

ОСОБЛИВОСТІ МЕТАБОЛІЧНИХ ПРОЦЕСІВ У ХВОРИХ ПІСЛЯ ПЕРЕНЕСЕНОГО ІШЕМІЧНОГО ПІВКУЛЬНОГО ІНСУЛЬТУ

На основі обстеження 60 хворих після перенесеного ішемічного півкульного інсульту вивчено зміни вмісту стабільного метаболіту ендотеліального вазорегулюючого агента оксиду азоту – нітриту. Проведено оцінку рівня нітриту у хворих різної статі залежно від віку, тривалості післяінсультного періоду, ступеня порушення мінеральної щільності кісткової тканини. Встановлено залежність вмісту стабільного метаболіту оксиду азоту після перенесеного ішемічного інсульту від віку, тривалості післяінсультного періоду та наявності остеопорозних змін.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: ішемічний півкульний інсульт, оксид азоту, остеопенія.

ВСТУП. Мозкові інсульти (МІ) є однією з найбільш актуальних медико-соціальних проблем. Згідно з прогнозами експертів ВООЗ, у найближчі двадцять років кількість інсультів збільшиться до 23 млн, а число смертей внаслідок них зросте, відповідно, до 7,8 млн щороку. Але найчастішим наслідком МІ є не смерть, а інвалідизація. Сьогодні у світі налічують понад 62 млн хворих з наслідками інсульту [2]. Для розуміння патологічних процесів у мозку, що виникають на тлі ішемічного інсульту, важливого значення надають вивченню патофізіології церебральних ішемій.

Хронічні й гострі порушення мозкового кровообігу перебігають на фоні змін ендотелію [1]. Найбільш вірогідною ланкою ендотеліальної дисфункції є система синтезу важливого ендотеліального чинника – оксиду азоту [5, 12], який відіграє роль універсального модулятора різноманітних функцій організму, включаючи регуляцію дихання, підтримку імунного статусу організму, серцево-судинного гомеостазу, активності макрофагів, експресії генів, пластичності нервової тканини, пам'яті, вивільнення нейротрансмітерів [7, 10]. У мозку NO бере участь у процесах міжклітинної комунікації, синаптичної пластичності; регулює функціональну активність багатьох рецепторів, вивільнення нейротрансмітерів і передачу нервового збудження, слугує ретроградним регулятором пресинаптичного виділення глутамату [3, 4].

Доведено, що NO в нормальних фізіологічних умовах має могутню судинорозширювальну дію. Проте, за даними ряду авторів, роль оксиду азоту при церебральній ішемії не така

однозначна [8, 9]. При реперфузії переважає ушкоджувальний ефект NO, що посилює процеси руйнування вмираючих клітин. Ефект NO залежить від його дози. Так, велика кількість оксиду азоту бере участь в реакціях оксидантного стресу та каскадах глутаматної ексайтотоксичності, що лежить в основі церебральної ішемії [13]. З іншого боку, NO може захищати нейрони при токсичній дії глутамату, підвищуючи синтез цГМФ та блокуючи NMDA-рецептори.

Відомими є антиагрегантний та вазодилатуючий ефекти оксиду азоту при церебральній ішемії [6]. Таким чином, проявляється подвійний біологічний ефект NO, властивий багатьом природним модуляторам. На даний момент іде активний пошук методів корекції порушень, викликаних NO і його метаболітами при інсульті, проте повноцінних експериментальних досліджень небагато [11]. Зокрема, є достатня кількість досліджень, в яких з'ясовано ступінь порушення рівня оксиду азоту при хронічній церебральній ішемії, в гострій стадії ішемічного інсульту [1]. Проте в літературних джерелах немає достатньої інформації щодо змін вмісту NO після перенесеного ішемічного інсульту.

Метою даної роботи було оцінити рівень NO за вмістом його стабільних метаболітів у крові хворих після перенесеного ішемічного півкульного інсульту (ІПІ).

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Проводили загальноклінічне, клініко-неврологічне, нейровізуалізаційне (КТ), інструментальне (дослідження стану кісткової тканини за допомогою двофотонного рентгенівського денситометра (Dual energy X-Ray Absorptiometry – DEXA)

© М. С. Мисула, 2013.

фірми Lunar corp. (Madison, WI) – Lunar DPX-A), біохімічне (вміст нітрит-аніонів у сироватці крові визначали високоспецифічним спектрофотометричним методом Гріна за даними кольорової реакції з реактивом Гріса) дослідження.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Визначено вміст стабільних метаболітів оксиду азоту в 60 хворих після перенесеного ішемічного півкульного інсульту. Контрольну групу склали 20 здорових осіб, репрезентативних за віком і статтю з обстежуваними пацієнтами. ІПІ у правій середній мозковій артерії перенесли 25 (41,7 %), у лівій – 35 (58,3 %) пацієнтів. Серед обстежуваних було 40 (66,7 %) осіб чоловічої статі та 20 (33,3 %) осіб жіночої статі віком від 39 до 75 років (середній вік склав $(55 \pm 2,5)$ року). Найчисельнішою була група хворих середнього віку (45–59 років) – 36 осіб (60 %), хворих молодого віку (до 45 років) було 6 (10 %), похилого (понад 60 років) – 18 (30 %). Вперше церебральний інсульт перенесли 88,3 % хворих, повторно – 11,7 %. За тривалістю післяінсультного періоду хворих, які перенесли ІПІ, поділили на чотири групи (1-ша – до 6 місяців, 2-га – від 6 до 12 місяців, 3-тя – від 1 до 3 років, 4-та – понад 3 роки). До 1-ї групи ввійшли 19 (31,7 %) пацієнтів, до 2-ї – 14 (23,4 %), до 3-ї – 20 (33,2 %), до 4-ї – 7 (11,7 %). При аналізі отриманих даних щодо метаболічних порушень звертали увагу на стать, вікові групи, тривалість післяінсультного періоду, наявність остеодіфіцитних порушень та супутніх захворювань.

В обстежуваних пацієнтів середній показник стабільного метаболіту оксиду азоту склав $(2,27 \pm 0,31)$ мкмоль/л (при значенні $(3,62 \pm 0,17)$ мкмоль/л у контрольній групі). Враховуючи вміст досліджуваного показника, ми поділили всіх обстежуваних пацієнтів за відхиленням даного значення на три групи. Так, у 31 (51,7 %) хворого цей показник перебував у межах від 1,8 до 2,2 мкмоль/л, у 18 (30 %) пацієнтів – від 2,2 до 2,6 мкмоль/л, а в 11 (18,3 %) – від 2,6 до 3,1 мкмоль/л.

Серед обстежуваних чоловіків та жінок вміст стабільного метаболіту оксиду азоту в них між собою практично не відрізнявся і становив $(2,27 \pm 0,28)$ мкмоль/л проти $(2,29 \pm 0,37)$ мкмоль/л відповідно.

Аналіз концентрації стабільних метаболітів NO у хворих різних вікових груп після перенесеного ішемічного півкульного інсульту показав (рис. 1), що середній показник у 1-й групі (до 45 років) був на рівні $(2,67 \pm 0,38)$ мкмоль/л, що достовірно ($p < 0,01$) нижче за значення норми $(3,62 \pm 0,17)$ мкмоль/л. У хворих 2-ї групи

концентрація стабільних метаболітів достовірно ($p < 0,01$) зменшилась на 37 % порівняно з контрольною групою та на 14,6 % порівняно з особами до 45 років. Проте найнижче значення зафіксовано в пацієнтів, вік яких сягав понад 59 років $(2,14 \pm 0,19)$ мкмоль/л, із достовірною ($p < 0,01$) різницею з усіма попередніми групами та значенням норми. Встановлено кореляційний зворотний зв'язок ($r = -0,46$) між віком хворих і стабільним метаболітом NO.

Отже, можна зробити висновок, що з віком функція ендотелію зазнає пригнічення в пацієнтів, які перенесли ішемічний півкульний інсульт.

Ми провели оцінку рівня стабільного метаболіту NO у хворих з різною тривалістю післяінсультного періоду. Було встановлено (рис. 2), що рівень стабільних метаболітів NO в 1-й досліджуваній групі з терміном після перенесеного ІПІ до 6 місяців зменшився, порівняно з контрольною групою, на 44 % і склав 2,03 мкмоль/л. У 2-й групі (термін після перенесеного ІПІ – 6–12 місяців) досліджуваний показник знизився на 42 % (до 2,11 мкмоль/л) порівняно з контрольною групою. Для 3-ї групи, в якій термін після ІПІ склав від 1 до 3 років,

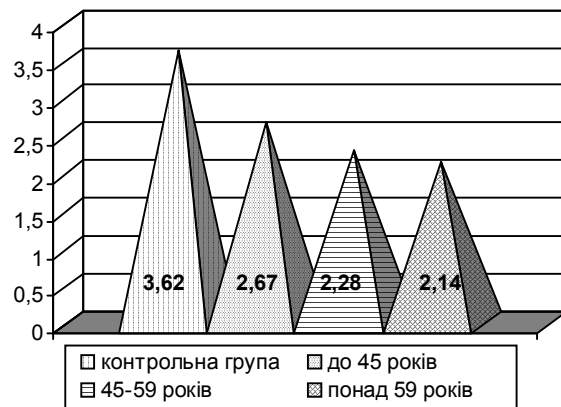


Рис. 1. Концентрація стабільних метаболітів NO у хворих різних вікових груп після перенесеного ішемічного півкульного інсульту.

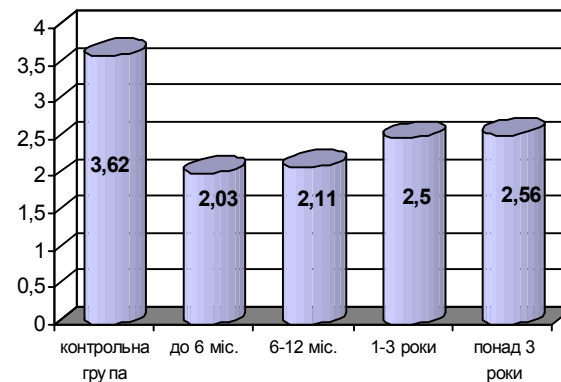


Рис. 2. Концентрація стабільних метаболітів NO у хворих після перенесеного ішемічного півкульного інсульту залежно від тривалості післяінсультного періоду.

було характерне зменшення концентрації стабільних метаболітів NO на 31 %, що становила 2,51 мкмоль/л. У 4-й групі (термін після перенесеного ІПІ – понад 3 роки) даний показник становив 2,56 мкмоль/л, тобто зменшився, порівняно з контрольною групою, на 29 %.

Отже, найнижчий рівень стабільних метаболітів NO зафіксовано у 1-й та 2-й групах, проте без значної різниці між собою. Найвищий рівень даних показників виявлено у групах хворих, які мали ІПІ 1–3 роки тому і більше, але при цьому вони були нижчими порівняно з групою контролю. Рівень стабільних метаболітів NO був достовірно ($p < 0,01$) меншим, ніж у групі контролю та хворих 1-ї групи.

Встановлено сильний ($r = 0,85$) прямий кореляційний зв'язок між вмістом стабільного метаболіту NO та тривалістю післяінсультного періоду.

Таким чином, це дозволяє припустити, що більш ранні періоди після перенесеного ІПІ проходять на фоні більшого зниження маркерів метаболізму NO.

Встановлено, що у хворих з наявними супутніми захворюваннями (цукровий діабет, жовчнокам'яна хвороба, виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки, хронічний гепатит, хронічний панкреатит, хронічний пієлонефрит, ревматична хвороба серця) концентрація стабільних метаболітів NO в сироватці крові була вищою лише на 5 %: ($2,36 \pm 0,39$) мкмоль/л проти ($2,23 \pm 0,25$) мкмоль/л ($p < 0,01$).

Проаналізовано вміст стабільного метаболіту NO в сироватці крові хворих залежно від наявності або відсутності остеопорозу змін (рис. 3). Встановлено достовірне зниження ($p < 0,01$) даних показників у групі хворих з явищами остеопенії різного ступеня та остеопорозу. Так, у хворих з остеопенією рівень стабільного метаболіту NO перебував у межах від 1,8 до 2,2 мкмоль/л у 8 (44,4 %) пацієнтів, коливався від 2,2 до 2,6 мкмоль/л – у 7 (38,9 %), від 2,6 до 3,1 мкмоль/л – у 3 (16,7 %), тоді як у пацієнтів з остеопорозом даний показник перебував у межах від 1,8 до 2,2 мкмоль/л у 8 (66,7 %) хворих, коливався від 2,2 до 2,6 мкмоль/л – у 3 (25 %), від 2,6 до 3,1 мкмоль/л – у 1 (8,3 %). У групі осіб без дефіциту кісткової тканини вміст стабільних метаболітів NO був

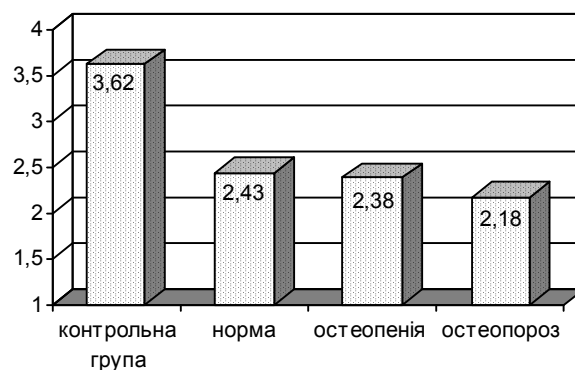


Рис. 3. Концентрація стабільних метаболітів NO при наявності або відсутності остеопорозу.

найвищим, проте нижчим порівняно з групою контролю ($2,43 \pm 0,21$) мкмоль/л проти ($3,62 \pm 0,17$) мкмоль/л). У даній групі показник від 1,8 до 2,2 мкмоль/л відзначали в 1 (25 %) хворого, від 2,2 до 2,6 мкмоль/л – у 2 (50 %), від 2,6 до 3,1 мкмоль/л – в 1 (25 %).

Також встановлено, що при вмісті стабільного метаболіту NO від 1,8 до 2,2 мкмоль/л остеопенію спостерігали у 8 (47,1 %) пацієнтів, остеопороз – також у 8 (47,1 %), нормальні показники мінеральної щільності кісткової тканини – в 1 (5,8 %) особи. У групі хворих з показником від 2,2 до 2,6 мкмоль/л остеопенію відзначали у 7 (58,3 %) пацієнтів, остеопороз – у 3 (25 %), нормальні показники мінеральної щільності кісткової тканини – у 2 (16,7 %) осіб. При вмісті стабільного метаболіту оксиду азоту від 2,6 до 3,1 мкмоль/л остеопенію різного ступеня вираження виявлено у 3 (60 %) пацієнтів, остеопороз – в 1 (20 %), мінеральну щільність кісткової тканини у межах норми – в 1 (20 %) хворого.

ВИСНОВКИ. У ході дослідження встановлено достовірне ($p < 0,01$) зниження концентрації маркерів метаболізму NO у хворих, які перенесли ішемічний півкульний інсульт. Відзначено залежність даного показника від віку пацієнтів (а саме збільшення його з віком), що може вказувати на послаблення синтетичних можливостей ендотелію і підвищену інактивацію оксиду азоту. Доведено, що вміст стабільного метаболіту оксиду азоту залежить від тривалості післяінсультного періоду ($r = 0,85$) та рівня остеопорозу змін ($r = 0,2$ ($p < 0,05$)).

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Волошин П. В. Эндотелиальная дисфункция при цереброваскулярной патологии / П. В. Волошин, В. А. Малахов, А. Н. Завгородняя. – Харьков, 2006. – 92 с.

2. Зозуля Ю. П. Проблеми судинно-церебральної патології та шляхи їх вирішення / Ю. П. Зозуля, Т. С. Міщенко // Журн. Акад. мед. наук України. – 2011. – 17, № 1. – С. 19–25.

3. Кульматицький А. Оксид азоту та перекисне окиснення ліпідів у гострому періоді повторного ішемічного інсульту / А. Кульматицький, В. Шевага, М. Білобрин // Клініч. та експерим. патологія. – 2011. – **10**, № 4 (38). – С. 49–56.

4. Куровська В. О. Роль оксиду азоту в ішемічних і ішемічно-реперфузійних ушкодженнях головного мозку / В. О. Куровська, В. П. Пішак, С. С. Тканук // Бук. мед. вісник. – 2008. – **12**, № 4. – С. 143–149.

5. Малахов В. А. Система оксиду азоту при церебральному ішемічному інсульту: некоторые патогенетические аспекты / В. А. Малахов, А. Н. Загородняя // Укр. мед. часопис. – 2007. – № 2 (58). – С. 97–100.

6. Мартюшев-Поклад А. В. Стресс-лимитирующие системы и нейрональная пластичность в патогенезе психических и неврологических расстройств / А. В. Мартюшев-Поклад, Т. А. Воронина // Обзоры по клин. фармакол. и лек. терапии. – 2003. – **2**, № 4. – С. 15–25.

7. Мацко М. А. Співвідношення деяких медіаторів стресреалізуючих і стреслімітуючих систем в

гострому періоді ішемічного інсульту // Патол. фізіол. і експерим. тер. – 2004. – № 4. – С. 14–16.

8. Нечипуренко Н. И. Роль оксида азота при ишемии головного мозга / Н. И. Нечипуренко // Мед. новости. – 2004. – № 1. – С. 7–10.

9. Покровский В. И. Оксид азота, его физиологические и патофизиологические свойства / В. И. Покровский, Н. А. Виноградов // Терапевт. арх. – 2005. – № 1. – С. 82–88.

10. Сомова Л. М. Оксид азоту як медіатор запалення / Л. М. Сомова, Н. Г. Плехова // Вісник ДВО АН. – 2006. – № 6. – С. 7–80.

11. Lind L. Endothelium-dependent vasodilation in hypertension – A review / L. Lind, S. Grantsam, J. Millgard // Blood Pressure. – 2000. – № 9. – P. 4–15.

12. Moncada S. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology / S. Moncada, R. M. J. Palmer, E. A. Higgs // Pharmacol. Rev. – 1991. – № 43. – P. 109–142.

13. Sapolsky R. M. Glucocorticoids stress and their adverse neurological effects: Relevance to aging / R. M. Sapolsky // Experimental Gerontology. – 1999. – № 34. – P. 721–732.

М. С. Мысула

ТЕРНОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И. Я. ГОРБАЧЕВСКОГО

ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ПОЛУШАРНОГО ИНСУЛЬТА

Резюме

На основании обследования 60 больных после перенесенного ишемического полушарного инсульта изучено изменения содержания стабильного метаболита эндотелиального вазорегулирующего агента оксида азота – нитрита. Проведена оценка уровня нитрита у больных разного пола в зависимости от возраста, длительности послеинсультного периода, степени нарушения минеральной плотности костной ткани. Установлена зависимость содержания стабильного метаболита оксида азота после перенесенного ишемического инсульта от возраста, длительности послеинсультного периода и наличия остеопорозных изменений.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ишемический полушарный инсульт, оксид азота, остеопения.

M. S. Mysula

I. YA. HORBACHEVSKY TERNOPII STATE MEDICAL UNIVERSITY

METABOLIC PROCESSES PECULIARITIES IN PATIENTS WHO SUFFERED FROM HEMISPHERE ISCHEMIC STROKE

Summary

The content changes of stable metabolite of endothelial vascular regulatory agent of nitrogen oxide – nitrite were studied on the basis of examination of 60 patients who suffered from hemisphere ischemic stroke. The level of nitrite in patients of different sex depending on age, duration of post-stroke treatment period, the degree of bone mineral density changes was analyzed. We stated the dependence of stable metabolite contents of nitrogen oxide after suffering from ischemic stroke to the duration of post-stroke treatment period and osteoporotic changes.

KEY WORDS: hemisphere ischemic stroke, nitrogen oxide, osteopenia.

Отримано 16.04.13

Адреса для листування: М. С. Мисула, Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, м. Воли, 1, Тернопіль, 46001, Україна.