

УДК 616.831-005.1-005.4-085-07-032:611.018.749

П. В. Волошин, д-р мед. наук, проф., В. А. Малахов, А. Н. Завгородняя
 Інститут неврології, психіатрії і наркології АМН України;
 Харківська медичинська академія післядипломного образования (г. Харків)

КЛЮЧЕВЫЕ МЕХАНИЗМЫ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ОСТРЫХ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ ИШЕМИЙ В ДИНАМИКЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ

Высокая медико-социальная значимость острой цереброваскулярной патологии объясняется значительным удельным весом в структуре основных показателей здоровья населения: заболеваемости, смертности и инвалидности [1—3]. Последнее десятилетие ознаменовалось работами, свидетельствующими о динамичном характере структурно-функциональных изменений мозговой ткани вследствие острой гипоперфузии и ишемии, а также раскрывающими механизмы их трансформации в инфаркт мозга [4—6]. Однако, несмотря на это, ряд вопросов, касающихся патогенеза ишемического инсульта, остаётся недостаточно исследованным. К их числу следует отнести структурно-функциональные изменения сосудистого эндотелия, определяемые как эндотелиальная дисфункция [7, 8].

Каскад патологических реакций, происходящих с первых минут развития острой церебральной ишемии, приводит к высвобождению провоспалительных цитокинов, медиаторов воспаления, высокоактивных свободных радикалов, которые оказывают негативное воздействие на межклеточные структуры, окружающие клеточные мембраны и, что важно — на сосудистую стенку. При этом происходит повреждение базальной сосудистой мембраны, межэндотелиальных контактов и самой эндотелиальной выстилки церебральных сосудов [9, 10].

Анализируя сведения, содержащиеся в доступной нам отечественной и зарубежной литературе, можно сделать вывод, что проблема лечения острой цереброваскулярной патологии не утратила своей актуальности [11—14]. В лечебной тактике острого периода ишемического инсульта не уделяется активное внимание методам медикаментозной коррекции структурно повреждённого и функционально нарушенного эндотелия кровеносных сосудов. С этих позиций в рамках настоящего исследования особый интерес представляет изучение комплексного воздействия отечественных препаратов *L*-лизина эсцинат (мембранотропный, эндотелиотропный, противовоспалительный эффекты) [15] и тиотриазолин (нейрометаболический, мембранотропный, антиоксидантный эффекты, а также модифицирующий выработку NO-соединений эндотелием) [16] на эндотелиальные механизмы патогенеза ишемического инсульта. Сведения по применению данных препаратов при острой цереброваскулярной патологии крайне ограничены.

Мы провели комплексную оценку клинико-неврологических данных, патобиохимических, биофизических показателей степени повреждения эндотелия у больных в остром периоде церебрального ишемического инсульта (ЦИИ) в динамике медикаментозной коррекции *L*-лизина эсцинатом и тиотриазолином.

Основой работы являются материалы комплексного обследования 129 больных с первым ишемическим инсультом до и после лечения: мужчины — 69 чел.

(53,5 %), женщины — 60 чел. (46,5 %). Средний возраст больных составил $63,9 \pm 0,9$ лет (от 46 лет до 75 лет). В качестве контрольной группы обследованы 25 практически здоровых человек, сопоставимых по полу и возрасту с группой больных церебральным ишемическим инсультом. В зависимости от получаемой медикаментозной терапии все больные ЦИИ были случайным образом до начала лечения разделены на 2 группы: 1-я группа — 65 больных получали базисный комплекс лекарственных препаратов; 2-я группа — 64 больных — базисную терапию + комплекс (0,1 % раствора *L*-лизина эсцината по 10,0 мл в/в капельно 5 дней, 2,5 % раствора тиотриазолина по 2,0 мл в/в 10 дней).

Для верификации диагноза «Ишемический инсульт» проводили магнитно-резонансно-томографическое обследование головного мозга на томографе «Образ-1». Патобиохимические методы исследования состояли в определении стабильных метаболитов оксида азота — по уровню нитрита (NO_2) и содержанию суммы конечных метаболитов NO (нитраты + нитриты) фотоколориметрическим методом с использованием реактива Грисса. Определяли уровень вазоконстрикторного агента эндотелина-1 в плазме венозной крови иммуноферментным методом с использованием набора производства «Biomedica» (Австрия). Исследование показателей свободнорадикального окисления заключалось в определении содержания карбонилированных белков (КБ) в сыворотке крови по методу Е. Е. Дубининой (2000) и определении флюоресцирующих соединений типа оснований Шиффа (ОШ) в крови по методу В. И. Скорнякова и соавт. (1988). Для оценки свободнорадикальных процессов и антиоксидантной активности использован метод хемилюминесценции (ХЛ), основанный на измерении интенсивности сверхслабого свечения плазмы крови.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета статистического анализа Statistica. При этом определялись среднее значение, стандартная ошибка, проводился корреляционный анализ. Сравнение выборок проводилось с использованием критерия Стьюдента (t) и коэффициента корреляции (r).

Оценка тяжести состояния больных ЦИИ проводилась с учётом уровня сознания, наличия общемозговой симптоматики и выраженности неврологического дефицита по оригинальной шкале (Гусев Е. И., Скворцова В. И., 1991), шкале Глазго. На основании этого все больные при поступлении в стационар разделены на 4 клинические группы: А ($n = 11$) — больные с ЦИИ в относительно удовлетворительном состоянии; В ($n = 54$) — больные с ЦИИ в состоянии средней степени тяжести; С ($n = 48$) — больные с ЦИИ в состоянии тяжёлой степени; D ($n = 16$) — больные с ЦИИ в крайне тяжёлом состоянии.

Сопоставление клинической динамики в группах больных с ЦИИ различной степени тяжести, получавших разные лечебные комплексы, показало достоверное ускорение регресса неврологического дефицита по среднему баллу оригинальной шкалы.

Общее содержание нитрита у больных ЦИИ в 1-й и 2-й группах в динамике лечения и в контроле имело различия. Уровень NO_2 у больных 1-й группы ЦИИ в 1-е сутки заболевания достоверно ниже контрольных значений, он практически не претерпевает изменений к концу лечения. Наряду с этим значение NO_2 во 2-й группе наблюдения сохраняется на уровне, приближенном к контролю. Это может свидетельствовать о более благоприятном ответе эндотелия путём выработки сосудорасширяющего агента — NO — во 2-й группе больных.

В группе больных ЦИИ с относительно удовлетворительным состоянием в 1-е сутки заболевания уровень NO_2 максимально приближен к контролю; в динамике прослежено его снижение ($p < 0,05$). В группе больных средней степени тяжести отмечено снижение NO_2 : в 1-й группе — в 1-е сутки его содержание ниже контроля ($p < 0,05$), а к концу лечения снизилось достоверно к контролю; во 2-й группе этот показатель исходно повышен, с тенденцией к снижению в динамике. Больные с тяжёлой и крайне тяжёлой степенью заболевания характеризовались низким содержанием NO_2 ($p < 0,05$ к контролю) в 1-й группе, в динамике отмечено нарастание показателя. Во 2-й группе при тяжёлой степени уровень NO_2 приближен к контролю и существенно не изменяется; при крайне тяжёлой степени ЦИИ он достоверно ниже контроля во все периоды наблюдения.

Одним из важнейших показателей эндотелиальной функции является исследование продукции эндотелина. Во всех случаях по сравнению с контролем выявлено достоверное повышение содержания вазоконстрикторного агента эндотелина-1 в плазме крови больных острым ЦИИ. Так, в 1-е сутки острой сосудистой катастрофы уровень эндотелина-1 значительно выше в сравнении с контролем. Эти данные показывают, что у больных ЦИИ уже в первые часы заболевания активизируются процессы эндотелиального выброса вазоконстрикторов, что усугубляет нарушения мозгового и системного кровотока на макро- и микроциркуляторном уровнях. В ходе лечения у больных 1-й группы наблюдается тенденция ($p > 0,05$) к снижению этого показателя, тогда как у больных 2-й группы добавление к лечебной схеме *L*-лизина эсцината и тиотриазолина приводило после лечения к достоверному, в сравнении с 1-й группой и к началу заболевания, снижению содержания эндотелина-1. Выявлено значимое в сравнении с контролем нарастание содержания эндотелина-1 во всех группах больных ЦИИ с различными степенями тяжести. При этом максимальные значения эндотелина-1 отмечены в группе больных в крайне тяжёлом состоянии в 1-й и во 2-й группах, что указывает на крайнюю степень сосудистых нарушений на биохимическом уровне у данных больных.

При нарушении мозгового кровообращения интенсивно активируется свободнорадикальное окисление, что приводит к качественным изменениям белково-липидных компонентов клеточных мембран, в том числе, эндотелиальных [17]. Согласно полученным нами данным, в первые часы развития ЦИИ у боль-

ных наблюдается резкое нарастание содержания как ОШ, так и КБ в 1-й и 2-й группах по сравнению с контрольными значениями, что отражает высокую интенсивность протекания свободнорадикальных реакций. При этом уровень ОШ и КБ чётко повышается с возрастанием тяжести состояния больного. Это находит отражение как в 1-й, так и во 2-й группе больных. В динамике лечения отмечена тенденция ($p > 0,05$) к снижению содержания окисленных продуктов ОШ и КБ у больных 1-й группы. Вместе с тем, у больных 2-й группы в конце лечения наблюдается достоверное по сравнению с исходными показателями снижение уровня ОШ и КБ. Однако эти значения сохраняют уровень статистически достоверный по отношению к контролю, что свидетельствует о том, что за сроки наблюдения, прошедшие от начала заболевания, показатели, отражающие процессы свободнорадикального окисления не успевают достигнуть значений практически здоровых лиц. Проводимое медикаментозное лечение с добавлением *L*-лизина эсцината и тиотриазолина имеет достаточный потенциал в коррекции повышенной активности перекисного окисления липидов, что максимально выражено у наиболее клинически тяжёлых пациентов с ЦИИ.

В ходе исследования нами изучена интенсивность спонтанной и индуцированной ХЛ в динамике лечения больных 1-й и 2-й групп с ЦИИ. Согласно полученным данным, у всех больных с ЦИИ происходит резкая активация свободнорадикальных процессов как по уровню спонтанной ХЛ, так и по уровню H_2O_2 -индуцированной ХЛ. Статистически достоверный регресс в динамике лечения этих показателей у больных обеих групп за исключением уровня индуцированной ХЛ во 2-й группе, свидетельствует о стабилизации процессов окисления, возможно, вследствие их истощения либо активации эндогенных антиоксидантных систем.

О состоянии антиоксидантного звена косвенно можно судить по значению амплитуды «быстрой» вспышки, т. е. интенсивности свечения в момент введения вещества-индуктора. При высокой интенсивности свечения, что наблюдалось в 1-й группе до и после лечения, слабость антиоксидантных сил позволяет вводимому индуктору принимать участие в окислительных процессах с большой интенсивностью, тогда как во 2-й группе прослежен регресс ($p < 0,05$) данного показателя, что частично корригировалось дополнительным экзогенным введением антиоксиданта тиотриазолина.

При анализе корреляционных взаимоотношений между уровнем нитрита и содержанием нитритов + нитратов при ЦИИ обнаружены положительные связи между этими показателями, констатированы обратные достоверные корреляционные связи уровней эндотелина-1 в плазме крови и нитрита периферической крови, прямая корреляционная связь между содержанием КБ и ОШ, прямые достоверные корреляционные связи уровней эндотелина-1 в плазме крови и КБ у больных ЦИИ в дебюте заболевания, что указывает на однонаправленные механизмы развития эндотелиальной дисфункции с повышением содержания вазоконстриктора и активации свободнорадикального окисления, выявлены отрицательные связи между уровнями ОШ и КБ и суммарным клиническим баллом. В динамике наблюдения между всеми показателями сохранялись направления корреляционных

связей, однако они не достигали статистически достоверных значений ($p > 0,05$).

Выявленные изменения в системе эндотелиальной вазорегуляции (по данным стабильных метаболитов оксида азота и уровню эндотелина-1), свободно-радикальные механизмы повреждения эндотелия (по данным конечных продуктов свободно-радикального окисления — карбонилированные белки и основания Шиффа) позволили сделать вывод об эндотелий-зависимых механизмах патогенеза ишемического инсульта. Существует связь повреждающих механизмов при острой церебральной ишемии со структурно-функциональными изменениями со стороны внутреннего слоя сосудистой стенки, а именно эндотелия, о чем свидетельствуют выявленные корреляционные взаимоотношения. При этом, по-видимому, происходит острая реакция эндотелиальной системы на быстро протекающие процессы гипоперфузии, энергетического дефицита, свободно-радикальной и медиаторной агрессии в дебюте острой церебральной ишемии.

Таким образом, при проведении комплексного анализа полученных результатов исследования нами выделены ключевые патогенетические эндотелиальные механизмы развития и прогрессирования острой церебральной ишемии с исходом в мозговой инфаркт и, исходя из этого, предложены диагностически-прогностические критерии заболевания.

Полученные результаты стимулировали нас к поиску методов коррекции выявленных нарушений с целью улучшения исхода заболевания. Ранее патогенетически обоснована и доказана эффективность применения тиотриазолина (в составе препарата тиоцетам) в лечении последствий ишемического инсульта [18]. Нами при лечении больных ЦИИ комплексом препаратов L-лизина эсцината и тиотриазолина обнаружен положительный эндотелиотропный эффект, который выражался в виде достоверного увеличения содержания конечных метаболитов оксида азота и регресса уровня эндотелина-1 плазмы крови, что свидетельствует о коррекции эндотелиальной функции у больных в остром периоде ишемического инсульта, а также выявлена достоверная положительная динамика конечных продуктов СРО — снижение уровня карбонилированных белков и оснований Шиффа, что является перспективным направлением в коррекции патобиохимических нарушений у больных в остром периоде церебрального ишемического инсульта.

Список литературы

1. Волошин П. В., Тайцлин В. И. Лечение сосудистых заболеваний головного и спинного мозга. — М.: Медпресс-информ, 2005. — 687 с.
2. Мищенко Т. С. Епідеміологія цереброваскулярних захворювань в Україні // Судинні захворювання головного мозку. — 2006. — № 1. — С. 3—7.
3. Зозуля І. С., Боброва В. І., Зозуля А. І. Надання невідкладної медичної допомоги при гострій цереброваскулярній недостатності // Междунар. неврологический журнал. — 2005. — № 1. — С. 60—63.
4. Григорова И. А. Церебральные осложнения артериальной гипертензии // Doctor. — 2005. — № 2 (28). — С. 19—21.
5. Гусев Е. И., Скворцова В. И. Ишемия головного мозга. — М.: Медицина, 2001. — 328 с.
6. Saver J. L. Time is brain-quantified // Stroke. — 2006. — № 37 (1). — P. 263—266.
7. Малая Л. Т., Корж А. Н., Балковая Л. Б. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы. — Х.: Торсинг, 2000. — 432 с.
8. Michael T., Gewaltig M., Kojda G. Vasoprotection by nitric oxide: mechanisms and therapeutic potential // Cardiovascular research. — 2002. — V. 55. — P. 250—260.
9. Виничук С. М., Черенко Т. М. Ишемический инсульт: эволюция взглядов на стратегию лечения — К.: Изд-во Комполис, 2003. — 120 с.
10. Грицай Н. М., Мищенко В. П., Мищенко Е. В. Роль сосудистой стенки в регуляции перекисного окисления липидов, физиологической антиоксидантной системы и микроциркуляторного гемостаза у больных с ишемической болезнью мозга // Експериментальна і клінічна медицина. — 2003. — № 1. — С. 47—49.
11. Guidelines for the Early Management of Patients With Ischemic Stroke: A Scientific Statement From the Stroke Council of the American Stroke Association: H. P. Adams, R. J. Adams, T. Brott et al. // Stroke. — 2003. — № 34 (4). — P. 1056—1083.
12. Яворська В. А. Артеріальна гіпертензія і цереброваскулярні захворювання // Судинні захворювання головного мозку. — 2006. — № 3. — С. 2—7.
13. Бурчинський С. Г. Ішемія головного мозку: можливості комплексної фармакологічної корекції // Український вісник психоневрології. — 2006. — Т. 14, вип. 1 (46). — С. 15—18.
14. Holloway R. G., Benesch C. G., Burgin W. S., Zentner J. B. Prognosis and Decision Making in Severe Stroke // JAMA, Aug. 10. — 2005. — Vol. 294. — P. 725—733.
15. Черний В. И., Кардаш А. М., Страфун С. С. и др. Применение препарата L-лизина эсцинат в нейрохирургии, неврологии, травматологии и ортопедии: Метод. рекоменд. — К., 2004. — 40 с.
16. Мазур И. А., Волошин Н. А., Чекман И. С. и др. Тиотриазолин: фармакологические аспекты и клиническое применение. — Запорожье; Львов: Наутилус, 2005. — 156 с.
17. Болдырев А. А. Окислительный стресс и мозг // Сороковский образовательный журнал. — 2001. — Т. 7, № 4. — С. 21—28.
18. Кузнецова С. М., Кузнецов В. В., Воробей М. В. Влияние тиоцетама на функциональное состояние ЦНС у больных, перенесших ишемический инсульт // Международный неврологический журнал. — 2005. — № 1. — С. 45—51.

Надійшла до редакції 07.09.2006 р.

П. В. Волошин, В. О. Малахов, Г. М. Завгородня

Ключові механізми ендотеліальної дисфункції гострих церебральних ішемій в динаміці медикаментозної корекції

*Інститут неврології психіатрії та наркології АМН України
Харківська медична академія післядипломної освіти
(м. Харків)*

В ході комплексного клініко-неврологічного, інструментального, біохімічного дослідження обстежено 129 хворих з мозковим ішемічним інсультом. Виявлено зміни вмісту нітриту, ендотеліну-1, показників вільнорадикального окислення у всіх хворих на інсульт, рівень яких залежав від ступеня важкості захворювання. Оцінювали вплив препаратів L-лізину есцинат та тиотриазолін на показники ендотеліальної функції, що виражалося в їх статистично вірогідному регресі після лікування.

P. V. Voloshyn, V. A. Malakhov, A. N. Zavgorodnya

The key mechanisms of endothelial dysfunction in acute cerebral ischemias in the treatment dynamics

Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the AMS of Ukraine; Kharkiv medical Academy of Postgraduate Education (Kharkiv)

A complex clinical, neurology, instrumental, biochemical examination of 129 patients with cerebral ischemic stroke was carried out. The changes of blood level of nitrite, endothelin-1, oxidation indexes in patients with stroke were assessed, it's levels were depend on different stages of the disease. The influence of L-lysini aescinat and thiotriazolol on the indexes of endothelium dysfunction in it's statistically significant lowering after treatment have been estimated.