 (0,7%)	2 (1,4%)	11 (7,8%)
ПИКС + СД	8 (5,7%)	1 (0,7%)	—	9 (6,4%)
Нет АГ, стенокардии, ПИКС, МА и СД	—	3 (2,1%)	2 (1,4%)	5 (3,5%)

Примечание: ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ИМ — инфаркт миокарда; ВМК — внутри-мозговое кровоизлияние.

циентов без диабета, а также наличие фибрилляции предсердий связаны с худшим клиническим исходом и повышенной смертностью в течение 3 мес после инсульта [5, 9, 10]. При этом активация свободнорадикальных процессов происходит не только при острой цереброваскулярной болезни (ЦВБ) и реперфузии, когда этот процесс развивается лавинообразно, но также у больных с сердечно-сосудистой коморбидностью, что может приводить к ухудшению течения и прогноза ЦВБ [4].

Цель работы — оценка сердечно-сосудистой коморбидности и её влияния на дисбаланс свободнорадикальных процессов у больных с острым нарушением мозгового кровообращения.

Обследован 141 больной с острой ЦВБ различной степени тяжести в возрасте от 28 до 94 лет (средний возраст составил $65,48 \pm 13,44$ года), в том числе 72 (51,1%) мужчины и 69 (48,9%) женщин, госпитализированных в отделения городской клинической больницы №15 им. О.М. Филатова г. Москвы в период 2008–2012 гг. Ишемический инсульт диагностирован у 87 (61,7%) пациентов, геморрагический инсульт — у 35 (24,8%), транзиторная ишемическая атака — у 19 (13,5%) больных.

Характер инсульта устанавливали по данным компьютерной и магнитно-резонансной томографии, клинической кар-

тине, анамнестическим данным. Всем больным проводили комплексное кликоинструментальное монитирование, включавшее сбор анамнеза, регистрацию жалоб, контроль соматического состояния. Оценку неврологического статуса проводили по шкалам Национального института здоровья США, функционального состояния и восстановления по шкале Bartel. Исследование свободнорадикальных процессов в плазме крови осуществляли в динамике по кислородным маркёрам окислительного стресса:

- показателям генерации активных форм кислорода лейкоцитами, включавшим базальные (ПИХЛб) и стимулированные зимозаном (ПИХЛс) показатели интенсивности хемилюминесценции лейкоцитов;
- перекисно-липидным маркёрам — показателям антиперекисной активности вторичной плазмы (АПА), а также малонового диальдегида (МДА).

Контрольную группу составили 33 здоровых обследуемых и доноров.

В качестве сочетанной патологии учитывали клинически значимые признаки, выявленные с помощью сбора анамнеза и стандартного клинического обследования: сердечную недостаточность, мерцательную аритмию, артериальную гипертензию (АГ),

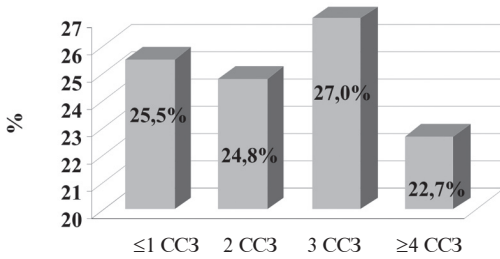


Рис. 1. Сердечно-сосудистая коморбидность у больных с острой цереброваскулярной болезнью; CC3 – сердечно-сосудистое заболевание.

постинфарктный кардиосклероз (ПИКС), сахарный диабет.

Как правило, у пациентов с острым инсультом в анамнезе присутствовало не одно, а несколько из перечисленных заболеваний, то есть у большинства пациентов был высокий фоновый уровень коморбидности (табл. 1).

Наиболее частым фоновым заболеванием была АГ, которая сочеталась с различными заболеваниями сердца: с мерцательной аритмией – у 33 (23,4%), с ПИКС – у 24 (17,0%) больных. У 32 (22,7%) пациентов было сочетание АГ и сахарного диабета.

При оценке количества сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у обследо-

ванных больных выявлено, что не более одного ССЗ имели 36 (25,5%) человек, два – 35 (24,8%), три – 38 (27,0%), четыре и более – 32 (22,7%) пациента (рис. 1).

При этом в наиболее молодой возрастной группе (моложе 55 лет) не более одного ССЗ встречалось статистически значимо чаще, чем два ССЗ и более ($p < 0,05$), а также чем в других возрастных группах ($p < 0,05$), тогда как четыре ССЗ и более в данной возрастной категории встречалось статистически значимо реже ($p < 0,05$).

Анализ результатов исследования свободнорадикальных процессов и сердечно-сосудистой коморбидности выявил прямые достоверные корреляции выраженности оксидативного стресса с числом диагностированных ССЗ, помимо ЦВБ. Так, ПИХЛс и уровень МДА прогрессивно повышались пропорционально выраженности сосудистой коморбидности, что отражает интенсификацию образования активных форм кислорода и перекисного окисления липидов (табл. 2).

У больных с ЦВБ и установленным одним дополнительным ССЗ (АГ или сахарный диабет, или ПИКС и т.д.) ПИХЛб существенно не отличались от ПИХЛб доноров ($p > 0,05$). При этом медиана ПИХЛб была в 1,06 раза больше нормы. При диаг-

Таблица 2

Показатели свободнорадикальных процессов в зависимости от числа установленных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ)

Показатель	p	Норма (n=33)	0–1 ССЗ (n=36)	2 ССЗ (n=35)	3 ССЗ (n=38)	>4 ССЗ (n=32)
ПИХЛб, мВ/сх ¹⁰ ⁶ лейкоц.	0,1331/3, 1/4	62,5 41,61/80,30	66,34 36,2/216,6	48,02 38,25/133,8	55,35 17,24/110,3	37,7 22,44/84,64
p по сравнению с нормой			0,423	0,735	0,541	0,049*
ПИХЛс, мВ/сх ¹⁰ ⁶ лейкоц.	0,757	469,9 307,55/564,43	537,5 438,1/924,2	728,9 322,2/1311	749 269,8/1830	632,5 207,1/1736
p по сравнению с нормой			0,017*	0,004*	0,048*	0,21
АПА	0,038# 1/4, 2/4, 3/4	3,64 3,15/4,91	3,29 2,43/4,67	3,49 2,45/4,15	3,46 2,54/4,64	2,58 2,02/3,67
p по сравнению с нормой			0,105	0,076	0,147	<0,001
МДА, мкмоль/л	0,038# 1/4, 3/4	2,75 2,52/3,70	2,75 2,07/3,67	3,44 2,36/4,35	3,31 2,15/4,16	4,32 2,7/5,11
p по сравнению с нормой			0,944	0,094	0,353	0,005*

Примечание: первая строка – медиана; вторая строка – нижний (25%) / верхний (75%) квартили; #сравнение более двух независимых выборок (односторонний дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса); * $p < 0,05$ – статистическая значимость различий с нормой (U-тест Манна-Уитни); ^{1/3}статистически значимое ($p < 0,05$) межгрупповое различие с установленным одним и тремя ССЗ; ^{1/4}с одним и четырьмя ССЗ; ^{2/4}с двумя и четырьмя ССЗ; ^{3/4}с тремя и четырьмя ССЗ; ПИХЛб – базальные показатели интенсивности хемилюминесценции лейкоцитов; ПИХЛс – стимулированные зимозаном показатели интенсивности хемилюминесценции лейкоцитов; АПА – антиперекисная активность вторичной плазмы; МДА – малоновый диальдегид.

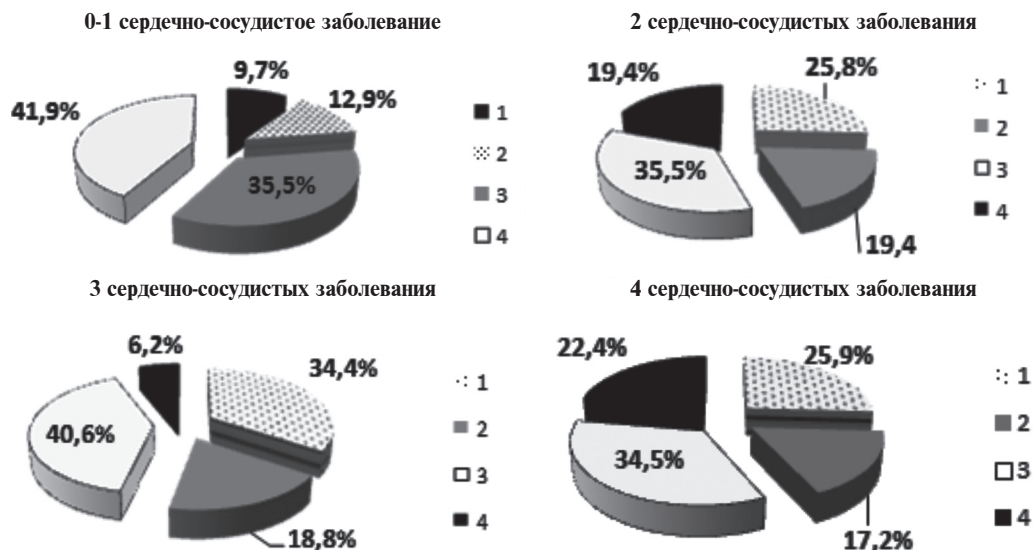


Рис. 2. Структура функционального исхода у больных с инсультом различного характера по индексу Bartel при выписке в зависимости от количества сердечно-сосудистых заболеваний; 1 — 0–45 баллов (неудовлетворительный исход); 2 — 50–75 баллов (удовлетворительный); 3 — 80–95 баллов (хороший); 4 — 100 баллов (очень хороший исход).

ностированных двух-трёх ССЗ, помимо острой ЦВБ, ПИХЛБ были в 1,3 и 1,13 раза меньше нормы соответственно. В наибольшей степени ПИХЛБ были снижены при наличии четырёх ССЗ и более — в среднем в 1,66 раза ниже нормы ($p < 0,05$). Таким образом, ПИХЛБ прогрессивно уменьшаются: при трёх ССЗ они были меньше в 1,20 раза, а при четырёх ССЗ — в 1,75 раза по сравнению с пациентами с одним диагностированным ССЗ ($p < 0,05$).

ПИХЛс у больных с одним ССЗ были в среднем в 1,19 раза выше нормы ($p > 0,05$). У больных с двумя ССЗ ПИХЛс были в 1,56 раза больше, с тремя — в 1,71 раза больше нормы ($p < 0,05$), с четырьмя и более ССЗ — в 1,16 раза выше ($p > 0,05$). Таким образом, ПИХЛс интенсифицируются при наличии двух и более ССЗ.

Титр МДА у больных с острой ЦВБ и одним ССЗ был несущественно (в 1,03 раза) выше нормы ($p > 0,05$). У больных с острой ЦВБ и двумя ССЗ содержание МДА было в 1,25 больше нормы, при наличии трёх ССЗ — в 1,2 раза ($p > 0,05$). У пациентов с четырьмя и более ССЗ уровень МДА был самым высоким, в среднем в 1,54 раза выше нормы ($p < 0,05$). Таким образом, МДА увеличивается пропорционально числу ССЗ, что свидетельствует о снижении резервных способностей организма.

Уровень АПА при наличии одного ССЗ, помимо ЦВБ, был несущественно ниже АПА доноров (в 1,14 раза, $p > 0,05$). У па-

циентов с острой ЦВБ и двумя-тремя ССЗ уровень АПА был недостоверно в 1,05 и в 1,02 раза ниже нормы ($p > 0,05$). У пациентов с четырьмя и более ССЗ уровень АПА резко снижался и в среднем был в 1,54 раза ниже ($p < 0,05$). Таким образом, защитная АПА сохраняется на относительно стабильном нормальном уровне при наличии двух-трёх ССЗ, при диагностированных четырёх и более ССЗ адаптативные резервные возможности организма резко снижаются, что сопровождается падением АПА.

При оценке функционального исхода по индексу Bartel было выявлено, что у пациентов не более чем с одним ССЗ в анамнезе наблюдался самый лучший исход, худший — при трёх ССЗ и более.

Так, на долю неудовлетворительного исхода (0–45 баллов по Bartel) у пациентов с одним ССЗ пришлось лишь 9,7%, что в 2,66 раза меньше, чем у пациентов с острой ЦВБ и двумя ССЗ ($p < 0,05$); в 3,55 раза меньше, чем при трёх ССЗ ($p < 0,05$), и в 2,67 раза меньше, чем при четырёх и более ССЗ ($p < 0,05$). Доля удовлетворительного исхода (50–75 баллов по Bartel) была сопоставима во всех четырёх группах и составила 12,9, 19,4, 18,8 и 17,2% у больных с одним, двумя, тремя, четырьмя и более ССЗ соответственно. Доля хорошего функционального исхода (80–95 баллов по Bartel) также не различалась и составила 35,5, 35,5, 40,6 и 34,5 у пациентов с острой ЦВБ и одним, двумя, тремя и четырьмя ССЗ соответственно. При

оценке очень хорошего функционального исхода (100 баллов по Bartel) выявлены статистически значимые различия во всех группах. Так, у больных острой ЦВБ и не более чем одним ССЗ доля очень хорошего функционального исхода составила 41,9%, что в 2,16 раза больше, чем у больных с двумя ССЗ ($p < 0,05$); в 6,76 раза больше, чем при трёх ССЗ ($p < 0,05$); в 1,87 раза больше, чем при четырёх ССЗ ($p < 0,05$, рис. 2).

У больных с острой ЦВБ отмечено усиление дисбаланса свободнорадикальных процессов по мере увеличения количества сопутствующих заболеваний — снижение ПИХЛб в 1,76 раза у больных с четырьмя и более ССЗ по сравнению с одним ССЗ, увеличение ПИХЛс в 1,44 раза, депрессия АПА в 1,36 раза и увеличение МДА в 1,5 раза ($p < 0,05$), что характеризует степень тканевого энергодифицита у пациентов с различным количеством сердечно-сосудистых заболеваний. Выявлено значимое увеличение ПИХЛс у пациентов с одним-трем ССЗ по сравнению с нормой, максимальный дисбаланс свободнорадикальных процессов зарегистрирован при четырёх и более ССЗ в виде уменьшения ПИХЛб и АПА, а также увеличения содержания МДА ($p < 0,05$).

ВЫВОД

Показатели свободнорадикальных процессов можно использовать в качестве дополнительных маркёров для оценки прогноза при острой цереброваскулярной болезни с сердечно-сосудистой коморбидностью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Килюковский В.В. и др. Проблема инсульта в Российской Федерации // Качество жизни. — 2006. — Т. 2, №13. — С. 10-14.
2. Иванова Г.Е. Потребность в реабилитации и система организации реабилитационной помощи при церебральном инсульте в России. — IV-й Международный конгресс «Нейрореабилитация-2012», 2012. — С. 52-54.
3. Маслова Н.Н., Алфимова Г.Ю. Динамика клинико-эпидемиологических характеристик инсульта в Смоленском регионе // Ж. неврол. и психиатр. Инсулт. — 2009. — №10. — С. 60-64.
4. Орлова А.С. Соматические расстройства и свободнорадикальные процессы при цереброваскулярной болезни // Фундаментал. исслед. — 2012. — №8. — С. 220-224.
5. Парфёнов В.А., Вербицкая С.В. Новые возможности профилактики инсульта при фибрилляции предсердий // Мед. образов. и проф. развитие. — 2012. — №1. — С. 36-42.
6. Пизова Н.В., Спиринов Н.Н., Кирпичева С.В., Корнеева Н.Н. Сравнительная эпидемиология инсульта в Костроме и Ярославле // Ж. неврол. и психиатр. Инсулт. — 2010. — №9. — С. 42-45.
7. Румянцев С.А., Оганов Р.Г., Силина Е.В. и др. Современные концепции лечения пациентов с сосудистой коморбидностью. Часть 1. Коррекция тканевого энергодифицита // Кардиоваскул. терап. и профил. — 2012. — №11. — С. 50-55.
8. Allen C.L., Bayraktutan U. Oxidative stress and its role in the pathogenesis of ischaemic stroke // Int. J. Stroke. — 2009. — Vol. 4, N 6. — P. 461-470.
9. Gentile N.T., Seftichick M.W., Huynh T. Decreased mortality by normalizing blood glucose after acute ischemic stroke // Acad. Emerg. Med. — 2006. — Vol. 13. — P. 174-180.
10. Newman E.J., Rahman F.S., Lees K.R. Elevated serum urate concentration independently predicts poor outcome following stroke in patients with diabetes // Diabetes Metab. Res. Rev. — 2006. — Vol. 22. — P. 79-82.

УДК 612.017.1: 616.15: 618.15-002.153-002.828: 618.16-002.153-002.828-053.7: 616.594.171.2

T06

ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ ПРИ КАНДИДОЗНОМ ВУЛЬВОВАГИНИТЕ В ПОДРОСТКОВОМ И ЮНОМ ВОЗРАСТЕ

Уктам Худайбердиевич Зиядуллаев*

Ташкентский педиатрический медицинский институт

Реферат

Цель. Установить патогенетическую информативность степени синтеза цитокинов сыворотки крови интерлейкинов-6 и -8 у больных кандидозным вульвовагинитом для оптимизации диагностических и лечебно-профилактических мероприятий.

Методы. Нами обследованы 74 пациентки в возрасте от 12 до 19 лет, страдающие кандидозным вульвовагинитом. Верификацию диагноза «кандидозный вульвовагинит» проводили согласно международной классификации Всемирной организации здравоохранения (международная классификация болезней 10-го пересмотра, рубрики V37.3 и N77.1). На этапе клинического обследования проводили анализ анамнеза жизни и болезни, общий и гинекологический осмотр пациенток. Диагноз кандидоза считали подтверждённым при наличии вегетирующих форм *Candida spp.* (почкующихся дрожжевых клеток, псевдомицелия и/или мицелия) в окрашенных по Граму мазках со слизистых оболочек вульвы, уретры. Контрольную группу составили 20 практически здоровых пациенток соответствующего возраста. Определение уровня интерлейкинов-6 и -8 в сыворотке крови проводили с использованием тест-системы для иммуноферментного анализа (ЗАО «Вектор-Бест», Россия).

Адрес для переписки: Uktamn@rambler.ru