

Роль калликреин-кининовой системы крови при нарушениях мозгового кровообращения

Р.А. Рахмонов, М.О. Исрофилов

Калликреин-кининовая система (ККС) организма играет важную роль в регуляции системной и региональной гемодинамики, вазодилатации, контроле уровня артериального давления и др. В настоящей работе изучали изменения показателей ККС у пациентов с нарушениями мозгового кровообращения. Обследовано 50 больных: 30 – с ишемическим инсультом (ИИ), в том числе 10 – с патологией сердечно-сосудистой системы, и 20 – с хронической недостаточностью мозгового кровообращения (ХНМК). Выявлено статистически значимое повышение уровня калликреина у больных с ИИ ($23,50 \pm 1,24$ нмоль/л), особенно при сопутствующей сердечно-сосудистой патологии ($32,74 \pm 1,20$ нмоль/л), в сравнении с больными с ХНМК ($14,38 \pm 0,32$ нмоль/л) и контрольной группой ($13,75 \pm 0,23$ нмоль/л). Отмечено, что показатели ККС у больных с ИИ на фоне терапии к 10–15-му дню заболевания приходят к норме, а при сопутствующей патологии сердца остаются на исходном уровне.

Ключевые слова: калликреин-кининовая система, острое нарушение мозгового кровообращения, патология сердца.

Нарушения мозгового кровообращения (НМК) являются серьезной медицинской и социальной проблемой, поскольку сопряжены с высокой летальностью, значительной инвалидизацией и социальной дезадаптацией пациентов [1]. Многие авторы указывают на необходимость своевременной диагностики ранних, “доинсультных” форм цереброваскулярной недостаточности и их сочетания с ишемической болезнью сердца, что позволяет назначить адекватную терапию и предупредить срыв компенсации мозгового кровообращения в условиях нагрузок и стрессовых ситуаций [1–3]. На сегодняшний день благодаря разработанным международным рекомендациям достигнут определенный консенсус в выборе тактики лечения больных с различными вариантами НМК, тогда как вопросы профилактики НМК и диагностики ранних форм цереброваскулярной недостаточности остаются менее изученными. Важным аспектом ранней диагностики прединсультных состояний является оценка систем “быстрого реагирования” организма, среди которых значимая роль принадлежит калликреин-кининовой системе (ККС) крови [4, 5]. К настоящему времени хорошо известны основные свойства кининов: участие в регуляции гемодинамики, вазодилатирующее действие, снижение системного артериального давления, ускорение регионарного кровотока и микроциркуляции [6–8]. Установлена также их тесная и многофункциональная связь с

системой свертывания и фибринолиза, транскапиллярным обменом и др. [9, 10].

Цель исследования: оценить характер и степень изменений показателей ККС крови у больных с острой и хронической цереброваскулярной патологией.

Материал и методы

В исследование было включено 50 больных с НМК, проходивших стационарное лечение в клинике неврологии Национального медицинского центра Республики Таджикистан: 30 пациентов с ишемическим инсультом (ИИ), в том числе 10 – с патологией сердечно-сосудистой системы (ССС), и 20 пациентов с хронической недостаточностью мозгового кровообращения (ХНМК). Средний возраст пациентов составил $59,0 \pm 3,8$ года. В качестве контрольной группы обследовано 10 практически здоровых лиц в возрасте от 40 до 55 лет. Характер и локализация инсульта у всех больных были подтверждены при помощи магнитно-резонансной или компьютерной томографии головного мозга.

Состояние ККС крови оценивали по содержанию калликреина, прекалликреина, α_1 -антитрипсина, α_2 -макроглобулина биологическим методом [7]. Исследование ККС проводили в динамике на фоне стационарного лечения: при поступлении, на 1–3-и и 10–15-е сутки пребывания в стационаре. Определение показателей ККС крови выполнено в цитобиохимической лаборатории Республиканской СЭС.

Результаты и обсуждение

У больных с ХНМК в 1–3-и сутки пребывания в стационаре содержание в крови калликреина и прекалликреина было незначительно повышенным – $14,38 \pm 0,32$ и $44,30 \pm 1,70$ нмоль/л соответственно (различия по сравнению с нормой недостоверны). Активность ингибиторов калликреина – α_1 -антитрипсина ($22,15 \pm 0,45$ ед/мл) и α_2 -макро-

Кафедра неврологии и основ медицинской генетики Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибни Сино, Республика Таджикистан, Душанбе.

Рахматулло Азизович Рахмонов – докт. мед. наук, зав. кафедрой.

Максуд Облобердиевич Исрофилов – соискатель кафедры.

Контактная информация: Рахмонов Рахматулло Азизович, Rakhmonov-r@mail.ru

Таблица 1. Показатели ККС крови у больных с НМК на 1–3-и сутки в стационаре

Группа	Калликреин, нмоль/л	Прекалликреин, нмоль/л	α_1 -антитрипсин, ед/мл	α_2 -макроглобулин, ед/мл
Контрольная (n = 10)	13,75 ± 0,23	45,10 ± 1,03	22,75 ± 0,67	5,08 ± 0,11
ХНМК (n = 10)	14,38 ± 0,32	44,30 ± 1,70	22,15 ± 0,45	4,90 ± 0,26
ИИ без осложнений со стороны ССС (n = 20)	23,50 ± 1,24*	25,61 ± 0,40*	16,45 ± 0,31*	3,30 ± 0,12*
ИИ с осложнением со стороны ССС (n = 10)	32,74 ± 1,20*	20,23 ± 0,20*	13,56 ± 0,44*	2,90 ± 0,15*

Примечание. Здесь и в табл. 2: * – достоверность различий по сравнению с контрольной группой (p < 0,05).

Таблица 2. Показатели ККС крови у больных с НМК на 10–15-е сутки в стационаре

Группа	Калликреин, нмоль/л	Прекалликреин, нмоль/л	α_1 -антитрипсин, ед/мл	α_2 -макроглобулин, ед/мл
Контрольная (n = 10)	13,75 ± 0,23	45,10 ± 1,03	22,75 ± 0,67	5,08 ± 0,11
ХНМК (n = 10)	13,00 ± 0,12	43,70 ± 1,20	22,37 ± 0,28	5,03 ± 0,42
ИИ без осложнений со стороны ССС (n = 20)	18,25 ± 1,30	39,83 ± 0,80*	22,15 ± 0,21*	4,95 ± 0,23
ИИ с осложнением со стороны ССС (n = 10)	28,45 ± 1,30*	23,10 ± 0,50*	14,97 ± 0,67*	3,20 ± 0,22

глобулина (4,90 ± 0,26 ед/мл) также не имела достоверных различий с показателем контрольной группы (табл. 1).

Наиболее отчетливые изменения ККС крови регистрировались у больных с ИИ. В частности, в группе ИИ без сопутствующих осложнений со стороны ССС было отмечено почти двукратное повышение уровня калликреина в крови (23,50 ± 1,24 нмоль/л) по сравнению с контрольными показателями (p < 0,05) (см. табл. 1). Уровень кининообразующего фактора (прекалликреина) у пациентов этой группы, напротив, снизился до 25,61 ± 0,40 нмоль/л (p < 0,05 в сравнении с контролем). Аналогичная картина наблюдалась и в отношении ингибиторной емкости, что выражалось в снижении уровня α_1 -антитрипсина (16,45 ± 0,31 ед/мл) и α_2 -макроглобулина (3,30 ± 0,12 ед/мл; p < 0,05 для обоих показателей). Обращает на себя внимание состояние ККС у больных с ИИ с патологией ССС, у которых содержание калликреина превышало контрольные показатели почти в 3 раза, составляя 32,74 ± 1,20 нмоль/л, на фоне снижения уровня кининообразующего фактора в 2 раза – до 20,23 ± 0,20 нмоль/л (см. табл. 1). Также в этой группе почти вдвое снижалась активность ингибиторов калликреина (см. табл. 1).

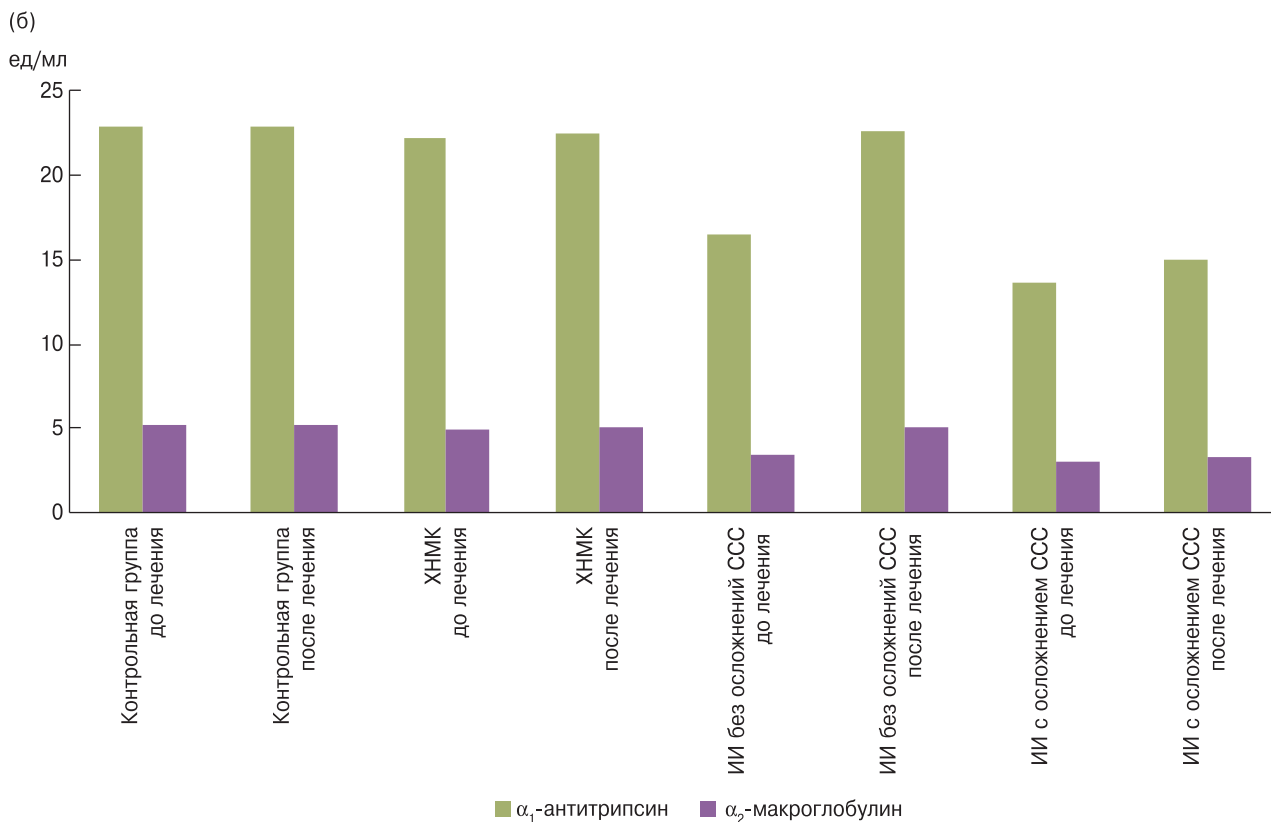
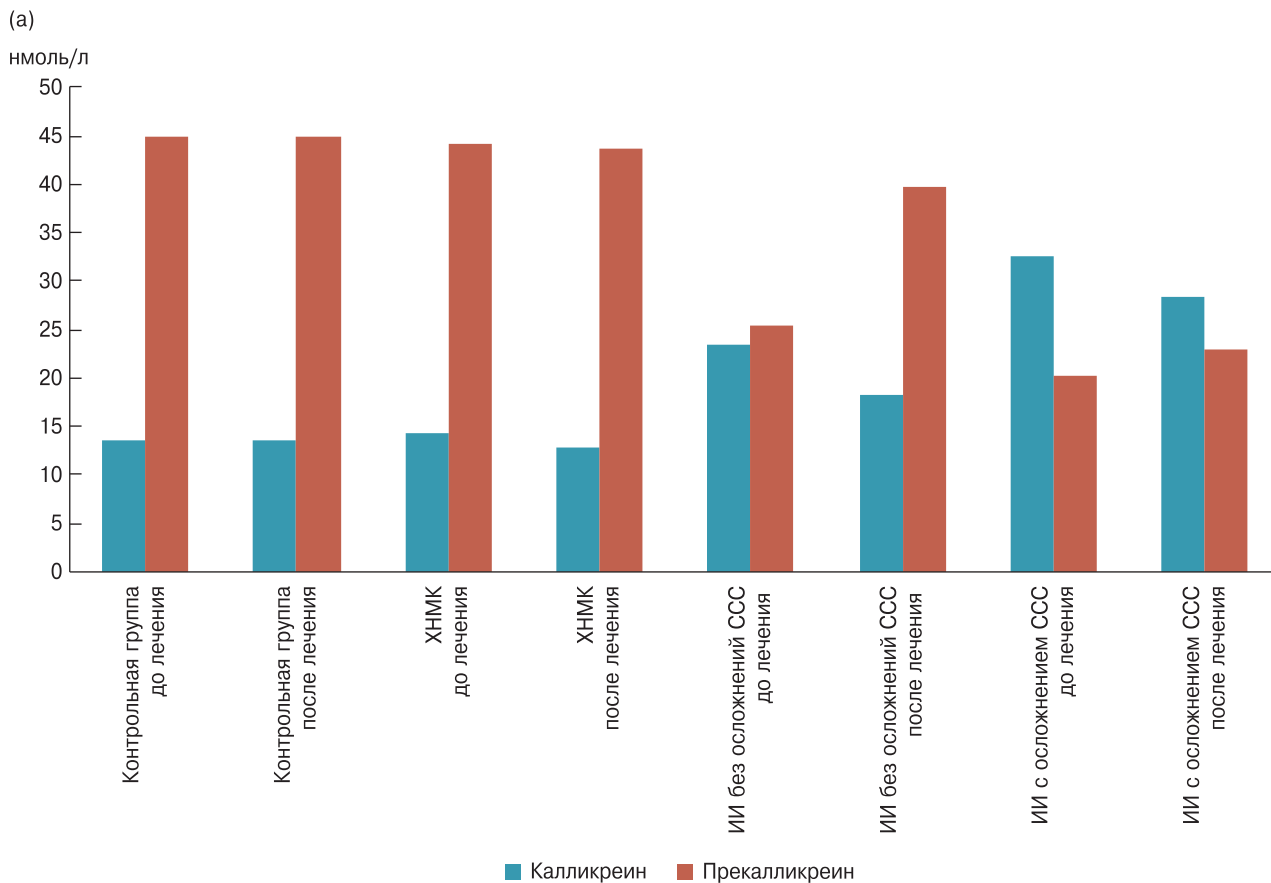
Таким образом, состояние ККС крови в 1-е сутки инсульта можно охарактеризовать как состояние *активации*, о чем свидетельствуют повышение концентрации калликреина, повышенное расходование прекалликреина и снижение ингибиторной емкости кининов, причем максимальная активация ККС наблюдалась у больных с ИИ с патологией ССС.

На фоне проводимой патогенетической терапии на 10–15-й день болезни положительная динамика отмечалась со стороны как клинической картины, так и показателей ККС крови (табл. 2, рисунок). Наиболее выраженные изменения наблюдались у больных с ИИ без патологии ССС: показатель калликреина в этой группе снизился до 18,25 ± 1,30 нмоль/мл, не достигнув нормальных значений, но су-

щественно приблизившись к ним; уровень прекалликреина повысился до 39,83 ± 0,80 нмоль/мл. Показатели ингибиторной емкости – α_1 -антитрипсин и α_2 -макроглобулин восстановились до пределов контрольных значений – 22,15 ± 0,21 и 4,95 ± 0,23 ед/мл соответственно. На фоне проводимого лечения у больных с ХНМК состояние ККС крови восстановилось до контрольных показателей (см. табл. 2).

У больных с ИИ с патологией ССС на 10–15-й день болезни нормализации состояния ККС крови не наблюдалось. У этих пациентов оставалось достоверно повышенным содержание в крови калликреина, а содержание кининообразующего фактора (прекалликреина) хотя и увеличилось, но было в 2 раза ниже контрольных значений (см. табл. 2, рисунок). Активность ингибиторов калликреина не претерпела существенных изменений в сравнении с острейшим периодом ИИ. Со стороны клинической картины у этих больных также не отмечалось улучшения, а в отдельных случаях наблюдалось прогрессирование заболевания. Повидимому, определенным патогенетическим коррелятом отсутствия клинической динамики могут служить показатели ККС крови.

По результатам проведенной работы установлено, что у больных с цереброваскулярной недостаточностью задолго до развития ИИ регистрируется увеличение активности ККС. Это выражается в повышении уровня калликреина в крови, снижении уровня кининообразующего компонента прекалликреина и уменьшении ингибиторной емкости калликреина. Полученные данные подтверждают справедливость отнесения ККС крови к системам “быстрого реагирования” организма; при этом выявлено, что степень изменения баланса кининов зависит от глубины поражения, степени ишемии мозга и наличия осложнений. Результаты проведенного нами исследования и данные литературы указывают на то, что практического врача должно настораживать состояние массивного кининогенеза,



Показатели ККС крови у больных с ХНМК до и после лечения: а – калликреин, прекалликреин; б – α_1 -антитрипсин, α_2 -макроглобулин.

значительное снижение ингибиторной активности калликреина с первых дней заболевания, поскольку всё это прогностически неблагоприятные признаки. Активацию ККС при НМК можно оценить как компенсаторную реакцию организма, направленную на регуляцию гемодинамики, микроциркуляции, реологических показателей крови, транскапиллярного обмена и других функций. При этом нарушаются интегративные механизмы функционирования ККС крови и многосторонняя взаимосвязанность с физиологическими функциями организма, что в норме должно быть строго регламентировано. Сложная организация кининовой системы крови, позволяющая быстро реагировать и контролировать метаболизм, может использоваться в практической деятельности. Изменения компонентов ККС крови (быстрое и массивное образование кининов, быстрое их исчезновение в биохимической регуляции) могут являться фактором-предиктором НМК.

Безусловно, в повседневной практической деятельности невролога исследование ККС крови представляется трудоемким и дорогостоящим, но оно вполне оправдывает себя в работе специализированных стационаров при ведении пациентов с различными формами НМК для решения ряда важных задач ангионеврологии – ранней диагностики, а также профилактики НМК и их осложнений. Последняя задача успешно решается с помощью своевременной и адекватной коррекции ККС крови.

Список литературы

1. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика. Под ред. Суслиной З.А., Пирадова М.А. М.: МЕДпресс-информ 2009; 288с.
2. Верещагин Н.В. Гетерогенность инсульта: взгляд с позиций клинициста. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Инсульт 2003; 9: 8–9.
3. Фоякин А.В., Суслина З.А., Гераскина Л.А. Кардиологическая диагностика при ишемическом инсульте. СПб.: Инкарт 2005; 224с.
4. Третьякевич З.Н., Левчин А.М., Анцупова В.В., Федота А.М. Калликреин-кининовая система как адаптационно-защитное звено организма. В сб.: XXII Международная научно-практическая конференция “Современная медицина: актуальные вопросы”. Новосибирск: СибАК 2013: 26–29.
5. Komatsu N., Saijoh K., Kuk C. Aberrant human tissue kallikrein levels in the stratum corneum and serum of patients with psoriasis: dependence on phenotype, severity and therapy. Br J Dermatol 2007; 156: 875–883.
6. Абдуллина Р.Н., Иксанова Г.Р., Давиденко Ю.Д. Калликреин-кининовая система плазмы крови при экспериментальной гипертензии. В сб.: Актуальные вопросы фармакотерапии: Тез. докл. Уфа, 1990: 92.
7. Суrowикина М.С. Калликреин-кининовая система крови и ее активность при атеросклерозе сосудов мозга и сердца. Клиническая геронтология 2004; 12: 27–37.
8. Azizi M., Boutouyrie P., Bissey A. Arterial and renal consequences of partial genetic deficiency in tissue kallikrein activity in humans. J Clin Invest 2005; 115: 780–787.
9. Дзгоева М.Г., Дзилихова К.М., Дзгоева З.Г. Функциональная активность калликреин-кининовой системы крови при нарушениях системной гемодинамики у детей. Педиатрия 2008; 2: 18–21.
10. Иксанова Г.Р. Влияние различных вазоактивных средств на калликреин-кининовую систему и уровень циклических нуклеотидов крови при экспериментальной гипертензии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Уфа; 1988.

The Role of Blood Kallikrein–Kinin System in Patients with Cerebral Ischemia

R.A. Rakhmonov and M.O. Isrofilov

Kallikrein–kinin system of the body plays an important role in the regulation of hemodynamics, vasodilation, control of the systemic blood pressure, etc. In the present work, we studied changes in parameters of kallikrein–kinin system in patients with cerebral ischemia. Fifty patients were examined: 30 – with ischemic stroke, including 10 with pathology of the cardiovascular system, and 20 – with chronic ischemic brain disease. A statistically significant increase in the level of kallikrein in patients with ischemic stroke (23.50 ± 1.24 nmol/l) was found, especially in patients with concomitant cardiovascular disease (32.74 ± 1.20 nmol/l), compared to patients with chronic ischemic brain disease (14.38 ± 0.32 nmol/l) and controls (13.75 ± 0.23 nmol/l). It was noted that the kallikrein–kinin system parameters in patients with ischemic stroke were normalized by days 10–15 days of therapy, while they remained at the baseline level in patients with concomitant heart disease.

Key words: kallikrein–kinin system, stroke, heart disease.