

Оригінальні праці

УДК: 616.831-005.1-02:616.133-007.64-001.43]-07:616.153.94-07

ДИНАМІКИ ПОКАЗНИКІВ РІВНЯ АРГІНІНУ ПРИ ГЕМОРАГІЧНОМУ ІНСУЛЬТІ, ЗУМОВЛЕНОМУ РОЗРИВАМИ АРТЕРІЙНИХ АНЕВРИЗМ СУДИН ГОЛОВНОГО МОЗКУ

A.M. Нетлюх

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
 Кафедра невропатології та нейрохірургії (зав. - проф. А.В. Паєнок)

Реферат

Мета. Встановити динаміку змін аргініну у гострому періоді крововиливу на трунті розриву аневризм судин головного мозку і оцінити їх діагностичне та прогнозичне значення.

Матеріал і методи. Обстежено 38 хворих із субарахноїдальним крововиливом та субарахноїдально-паренхіматозним крововиливом на трунті розривів артерійних аневризм різної локалізації. Виділено 2 групи пацієнтів: 22 хворих із сприятливим та 16 хворих із несприятливим перебігом (вторинна ішемія головного мозку тяжкого ступеню або смерть хворого) захворювання. Визначали рівень аргініну у сироватці крові згідно із загальноприйнятими термінами: перед виявом вазоспазму (1-3 доба); початок розвитку вазоспазму (4-5 доба); пік вазоспазму (6-8 доба); розрішення вазоспазму (9-13 доба).

Результати й обговорення. Рівень аргініну на 1-3 добу після субарахноїдального крововиливу або субарахноїдально-паренхіматозного крововиливу практично не відрізняється від контролю - $19,8 \pm 0,4$ мкг/мл. На 4-5 добу рівень аргініну в сироватці крові був достовірно вищим порівняно з контролем ($p < 0,05$) і становив $29,8 \pm 3,2$ мкг/мл. На 6-8 добу рівень аргініну значно знизився і становив $15,9 \pm 1,5$ ммоль/л. На 9-13 добу спостерігається нормалізація рівня аргініну, коли він становить $19,4 \pm 1,2$ мкг/мл. Вірогідні відмінності залежно від перебігу захворювання відмічені на 4-5 добу, коли при сприятливому перебігу рівень аргініну був в 1,54 раза вищим ($34,9 \pm 3,4$ мкг/мл, $p = 0,05$), ніж при несприятливому перебігу ($22,7 \pm 2,9$ мкг/мл) та в 1,5 разів вищим порівняно з терміном 1-3 доба ($p < 0,05$). В умовах ендотелійної дисфункції посиленій синтез NO потребує більшої кількості субстрату - L-аргиніну, про що свідчить достовірно вищий рівень аргініну при сприятливому перебігу захворювання хворих у терміни початку розвитку вазоспазму (4-5 доба). Це вказує, що відносний дефіцит аргініну саме у цей проміжок часу може бути вирішальним у патогенезі стійкого вазоспазму і вторинної ішемії головного мозку, спричинених тяжкою ендотелійною дисфункцією, низьким вмістом аргініну.

Висновок. У терміни розвитку вазоспазму (4-5 доба після субарахноїдального крововиливу та субарахноїдально-паренхіматозного крововиливу) при сприятливому перебігу захворювання спостерігається вірогідно вищий рівень аргініну. Це вказує на необхідність запасу цього субстрату для синтезу NO в умовах ендотелійної дисфункції. Виявлені зміни свідчать про потребу у подальшому дослідження ефектів екзогенного аргініну при субарахноїдальному крововиливі та субарахноїдально-паренхіматозному крововиливі на трунті розривів артерійних аневризм.

Ключові слова: геморагічний інсульт, артерійна аневризма, аргінін, ендотелійна дисфункція

Abstract

ARGININE LEVEL CHANGES AFTER HEMMORRHAGIC STROKE CAUSED BY CEREBRAL ARTERIAL ANEURYSM RUPTURE

A.M. NETLYUKH

The Danylo Halytsky National Medical University in Lviv

Aim. To observe the changes in the arginine levels in the acute stage of hemorrhagic stroke caused by aneurysm rupture and to evaluate the diagnostic and prognostic utility of the investigated parameters.

Methods. A total of 38 patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage (SAH) and intracerebral hemorrhage (ICH) was investigated. Two groups of patients were studied: 22 patients with favourable outcomes and 16 patients with unfavorable outcomes (severe delayed neurological ischemic deficit or death). The serum arginine level was determined before appearance of vasospasm (Days 1-3), during early development of vasospasm (Days 4-5), at the peak of vasospasm (Days 6-8), and when the vasospasm subsided (Days 9-13).

Results. The serum arginine level on Days 1-3 after SAH or ICH was generally not different from control ($19,8 \pm 0,4$ µg/mL). On Days 4-5, the arginine level was significantly higher than control ($29,8 \pm 3,2$ µg/mL; $p < 0,05$). On Days 6-8, the arginine level was considerably reduced ($15,9 \pm 1,5$ µg/mL). By Days 9-13, the serum arginine level normalized to $19,4 \pm 1,2$ µg/mL. A significant difference was observed on Days 4-5 between those with a favorable outcome ($34,9 \pm 3,4$ µg/mL) and those with an unfavorable outcome ($22,7 \pm 2,9$ µg/mL; $p = 0,05$), and the serum arginine level was 1.5 times that during Days 1-3 ($p < 0,05$). Extensive synthesis of NO requires a greater amount of its substrate (L-arginine) when there is endothelial dysfunction, which is reflected in the higher arginine level in cases with a favourable outcome in patients during the period of initial appearance and development of vasospasm (Days 4-5). This suggests that a relative deficit of arginine at precisely this time can result in the pathogenesis of refractory vasospasm and secondary cerebral ischemia, caused by severe endothelial dysfunction and by low arginine levels.

Conclusions. In terms of the initial development of vasospasm (Days 4-5 after SAH and ICH), serum arginine levels are clearly elevated in patients with a favorable course. Therefore, when endothelial dysfunction appears, an additional supply of substrates for the synthesis of NO is required. These findings suggest the need for further research into the protective effects of exogenous arginine in patients with aneurysmal SAH and ICH.

Key words: Hemorrhagic stroke, arterial aneurysm, arginine, endothelial dysfunction

Вступ

Використання показників функції ендотелію при захворюваннях судинної системи визнане необхідним для оцінки стану хворого, прогнозу перебігу захворювання та диференційованого підходу до лікування. Проте, наявні протиріччя у працях дослідників наразі не дозволяють обрати найінформаційніші параметри.

Використавши метод лазерної допплерівської флюметрії, Sun BL et al. у 2003 р. [16] встановили негайне і стійке зменшення мозкового кровопливу внаслідок субарахноїдального крововиливу (САК). Зниження рівня NO у сироватці та зростання вмісту ендотеліну-1 у плазмі крові, тяжке ушкодження нейронів CA1 ділянки гіпопкампу при експериментальному САК були менше виражені у групі щурів, яким проводили інтраоперитонеальне введення L-аргініну (0,5 мг/кг), що свідчить про його захисний ефект від вторинної ішемії при експериментальному САК [16].

Синтез NO залежний від комплексу ензимних реакцій, які можуть не відбуватися у ішемізованій тканині, як встановлено щодо зниження активності нейрональної NO-сінтази та рівня NO у тканині мозку [5, 8]. L-аргінін забезпечує субстрат для утворення NO, але також блокує рецептори для аспартату і глутамату (NMDA-рецептори), які є ексайторними нейротрансміттерами і виділяються нейронами, які гинуть при інсульті, та є токсичними для клітин мозку [2].

Із іншого боку, L-аргінін стимулює такі гормони, як інсулін, глукагон, гормон росту і катехоламіни [1] та може перетворюватися у такі токсичні продукти, як поліаміни або агматин [9]. L-аргінін посилює синтез потенційно шкідливого NO за участю індуцибельної NO-сінтази, оськільки у двох дослідженнях [4, 18] відмічений нейропротективний ефект інгібіторів індуцибельної NO-сінтази. L-аргінін в умовах дефіциту кисню володіє помірною прооксидантною дією, яка інгібується на стадії реперфузії [12].

Наявні у літературних джерелах дані про вплив аргініну на церебральну перфузію, ендотелійну дисфункцію є доволі неоднозначними. У 90-х роках ХХ ст. низка авторів вказували на відсутність ефекту чи наявну шкідливість експериментального впливу екзогенного аргініну на

мозковий кровообіг, розмір вогнища інфаркту мозку [4, 9-11, 18]. У останнє десятиріччя появилися праці, які, навпроти, акцентують увагу на позитивних ефектах аргініну в експерименті та у клініці [2, 6, 13, 16, 17].

Мета дослідження - встановити динаміку змін аргініну в гостром періоді крововиливу на ґрунті розриву аневризм судин головного мозку і оцінити їх діагностичне та прогностичне значення.

Матеріал і методи

Обстежено 38 хворих із субарахноїдальним крововиливом та субарахноїдально-паренхіматозними крововиливами (СПК) на ґрунті розривів артерійних аневризм різної локалізації. Діагноз встановлювали на підставі клінічних вислідів і підтверджені методом комп'ютерної томографії (КТ), магнітно-резонансної томографії (МРТ) та церебральної ангіографії. Рівень аргініну визначали у сироватці венозної крові за А.Н. Філіповичем у модифікації А.Н. Майстера (1975 р.) із використанням реакції із L-нафтаном. Проведено групування результатів згідно із загальноприйнятими термінами виявлення, піку та розрішення вазоспазму. Виділено такі терміни: 1-3 доба (до розвитку вазоспазму), 4-5 доба (початок розвитку вазоспазму), 6-8 доба (пік вазоспазму) і 9-13 доба (розрішення вазоспазму) після САК. Загальну вибірку пацієнтів поділено на 2 групи: сприятливого та несприятливого перебігу захворювання, 22 та 16 хворих, відповідно. Несприятливим вважався перебіг, коли у пацієнта розвивалася вторинна ішемія головного мозку тяжкого ступеню або смерть хворого внаслідок ускладнень геморагічного інсульту. Статистичне опрацювання вислідів проводили за допомогою програми Statistica 6,0 з визначенням показника Стьюдента.

Результати й обговорення

Рівень аргініну на 1-3 добу після САК або СПК становив $20,5 \pm 2,2$ ммоль/л, практично не відрізняючись від контролю ($p > 0,5$, контрольний рівень $19,8 \pm 0,4$ мкг/мл). Відмінностей при різному перебігу не спостерігали. При сприятливому перебігу рівень аргініну становив $21,4 \pm 2,2$ мкг/мл, а при несприятливому - $18,5 \pm 1,4$ мкг/мл ($p > 0,5$).

На 4-5 добу рівень аргініну у сироватці крові становив $29,8 \pm 3,2$ мкг/мл, будучи вірогідно ($p < 0,05$) вищим у 1,5 рази порівняно із контролем.

При цьому при сприятливому перебігу у цей термін рівень аргініну вірогідно не відрізнявся ($34,9 \pm 3,4$ мкг/мл, $p=0,05$) порівняно із хворими із несприятливим перебігом ($22,7 \pm 2,9$ мкг/мл) та був у 1,5 рази вищим порівняно із терміном 1-3 доба ($p<0,05$). При несприятливому перебігу рівень аргініну залишався практично незмінним ($p>0,5$ порівняно із контролем).

На 6-8 добу рівень аргініну значно знизвився, будучи вірогідно нижчим, ніж на 4-5 добу ($p<0,05$), становлячи $15,9 \pm 1,5$ ммол/л. У терміни після 6-ї доби динаміка рівня аргініну при різному перебігу захворювання в обох групах практично не відрізнялася ($16,3 \pm 2,3$ мкг/мл при сприятливому та $15,3 \pm 1,7$ мкг/мл, $p>0,5$ - при несприятливому перебігу).

На 9-13 добу спостерігалася тенденція до нормалізації рівня аргініну, коли він, незалежно від перебігу захворювання, став практично рівним контрольному і становив $19,4 \pm 1,2$ мкг/мл ($20,2 \pm 1,5$ та $18,8 \pm 1,8$ мкг/мл при сприятливому та несприятливому перебігу, відповідно). Результати наведено на діаграмі (рис. 1).

В умовах низької концентрації аргініну нейрональна NO-сінтаза генерує NO і супероксид, сприяючи утворенню токсину пероксінітриту. Він має ряд ефектів, серед яких спричинення запалення, що призводить до виділення цитокінів (інтерлейкіну-6, фактору некрозу пухлин α) [2]. Ці механізми пояснюють негативний вплив виявленого нами вірогідно нижчого рівня аргініну при несприятливому перебігу на 4-5 добу після інсульту, хоча його абсолютні значення були

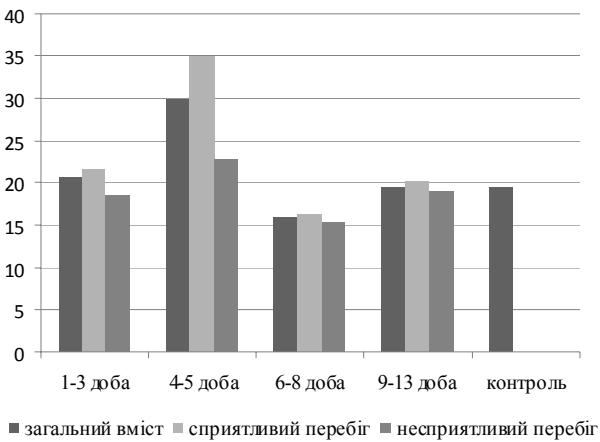


Рис. 1

Рівень аргініну (у мкг/мл) у різні терміни після САК у загальній выборці та залежно від перебігу захворювання

практично рівними вмісту аргініну у здорових людей. При сприятливому перебігу на 4-5 добу, коли вміст аргініну становив $34,9 \pm 3,4$ мкг/мл, він був вірогідно вищим від контрольного ($19,8 \pm 0,4$ мкг/мл, $p<0,05$), а при несприятливому перебігу наближався до контрольного - $22,7 \pm 2,9$ мкг/мл. На 6-8 добу при сприятливому перебігу САК та СПК ми спостерігали значне у 2,1 рази вірогідне ($p<0,05$) зниження рівня аргініну до $16,3 \pm 2,3$ мкг/мл як вияв його нормалізації порівняно із 4-5 добою. При несприятливому перебігу захворювання у цей термін рівень аргініну невірогідно знижувався у 1,5 рази.

При несприятливому перебігу захворювання руйнування NO настає перш ніж речовина досягне свого місця дії (так діє, наприклад, супероксидний аніон, один із продуктів оксидативного стресу) [14]. Порушення біодоступності NO і підвищення його деградації до здійснення ним біологічної дії можуть бути тими факторами, які зумовлюють підвищення рівня екскреції метаболітів NO при зменшенні його ангіопротекційного і протиспастичного ефектів [3], що спостерігається при несприятливому перебігу САК, та очевидно має місце у наших спостереженнях. Ймовірно, в умовах ендотелійної дисфункції посиленний синтез NO потребує більшої кількості субстрату - L-аргиніну, тому вірогідно вищий рівень аргініну у хворих спостерігався при сприятливому перебігу захворювання. Наявність підвищеного вмісту аргініну у термін початку розвитку вазоспазму, а саме на 4-5 добу, вказує на те, що саме цей проміжок часу може бути вирішальним у формуванні у наступних термінах стійкого вазоспазму і вторинної ішемії головного мозку, спричинених тяжкою ендотелійною дисфункцією, низьким вмістом аргініну. Нормалізація рівня аргініну на 9-13 добу, тобто в період розрішення вазоспазму у більшої кількості випадків САК та СПК, незалежно від перебігу захворювання та виникнення вторинного інфаркту мозку, свідчить про те, що у цей термін купуються вияви ендотелійної дисфункції, або ж її роль у патогенезі ускладнень значно зменшується.

Встановлено, що NO викликає зменшення набряку протягом раннього постішемічного періоду, але активує його формування у пізній період після моделювання глобальної ішемії головного мозку [15]. NO може викликати нейропроп-

тективний ефект на початковому етапі виникнення ішемії, проте виявляє нейротоксичну дію під час реперфузії [7]. За даними Тріщинської М.А. (2011) введення L-аргініну зменшує розмір вогнища інфаркту мозку в експериментальних умовах, що свідчить про те, що система L-аргінін-NO може бути новою терапевтичною мішенлю у людей із церебральною ішемією [17].

Висновки

1. При САК та СПК спостерігається вірогідне підвищення рівня аргініну на 4-5 добу захворювання та вірогідне (порівняно із цим терміном) його зниження на 6-8 добу, коли вміст аргініну є невірогідно нижчим від контрольного.
2. У період розвитку вазоспазму (4-5 доба після крововиливу) спостерігається вірогідно вищий рівень аргініну при сприятливому перебігу захворювання на відміну від несприятливого перебігу.
3. Підвищений рівень аргініну супроводжує сприятливий перебіг при САК і СПК, що вказує на необхідність запасу цього субстрату для синтезу NO в умовах ендотелійної дисфункції.
4. Виявлені зміни вказують на потребу у подальшому дослідженні впливу екзогенного аргініну при САК та СПК на ґрунті розривів артерійних аневризм.

Література

1. Barbul A. Physiology and pharmacology of arginine. New York: Elsevier Science Publishing Co; 1990.
2. Dr. Clarke's protocol for stroke. http://www.drlewisclarke.com/My_Stroke_Protocol.
3. Guseva V.I., Tchuhlovina M.L., Matsukatova E.M. Immunological aspects of pathogenesis of hemorrhagic stroke. Neuroimmunologia 2001; 2: 49. Russian (Гузева В.И., Чухловина М.Л., Мацукатова Е.М. Иммунологические аспекты патогенеза геморрагических инсультов. Нейроиммунология 2001; 2: 49).
4. Iadecola C., Zhang F., Xu X. Inhibition of inducible nitric oxide synthase ameliorates cerebral ischemic damage. American Journal of Physiology 1995; 268: 286-292.
5. Kader A., Frazzini V.I., Solomon R.A. et al. Nitric oxide production during focal cerebral ischemia. Stroke 1993; 24: 1709-1716.
6. Koga Y., Akita Y., Junko N. et al. Endothelial dysfunction in MELAS improved by L-arginine supplementation. Neurology 2006; 66 (11): 1766-1769.
7. Kuang P., Tao Y., Tian Y. Effect of radix Salviae miltorrhizae on nitric oxide in cerebral ischemic-reperfusion injury. Tradit. Clin. Med. 1996; 16 (3): 224-227.
8. Malinski T., Bailey F., Zhang Z.G. et al. Nitric oxide measured by a porphyrinic microsensor in rat brain after transient middle cerebral artery occlusion. Blood Flow Metab. 1993; 13: 355-358.
9. Morgan D.M. Polyamines, arginine and nitric oxide. Biochem. Soc. Trans. 1994; 22(4): 879-883.
10. Morikawa E., Moskowitz M.A., Huang Z. L-arginine infusion promotes nitric oxide-dependent vasodilation, increases regional cerebral blood flow, and reduces infarction volume in the rat. Stroke 1994; 25: 429-435.
11. Morikawa E., Rosenblatt S., Moskowitz M.A. L-Arginine dilates rat pial arterioles by nitric oxide-dependent mechanisms and increases blood flow during focal cerebral ischaemia. Br. J. Pharmacol. 1992; 107: 905-907.
12. Netchypurenko N.I., Antonov I.P., Gavrilova A.R. et al. Lipid peroxidation and brain oxidation in conditions of L-arginine-NO-system modulation at local brain ischemia. Izvestiya natsionalnoi akademii nauk Belarusi 2001; 2: 5-9. Russian (Нечипуренко Н.И., Антонов И.П., Гаврилова А.Р. и др. Характер процесса окисления липидов и церебральной оксигенации в условиях модуляции L-аргинин - NO - системы при локальной ишемии головного мозга. Известия национальной академии наук Беларусь 2001; 2: 5-9).
13. Pluta R.M., Afshar J.K., Thompson B.G. et al. Increased cerebral blood flow but no reversal or prevention of vasospasm in response to L-arginine infusion after subarachnoid hemorrhage. J. Neurosurg. 2000; 92(1): 121-126.
14. Shlyakhto E.V., Berkovich O.A., Belyaeva L.B. et al. Modern vision of endothelial dysfunction and methods of its correction at atherosclerosis patients. Mezhdunarodnyi nevrologicheskiy journal 2002; 3: 9-13. Russian (Шляхто Е.В., Беркович О.А., Беляева Л.Б. и др. Современные представления о дисфункции эндотелия и методах ее коррекции при атеросклерозе. Международ. невролог. Журнал 2002; 3: 9-13).
15. Strasser A., Yasuma Y., Stanimirovic D.B. et al. Pathophysiologische Effekte von Stickoxid (NO) und Endothelin-1 bei globaler zerebraler Ischämie im Tiermodell - ein Überblick. Z. Gerontol. Geriatr. 1999; 32 (1): 33-40.
16. Sun B.L., Zhang S.M., Xia Z.L. et al. L-arginine improves cerebral blood perfusion and vasomotion of microvessels following subarachnoid hemorrhage in rats. Clin. Hemorheol. Microcirc. 2003; 29(3-4): 391-400.
17. Treschinskaya M.A. Theoretical and practical aspects of L-arginine administration for cerebro-vascular disease prevention. Ukr. med. tchasopys 2011; 5 (85): 79-109. Russian (Трещинская М.А. Теоретические и практические аспекты применения L-аргинина с целью профилактики цереброваскулярной патологии. Укр. мед. Часопис 2011; 5 (85): 97-109).
18. Zhang F., Casey R.M., Ross M.E. et al. Aminoguanidine ameliorates and L-arginine worsens brain damage from intraluminal middle cerebral artery occlusion. Stroke 1996; 27 (2): 317-323.