Нарушение баланса микроэлементов у пациентов с ишемическим инсультом на фоне артериальной гипертонии

Д.Б. КУРАМШИНА[1], Л.Б. НОВИКОВА[1], А.А. НИКОНОВ[2], И.Ю. ТОРШИН[3], О.А. ГРОМОВА[3]*

Analysis of a disturbance of trace element balance in patients with ischemic stroke with arterial hypertension

D.B. KURAMSHINA, L.B. NOVIKOVA, A.A. NIKONOV, I.Yu. TORSHIN, O.A. GROMOVA

[1]Башкирский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития РФ, Уфа; [2]Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздравсоцразвития РФ; [3]Российский сотрудничающий центр «Нейробиология» Института микроэлементов, ЮНЕСКО, Москва

Нарушения микроэлементного баланса увеличивают риск цереброваскулярной патологии, прежде всего, ишемического инсульта (ИИ). Проведен сравнительный анализ клинико-демографических параметров и микроэлементного состава волос у 30 пациентов с ИИ на фоне артериальной гипертонии (АГ) и 30 пациентов с ИИ без АГ, средний возраст — 55±7 лет. Пациенты с ИИ на фоне АГ характеризовались повышенным индексом массы тела (p=0,006), среди них чаще встречались больные с ишемической болезнью сердца (p=0,040). Прием алкоголя более 3 раз в неделю увеличивал риск инсульта на фоне АГ в 5 раз (95% ДИ 1,0—27,0; p=0,035). В исследованных группах пациентов выявлены достоверные (p<0,050) различия микроэлементного профиля: дефицит эссенциальных элементов — магния, марганца, кобальта, меди, цинка; увеличение содержания натрия, а также некоторых токсических и условно-токсических элементов — кадмия, ртути, висмута, бария. Полученные данные свидетельствуют о целесообразности осуществления скрининговых программ оценки микронутриентного статуса с целью ранней диагностики патологических отклонений в элементном гомеостазе, которые могут увеличивать риск инсульта и гипертонии.

Ключевые слова: *ишемический инсульт, артериальная гипертония, микроэлементы.*

Disturbance of trace element balance increases the risk of cerebrovascular disease and, above all, ischemic stroke (IS). A comparative analysis of clinical and demographic parameters and trace element composition of hair was performed in the group of 30 ischemic stroke patients with arterial hypertension (AH) and 30 stroke patients without hypertension (mean age 55±7 years). The stroke patients with hypertension were characterized by the elevated body mass index (28.5±4.1 kg/m^2, AI, 26.0±2.9 kg/m^2, p=0.006), higher incidence of coronary heart disease (p=0.04). Alcohol consumption more than 3 drinks a week was associated with a 5-fold increase of the risk of stroke with hypertension (95% CI 1.0—27, p=0.035). The results revealed a number of statistically significant differences in trace element profile in the studied groups of patients: deficits of essential magnesium, manganese, cobalt, copper, zinc, a statistically significant increase in sodium levels, toxic and conditionally toxic trace elements (cadmium, mercury, bismuth, barium, etc.). One of the probable factors that lead to the accumulation of toxic trace elements in stroke patients is the increased consumption of alcohol including that of substandard quality. The data obtained also show the feasibility of implementing screening programs to assess micronutrient status (including trace elements) for early detection of pathological abnormalities in the elemental homeostasis that might lead to an increased risk of ischemic stroke and hypertension.

Key words: *ischemic stroke, arterial hypertension, trace element.*

В настоящее время хорошо изучена роль таких факторов риска развития ишемического инсульта (ИИ), как артериальная гипертония, атеросклероз, нарушение ритма сердца, инфаркт миокарда, курение, сахарный диабет, нарушение липидного обмена, изменение в системе гемостаза, злоупотребление алкоголем [1—3].

Макро- и микроэлементы (МЭ) — неотъемлемые и биологически активные ингредиенты нервной ткани, играющие ключевую роль в сложных биохимических процессах, являющихся химической основой деятельности ЦНС [4]. Нарушения микроэлементного статуса (дефицит эссенциальных и избыток токсических микроэлементов) могут рассматриваться как интегральный индикатор состояния среды, окружающей конкретного пациента. Например, избыток токсических кадмия, висмута, ртути, урана и др. указывает на источники этих элементов — неблагоприятная экологическая обстановка, злоупотребление алкоголем и курение, загрязнение питьевой воды и др. [5]. В то же время избыточное накопление токсических элементов также свидетель-

© Коллектив авторов, 2012

*e-mail: unesco.gromova@gmail.com

ствует о патологии различных систем организма, в том числе ЦНС. Поэтому детальное изучение обмена МЭ при ишемическом инсульте — не только предмет пристального изучения молекулярной биологии, биохимии и генетики, но и практической неврологии.

Цель настоящей работы — изучение клинико-демографических показателей и особенностей микроэлементного спектра у больных в восстановительном периоде с ИИ на фоне артериальной гипертонии и без таковой.

Материал и методы

Обследовали 60 пациентов 30—65 лет с ИИ, находившихся в отделении реабилитации для больных с нарушениями мозгового кровообращения городской клинической больницы №10 Уфы; 30 пациентов страдали артериальной гипертонией (АГ), 30 — не имели АГ.

В контрольной группе было 20 человек той же возрастной группы, не имеющих неврологических заболеваний и АГ.

Критерии включения пациентов в исследование были следующими: возраст от 30 до 65 лет (включительно); восстановительный период ИИ полушарной локализации с объемом поражения не более одного бассейна средней мозговой артерии; верифицированный с помощью компьютерной и магнитно-резонансной томографии (КТ, МРТ) диагноз ИИ, проживание в Уфе не менее 10 лет и отсутствие выездов за пределы указанных районов на срок более 6 мес за последние 10 лет. *Критерии исключения:* возраст старше 65 лет, геморрагический инсульт, инфаркт головного мозга, локализованный в стволе, мозжечке, множественные инфаркты мозга, подтвержденные медицинскими документами такие заболевания в анамнезе, как эпилепсия, деменция, рассеянный склероз, тяжелая или средней степени черепно-мозговая травма, острая черепно-мозговая травма (кроме сотрясения головного мозга, если оно явилось следствием развившегося инсульта), опухоли ЦНС, острые психозы, нейрохирургические интракраниальные вмешательства, наличие тяжелых системных заболеваний в стадии декомпенсации, острой сердечной, легочной, почечной, печеночной недостаточности, сахарного диабета, гипо-, гипертиреоза, производственных и бытовых интоксикаций, аутоиммунных, наследственных, онкологических и инфекционных заболеваний.

Изучалась медицинская документация (амбулаторные карты и выписные эпикризы). Кроме того, учитывалось наличие ишемической болезни сердца (ИБС). Критерием ИБС в данном исследовании явилось выявление одного или нескольких признаков: инфаркт миокарда в анамнезе (при наличии на ЭКГ патологического зубца Q и/или документированного инфаркта миокарда), результаты нагрузочных проб, свидетельствующие о наличии преходящей ишемии миокарда (локальное нарушение сократимости при стресс-эхокардиографии, смещение сегмента ST на 1 мм и более).

На каждого из обследованных был собран массив демографических, клинических и лабораторных данных (всего 74 параметра). Клинические данные включали пол, возраст, рост, вес, индекс массы тела, стаж работы, условия труда, данные о приеме алкоголя, курении, подтип ИИ, локализацию ишемического очага, АГ, продолжительность АГ, ИБС, заболевания органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, почек, данные соматического и неврологического статуса.

Состояние пациентов оценивалось по шкале NIN-NINDS, индексу Бартел, шкале Рэнкин, Ривермида и тесту MMSE.

Клинико-демографическая характеристика обследованных групп представлена в табл. 1.

Как видно из табл. 1, исследованные группы были однородны по возрасту и показателям используемых шкал.

Всем пациентам проводили определение микроэлементного состава волос. Анализировали содержание Li, B, Na, Mg, Al, Si, P, K, Ca, Sc, Ti, V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, Ga, Ge, As, Se, Rb, Sr, Mo, Ag, Cd, Sn, Sb, Te, Cs, Ba, Hg, Tl, Pb, Bi, Th, U. Образцы волос были высушены при t=105 ˚C в течение 6 ч в сушильном шкафу. После этого было проведено взвешивание на аналитических весах Perkin Elmer AD-6 Autobalance с точностью до 0,1 мг. Навески материала переносили в автоклав (тефлоновый сосуд Весселя) и добавляли 1 мл 70% HNO_3 (ОСЧ), прошедшей вторичную перегонку, затем автоклав помещали в микроволновую систему пробоподготовки MD-2000 (CEM, США), обеспечивающую высокое давление и температуру кипения HNO_3. После охлаждения полученных растворов в течение 60 мин от них были отобраны образцы в объеме 1 мл в пластиковые сосуды и разбавлены в 5 раз бидистиллированной и деионизированной водой. Для контроля чистоты анализа отдельно был приготовлен раствор «холостой пробы» с содержанием HNO_3, H_2O_2, H_2O в пропорциях, идентичных содержанию этих реагентов в исследуемых образцах. Описанная выше методика пробоподготовки с использованием СВЧ-нагрева в тефлоновых «бомбах» позволяет проводить быстрое «вскрытие» биопробы и с высокой эффективностью разложить биологическую матрицу, влияющую на результаты анализа. В качестве внутреннего стандарта в растворы вводили индий в концентрации 25 мкг/л. Калибровочные растворы были приготовлены из стандартных растворов фирмы VTRC с известным содержанием в диапазоне 5—1000 мкг/л (7—10%). Полученные растворы анализировали на масс-спектрометре с ионизацией в индуктивно-связанной

Таблица 1. **Клинико-демографическая характеристика обследованных групп пациентов**

Показатель	ИИ на фоне АГ (n=30)	ИИ без АГ (n=30)	Контроль (n=20)
Пол, М/Ж	17/13	24/6*	11/9
Возраст, годы	55±7	55±8	52±8
Рост, см	169±9	166±8	172±11
Вес, кг	81±11*	71±11	79±13
Индекс массы тела, кг/м^2	28,5±4,1*	26,0±2,9	26,0±5,0
Число больных:			
с ИБС	16	8*	10
с заболеваниями органов дыхания	11	10	6
с заболеваниями ЖКТ	15	7*	8
с заболевания почек	7	6	3
Шкала NIN-NINDS, баллы	6,2±3,4	6,8±3,2	—
Бартел, баллы	66±24	61±26	—
Рэнкин, баллы	3,0±1,2	3,2±1,2	—
Ривермид, баллы	9,8±3,8	9,3±4,6	—
MMSE, баллы	24,0±3,7	22,5±4,4	—

Примечание. * — статистически значимые различия по сравнению с другими группами пациентов (p<0,05).

плазме VG Plasma Quad PQ2 Turbo (Англия), рабочая мощность СВЧ-генератора 1,3 кВт, расход плазмообразующего газа (аргон) 14 л/мин, расход транспортирующего газа 0,89 мл/мин. Проводили три экспозиции каждого образца, время интегрирования сигнала 60 с. Результаты анализа «холостой пробы» автоматически вычитались в анализе. Единицы измерения — мкг/кг. Элементный анализ волос проводили на базе кафедры клинической и лабораторной диагностики РГМУ. Этот метод — наиболее точный и производительный, позволяет анализировать количественно практически всю таблицу Д.И. Менделеева на уровне следов элементов с минимальной навеской [6].

Статистическую обработку данных проводили в программе электронных таблиц MS Excel и специальных компьютерных программ. Статистическую значимость исследуемых ассоциаций между значениями параметров оценивали посредством двустороннего критерия Стьюдента для числовых признаков и теста χ^2 для дискретных признаков.

Результаты и обсуждение

Полученные данные о пациентах с ИИ на фоне АГ показали ряд значимых различий как в клинических показателях (табл. 2 и 3), так и микроэлементном профиле (табл. 4 и 5). В ходе анализа проводили сравнения группы пациентов с ИИ на фоне АГ с группой сравнения — контрольной.

Среди клинических параметров, характеризующих две группы пациентов с ИИ, наиболее значимыми являлись пол, вес, индекс массы тела и наличие ИБС. В группе пациентов с ИИ на фоне АГ почти половину (13/30, 43%) составляли женщины, в то время как в группе пациентов без АГ женщин было гораздо меньше (6/30, 20%, p=0,05). Как и следовало ожидать, повышенное значение индекса массы тела является фактором риска АГ, и, следовательно, инсульта на фоне АГ. Значения ИМТ>27 кг/м^2 соответствовали 2,7-кратному повышению риска ИИ на фоне АГ (95% ДИ 1,0—7,8, p=0,05). Наличие ИБС у пациента повышало риск ИИ на фоне АГ в 3 раза (95% ДИ 1,1—9,3, p=0,035).

Сравнение с контрольной группой показало, что пациенты с ИИ на фоне АГ характеризовались повышенным потреблением алкоголя (табл. 3). Прием алкоголя более 3 раз в неделю соответствовал повышению риска ИИ на фоне АГ в 5 раз (95% ДИ 1,0—27; p=0,035). Следует отметить, что повышенная частота употребления алкоголя в группе пациентов с ИИ на фоне АГ обусловлена именно мужской, а не женской подгруппой больных.

Более длительный стаж работы являлся одним из самых значимых факторов риска ИИ на фоне АГ (p=0,002). Подгруппа пациентов с длительным стажем также характеризовалась более высоким ИМТ (что косвенно указывает на работу с низкой физической активностью и малоподвижный образ жизни). Длительный стаж работы является фактором риска только при неадекватном планировании ежедневного, недельного и годового отдыха. Хорошо известно, что внеурочная работа, работа в ситуации стресса, в плохом психологическом климате и т.д. является фактором риска АГ [7] и, следовательно, ИИ на фоне АГ.

Анализ различий в маркерах микроэлементного баланса показал наличие у пациентов с ИИ на фоне АГ как дефицита ряда эссенциальных микроэлементов, так и статистически значимое увеличение уровней токсических и условно-токсических микроэлементов. Хорошо известно, что головной мозг, особенно кора больших полушарий, лидирует в организме человека по содержанию большинства эле-

Таблица 2. **Клинические показатели пациентов с ИИ в группах на фоне и без АГ**

Показатель	ИИ на фоне АГ (n=30)	ИИ без АГ (n=30)	p
Пол, М/Ж	17/13	24/6	0,05
Вес, кг	81±11	71±10	0,008
Индекс массы тела, кг/м^2	28,5±4,1	26,0±2,9	0,006
Число больных с наличием ИБС	16	8	0,04
Число больных со снижением силы в конечностях	28	23	0,07
Число больных с центральным парезом VI и XII черепно-мозговых нервов	18	8	0,04
Шкала MMSE, баллы	24±4	22±4	0,07

Таблица 3. **Сравнение клинических показателей пациентов с ИИ на фоне АГ и контрольной группы**

Показатель	ИИ на фоне АГ (n=30)	Контроль (n=20)	p
Стаж работы, годы	31±7	26±6	0,002
Индекс массы тела, кг/м^2	28,5±4,1	24,5±7,2	0,04
Алкоголь, число приема в неделю	2,9±1,8	1,9±1,4	0,02
Число больных со снижением силы в конечностях	28	9	0,0001

Таблица 4. **Микроэлементный состав волос у пациентов с ИИ на фоне и без АГ**

Содержание микроэлемента, мкг/кг	ИИ на фоне АГ (n=30)	ИИ без АГ (n=30)	p
Эссенциальные			
Бор	5,7±3,7	3,7±2,8	0,01
Натрий	1470±330	1223±322	0,002
Магний	36±9	43±10	0,004
Марганец	0,56±0,21	0,71±0,33	0,02
Кобальт	0,014±0,004	0,017±0,003	0,007
Медь	16,6±4,1	19,0±5,6	0,03
Цинк	134±29	166±65	0,01
Олово	0,59±0,28	0,72±0,35	0,06
Условно-токсические			
Мышьяк	0,003±0,003	0,0003±0,001	<0,0003
Кадмий	0,002±0,002	0,0007±0,001	0,010
Барий	3,7±2,1	2,6±1,4	0,008
Ртуть	0,006±0,01	0,0003±0,0003	0,006
Висмут	0,004±0,001	0,0005±0,001	0,04
Уран	0,01±0,02	0,001±0,002	0,03

ментов [3, 5]. Изучение серого и белого вещества головного мозга позволило установить, что в коре и подкорковых ядрах избирательно накапливаются Mg, Cu, Co, Cr, Ti, Mn, Mo, V, Zn в связанном с лигандами состоянии [5, 8]. Наши данные подтверждают суждение А.П. Авцына [5], что накопление токсических элементов часто сопутствует дефициту эссенциальных микроэлементов и вместе с тем существенно дополняют его. Нами показано, что накопление токсических микроэлементов способствует вытеснению эссенциальных — например магния, развитию дисбаланса между магнием и натрием со сдвигом в сторону накопления натрия. У больных с ИИ на фоне АГ уровни свинца, ртути, кадмия, висмута были повышены в 5—10 раз по сравнению с группой пациентов с ИИ без АГ (табл. 4). Кроме того, накопление токсических МЭ может также быть следствием курения и злоупотребления алкоголем. Отметим, что алкоголь являлся одним из самых значимых факторов риска ИИ на фоне АГ (см. табл. 3).

Сравнение пациентов с ИИ на фоне АГ с группой сравнения и контролем показало, что они характеризуются избытком натрия (что в подавляющем большинстве случаев обусловлено избыточным употреблением пересоленной пищи), а также дефицитом магния, кобальта, меди и цинка. Низкие уровни трех последних микроэлементов указывают на недостаточное поступление этих микроэлементов с пищей, их усиленное выведение.

Сравнение с группой здоровых (см. табл. 4, 5) показало наличие статистически значимого снижения уровня селена (Se) у пациентов с ИИ на фоне АГ. Известно, что пищевой дефицит селена может приводить к значительному снижению (от 40—80%) активности Se-зависимых ферментов в многочисленных тканях эпителиального, железистого и лимфоидного происхождения. В мозге содержание се-

Таблица 5. **Содержание эссенциальных микроэлементов в волосах пациентов с ИИ на фоне АГ и контрольной группе**

Микроэлементы, мкг/кг	ИИ на фоне АГ (n=30)	Контроль (n=20)	p
Эссенциальные			
Бор	5,7±3,7	3,4±1,1	0,001
Натрий	1470±330	1180±240	0,0007
Магний	36±9	46±15	0,01
Кобальт	0,014±0,004	0,017±0,003	0,007
Медь	16,6±4,1	20,4±5,2	0,008
Цинк	134±29	170±49	0,006
Селен	0,52±0,22	0,63±0,21	0,05

лена в составе Se-содержащих белков P, W, глутатионпероксидазы, тиоредоксинредуктазы может сохраняться несколько дольше даже при дефиците селена в организме [3, 5]. Стабилизация содержания селена в мозге осуществляется за счет дальнейшего обеднения селенового депо посредством уникальной Se-транспортной системы ЦНС (белки, депонирующие селеноцистеин, Se-транспортный белок аппарата Гольджи и др.). Дефицит селена мы рассматриваем как крайне неблагоприятный прогностический критерий для пациентов с ИИ на фоне АГ, требующий обязательной диетической коррекции.

Особенностью двух исследованных групп пациентов с инсультом являлось пониженное содержание марганца в группе с ИИ на фоне АГ (0,56±0,21 мкг/кг) по сравнению с ИИ без АГ (0,71±0,33 мкг/кг). Содержание марганца в волосах менее 0,62 мкг/кг соответствовало 3-кратному повышению риска ИИ на фоне АГ (95% ДИ 1,0—8,5; p=0,039). Избыток натрия, равно как и дефицит эссенциальных магния, селена, меди, цинка, кобальта и марганца обычно обусловлены неполноценным питанием (преимущественно углеводное питание, малое потребление свежих овощей и фруктов, «мусорная диета» и т.д.).

Таким образом, в проведенном обследовании пациентов с ИИ было выявлено значение некоторых факторов риска в развитии инсульта на фоне АГ. Речь идет об избыточной массе тела (что косвенно указывает на гиподинамию), потреблении алкоголя и наличии ИБС. Анализ микроэлементного профиля показал, что в развитии ИИ большую роль играет дефицит эссенциальных элементов (магний, селен, марганец, кобальт, медь и цинк), избыток натрия, кадмия, ртути, бария, урана, висмута. Результаты исследования еще раз указывают на необходимость скрининга элементного статуса и коррекции обеспеченности микронутриентами в группах при повышенном риске ИИ.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Виленский Б.С.* Инсульт: профилактика, диагностика и лечение. СПб: Фолиант 2002; 397.
2. *Гусев Е.В., Скворцова В.И., Стаховская А.В.* Проблема инсульта в Российской Федерации: время активных совместных действий. Приложение «Инсульт». Журн неврол и психиат 2007; 8: 4.
3. *Ребров В.Г., Громова О.А.* Витамины, макро- и микроэлементы М: Гэотар-Мед 2008; 948.
4. *Громова О.А., Кудрин А.В.* Нейрохимия микроэлементов. М: Алев 2001; 270.
5. *Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А., Строчкова Л.С.* Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология. М: Медицина 1991; 496.
6. *Волков А.Ю., Тогузов Р.Т.* Микроэлементы в медицине. М 2002; 230.
7. *Кириллов В.Ф., Измеров Н.Ф.* Гигиена труда. М: Гэотар-Мед 2008; 592.
8. *Balleisen L., Bailey J., Epping P.H. et al.* Epidemiology study on factor VII, factor VIII and fibrinogen in an industrial population, I: baseline data on the relation to age, gender, body weight, smoking, alcohol, pill using and menopause. Thromb Haemost 1985; 54: 721—723.