

УДК 616.831-005.4-089:616.133-007.271

Г.В. Безсмертна

Науково-дослідний інститут реабілітації інвалідів Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова

ЗВ'ЯЗОК МЕТАБОЛІЧНИХ ФАКТОРІВ РИЗИКУ З ЛОКАЛІЗАЦІЄЮ ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ

Ключові слова: ішемічний інсульт, локалізація, гомоцистеїн, ліпіди, антифосфоліпідні антитіла.

Резюме. У статті представлені результати поширеності метаболічних факторів ризику цереброваскулярної патології у 153 хворих з ішемічним інсультом та оцінено їх зв'язок з його локалізацією. Встановлено, що порушення метаболізму гомоцистеїну, ліпідів, зростання вмісту маркерів запалення та антифосфоліпідних антитіл асоціюються з порушенням мозкового кровообігу і превалюють у осіб з каротидною локалізацією ішемічного інсульту. Серед хворих з каротидним інсультом, порівняно з вертебро-базиллярним, істотно зростає частка осіб із аберантними рівнями загального холестерину, тригліцеридів, гомоцистеїну, маркерів запалення та сильно позитивними результатами тесту на антитіла до кардіоліпіну та бета-2-глікопротеїну I.

Вступ

Ураження судин головного мозку мають мультифакторну природу і їх виникнення пов'язане з одночасною дією чисельних факторів ризику [6, 8]. Крім відомих факторів ризику цереброваскулярної патології (артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, цукровий діабет, ожиріння, паління тютюну) в останні роки інтенсивно досліджуються різноманітні порушення метаболізму - дисліпідемії, гіпергомоцистеїнемія (ГГЦ), запальний та антифосфоліпідний синдроми (АФС), тромбофілії [2, 3, 7, 9, 12].

Особливий інтерес являє ГГЦ, яка є незалежним фактором ризику атеросклеротичних змін у судинах і задовго передуює виникненню судинних катастроф [1, 5]. Одним з найбільш поширених чинників порушення метаболізму гомоцистеїну та розвитку ГГЦ є дефіцит вітамінів В6, В9, В12 та В2. Так, при дефіциті фолату ризик розвитку серцево-судинної патології зростає в 1,5 раза, а при дефіциті піридоксину - у 2-3 рази [1, 5, 10]. Виникнення судинних уражень також прискорює АФС та проінфламаторний профіль організму [2, 3, 11].

Все більше накопичуються дані [1, 5], що метаболічні фактори ризику не лише формують патологічний фон, на якому розвиваються судинні катастрофи, але й здатні безпосередньо впливати на стан судинної системи, органів-мішеней, погіршуючи стан пацієнтів як в гострому періоді судинної катастрофи, так і в процесі відновлення функцій після неї. Тому важливим є не лише оцінка метаболічних факторів у різні періоди ішемічного інсульту, але й в залежності від локалізації ішемічного інсульту.

Мета дослідження

Вивчити показники ліпідного обміну, гомоцистеїну, маркерів субклінічного запалення, вміст антифосфоліпідних антитіл у практично здорових осіб і хворих з цереброваскулярною патологією та оцінити їх поширеність залежно від локалізації ішемічного інсульту.

Матеріал і методи

Обстежено 153 хворих з ішемічним інсультом. Чоловіків було 71 (46%), жінок - 82 (54%). Вік хворих - $49,1 \pm 0,31$ роки. Залежності від локалізації каротидний інсульт діагностовано у 135, вертебро-базиллярний - у 18 хворих. Достовірних відмінностей за віком та статтю між групами пацієнтів залежно від локалізацій інсульту не виявлено. Контрольну групу склали 167 практично здорових осіб, співставних основній групі за віком та статтю.

Усім хворим проводили загальноклінічне, неврологічне, клініко-інструментальне та лабораторне дослідження.

Рівень гомоцистеїну в сироватці крові визначали імуноферментним методом з використанням стандартного набору фірми "Axis-Shield", Англія. При ранжируванні рівнів ГЦ користувались критеріями D. W. Jacobsen (1998) та референтними інтервалами, розробленими для вітчизняної популяції здорових дорослих осіб [1].

Уміст загального холестерину (ЗХ), холестерину ліпопротеїнів високої густини (ЛПВГ) та тригліцеридів (ТГ) в сироватці крові визначали уніфікованими методами з використанням вітчизняних стандартних наборів "Холестерин-Ф", "Тригліцериди" (Філісіт-Діагностика, Україна), "Альфа-холестерин" (Реагент, Україна). Рівень

холестерину ліпопротеїнів низької густини (ЛПНГ) розраховувався за формулою W. Friedwald: Холестерин ЛПНГ = 3X - холестерин ЛПВГ - (0,45 x ТГ) [4].

Уміст медіаторів запалення С-реактивного білку (СРБ) та інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) в сироватці крові визначали за наборами "hsCRP ELISA" (DRG, США) та "ІЛ-6 ELISA" (Diacclone, Франція) імуноферментними методами відповідно до інструкції фірми-виробника на аналізаторі STAT FAX 303/PLUS.

Вміст антикардіоліпінових антитіл ізотипу IgG визначали з використанням набору фірми "Trinity Biotech Cartia", (США-Ірландія), вміст антитіл до бета -2-глікопротеїну 1 класів IgG, IgA, IgM - з

використанням набору фірми "ORGenTec GmbH" (Німеччина) імуноферментним методом. Одиницями вимірювання в обох випадках слугували міжнародні одиниці виміру автоантитіл.

Статистичний аналіз проводили за допомогою пакету прикладних програм "MS Excel XP" та "Statistica SPSS 10.0 for Windows" (ліцензійний № 305147890). Оцінювали середнє значення, стандартні помилки, достовірність відмінностей.

Обговорення результатів дослідження

Встановлено, що у хворих з каротидним інсультом середній рівень 3Х виявився достовірно вищим (на 13,7%), ніж у хворих з вертебробазиллярним інсультом (табл. 1). Частка хворих з

Таблиця 1

Ранжирування рівнів ліпідів у практично здорових осіб та в пацієнтів із різною локалізацією інсультів

Показники	Рівень	Здорові дорослі особи, n=167	Хворі з каротидним інсультом, n=135	Хворі зі вертебробазиллярним інсультом, n=18	P між групами	
Загальний холестерин	ммоль/л	5,24±0,07	6,37±0,09	5,60±0,27	0,05	
	нормальний (<5,2 ммоль/л)	121 72%	30 22%	10 56%	0,01	
	субнормальний (5,3-6,2 ммоль/л)	26 16%	35 26%	3 17%	0,5	
	високий >6,3 ммоль/л	20 12%	70 52%	5 28%	0,01	
Холестерин в ЛПВГ	ммоль/л	1,39±0,03	1,03±0,03	1,11±0,08	0,5	
	нормальний >1,18 ммоль/л	130 78%	39 29%	8 44%	0,2	
	субнормальний 1,18-0,9 ммоль/л	28 17%	45 33%	4 22%	0,5	
	низький <0,9 ммоль/л	9 5%	51 38%	6 33%	0,5	
Холестерин в ЛПНГ	ммоль/л	3,25±0,04	4,49±0,09	3,80±0,26	0,02	
	нормальний <3,5 ммоль/л	119 71%	31 23%	10 56%	0,01	
	субнормальний 3,5-4,1 ммоль/л	23 14%	28 21%	2 11%	0,5	
	високий >4,1 ммоль/л	25 15%	76 56%	6 33%	0,05	
Тригліцериди	ммоль/л	1,33±0,05	1,89±0,08	1,54±0,14	0,05	
	нормальний <1,6 ммоль/л	132 79%	51 38%	9 50%	0,2	
	субнормальний 1,7-2,5 ммоль/л	22 13%	52 39%	8 44%	0,5	
	ГТГ	помірна 2,5-4,5 ммоль/л	13 8%	30 22%	1 6%	0,02
		важка >4,5 ммоль/л	0 0%	2 1%	0 0%	0,5

нормальним рівнем ЗХ серед хворих з каротидним інсультом була вдвічі меншою (22% порівняно з 56% у хворих з вертебро-базиллярним інсультом), а частка хворих з високим рівнем ЗХ - вдвічі вищою (52% порівняно з 28%), ніж серед хворих з вертебро-базиллярним інсультом.

Достовірних відмінностей як за середніми концентраціями холестерину в ЛПВГ, так і за розподілом хворих при ранжируванні цього показника в групах хворих з каротидним та вертебро-базиллярним інсультом не виявлено. Поряд з цим, можна все ж таки відмітити на рівні тенденції, що серед пацієнтів з каротидним інсультом зустрічалось менше осіб і нормальним рівнем холестерину в ЛПВГ, ніж серед хворих з вертебро-базиллярним типом інсульту (відповідно, 29 та 44%) і було більше осіб з аномальними значеннями цього показника (табл. 1).

Рівень холестерину в ЛПНГ у хворих із каротидним інсультом був вищим (на 18,1%), ніж у хворих з вертебро-базиллярною локалізацією. У 56% пацієнтів з каротидним інсультом реєструються високі рівні холестерину в ЛПНГ і лише у 23% пацієнтів - нормальні рівні, в той час як у 56% хворих з вертебро-базиллярним інсультом зареєстровані нормальні рівні холестерину в ЛПНГ і високі рівні - у 33% (табл. 1).

У хворих з каротидним інсультом рівень ТГ був достовірно вищим на 22,7%, ніж у хворих з вертебро-базиллярним інсультом (табл. 1). В групі пацієнтів з каротидним інсультом, порівняно з групою хворих з вертебро-базиллярним типом інсульту істотно зростала кількість осіб з гіпертригліцеридемією (ГТГ) та знижувалася кількість осіб, що мали нормальний та субнормальний вміст ТГ.

Як свідчать результати досліджень (табл. 2), вміст ГЦ у хворих з каротидним інсультом достовірно перевищував такий у хворих з вертебро-базиллярним інсультом на 21,0%. Серед хворих з каротидним інсультом всього у 15% осіб рівень ГЦ був нижчим за 10 мкмоль/л, у 13% осіб виявлена середня чи важка ГГЦ. Однак серед хворих з вертебро-базиллярним інсультом у 33% осіб рівень ГЦ був нормальним та не виявлено жодного хворого з середньою або важкою ГГЦ.

Підвищення вмісту маркерів запалення частіше реєструється у хворих з каротидним інсультом, ніж у хворих з вертебро-базиллярним типом. Серед хворих з вертебро-базиллярним інсультом у 61% осіб вміст СРБ був нормальним (нижчим ніж 4 мг/л), а серед хворих з каротидним інсультом нормальний рівень СРБ реєструвався лише у 37% осіб (табл. 3).

Таблиця 2

Ранжирування рівнів гомоцистеїну в практично здорових осіб та в пацієнтів із різними типами інсультів

Групи обстежених	Абс. величина M±m мкмоль/л	Нормальний рівень	Високий нормальний рівень	Гіпергомоцистеїнемія	
				легка	середня та важка
		<10,0	10-15	15-25	>25,0
Здорові дорослі особи, n=167	10,2±0,24	126 76%	22 13%	19 11%	0 0%
Хворі з каротидним інсультом, n=135	16,7±0,47	20 15%	36 27%	61 45%	18 13%
Хворі з вертебро-базиллярним інсультом, n=18	13,8±0,94	6 33%	4 22%	8 45%	0 0%
P між групами	0,02	0,05	0,5	0,5	0,01

Таблиця 3

Ранжирування рівня С-реактивного білка в практично здорових осіб та в пацієнтів із різною локалізацією інсультів

Групи обстежених	С-реактивний білок, мг/л			
	абс. величина	нормальний рівень	помірно високий (75-90 перцентиль)	високий (>90 перцентіля)
	M±m	<4,0 мг/л	4,0-5,0 мг/л	>5,0 мг/л
Здорові дорослі особи, n=167	3,15±0,13	127 76%	23 14%	17 10%
Хворі з каротидним інсультом, n=135	4,66±0,19	50 37%	30 22%	55 41%
Хворі з вертебро-базиллярним інсультом, n=18	3,95±0,40	11 61%	3 17%	4 22%
P між групами	0,2	0,05	0,5	0,05

Відповідно, в групі пацієнтів з каротидним інсультом зростала кількість пацієнтів з високим рівнем СРБ. Середній вміст СРБ у хворих з каротидним інсультом був на 17,9% вищим, ніж у хворих з вертебро-базиллярним інсультом.

Схожі зміни реєстрували і за рівнем ІЛ-6 (табл. 4). У хворих з каротидною локалізацією інсульту реєструвалися більш високі рівні ІЛ-6, ніж у хворих з вертебро-базиллярною (на 16,2%,

тенденція). При цьому, якщо серед хворих з каротидним інсультом частка осіб з високим рівнем ІЛ-6 становила 43%, то серед хворих з вертебро-базиллярним інсультом - лише 22%, в той час як частка осіб з нормальним вмістом ІЛ-6 серед останніх сягала 50%, а серед пацієнтів з каротидним типом інсульту - лише 33%.

Результати досліджень, наведених в табл. 5, показали, що пацієнти з каротидним та вертебро-

Таблиця 4

Ранжирування рівня інтерлейкіну-6 у практично здорових осіб та в пацієнтів із різною локалізацією інсультів

Групи обстежених	Інтерлейкін-6, нг/л			
	абс. величина	нормальний рівень	помірно високий (75-90 перцентиль)	високий (>90 перцентіля)
	M±m	<8,5 нг/л	8,5-10,0 нг/л	>10,0 нг/л
Здорові дорослі особи, n=150	6,16±0,26	120 80%	18 12%	12 8%
Хворі з каротидним інсультом, n=135	9,23±0,32	44 33%	33 24%	58 43%
Хворі з вертебро-базиллярним інсультом, n=18	7,94±0,74	9 50%	5 28%	4 22%
P між групами	0,1	0,1	0,5	0,05

Таблиця 5

Ранжирування рівнів антитіл до кардіоліпіну та бета-2-глікопротеїну 1 у практично здорових осіб та в пацієнтів із різною локалізацією інсультів

Показники	Розмірність	Здорові дорослі особи, n=167	Групи пацієнтів	
			Хворі з каротидним інсультом, n=135	Хворі з вертебро-базиллярним інсультом, n=18
Антикардіоліпінові антитіла	Відсутні	150 90%	79 59%	14 78%*
	Позитивні	10 6%	33 24%	3 17%
	Сильно позитивні	7 4%	23 17%	1 5%*
Антитіла до бета-2-глікопротеїну 1	Відсутні	153 92%	82 61%	15 83%*
	Позитивні	9 5%	30 22%	2 11%
	Сильно позитивні	5 3%	23 17%	1 6%*

базиллярним інсультом суттєво відрізняються між собою за частотою виявлення антитіл до кардіоліпіну та бета-2-глікопротеїну 1. Виявилось, що у хворих з каротидним інсультом кількість пацієнтів з сильнопозитивними результатами тесту на антитіла до кардіоліпіну та антитіла до бета-2-глікопротеїну 1 була достовірно вищою, ніж в групі хворих з вертебро-базиллярним інсультом. Від-

повідно, в останній групі пацієнтів було вірогідно більше осіб у яких ці антитіла не виявлялись.

Таким чином, отримані дані свідчать, що у хворих з каротидною локалізацією реєструються більш високі значення ліпідних факторів ризику, ГЦ, маркерів запального процесу - СРБ та ІЛ-6, ніж у хворих з вертебро-базиллярною локалізацією інсульту. У хворих з каротидним інсультом час-

тіше виявляються антитіла до кардіоліпіну та бета-2-глікопротеїну 1. Це може слугувати ще одним підтвердженням того, що серед причин каротидного інсульту переважають ті, які ведуть до атеросклеротичного ураження судин, в той час як серед причин вертебро-базиллярного інсульту чільне місце належить ураженням хребта та аномаліям будови судин.

Висновки

1. Поширеність метаболічних факторів ризику серед пацієнтів з ЦВП достовірно вища ніж серед практично здорових осіб. У порівнянні зі здоровими особами у хворих з ЦВП значно частіше (від 3 до 7 разів) реєструються підвищені рівні ГЦ, ЗХ та ТГ, низький рівень холестерину в ЛПВГ, високі значення маркерів запалення (СРБ та ІЛ-6) та антитіл до кардіоліпіну і бета-2-глікопротеїну 1.

2. У групі пацієнтів з каротидним інсультом, порівняно з групою хворих із вертебро-базиллярним типом інсульту істотно зростає кількість осіб із гіперхолестеринемією (в 1,8 раза), ГТГ (в 5,3 раза), ГГЦ (на 28%), аберантними рівнями маркерів запалення (на 18-45%), сильно позитивними результатами тесту на антитіла до кардіоліпіну (в 3,4 раза) та бета-2-глікопротеїну 1 (в 2,8 раза).

Перспективи подальших досліджень

Розробка та впровадження патогенетично обґрунтованих методів профілактики та лікування порушень мозкового кровообігу в осіб із метаболічними факторами ризику.

Література. 1. Андрушко І.І. Гіпергомоцистеїнемія як фактор патогенезу атеросклерозу та ішемічної хвороби серця; механізми її проатерогенної дії: автореф. дис. на здобуття наук. ступ. докт. мед. наук : спец. 14.01.11 "Кардіологія" / І.І. Андрушко. - Київ, 2012. - 34 с. 2. Калашникова Л.А. Ишемический инсульт в молодом возрасте: роль антифосфолипидных антител / Л.А. Калашникова // Ангиология и сосудистая хирургия. - 2004. - Т.10, № 4. - С. 8-12. 3. Калашникова Л.А. Первичный антифосфолипидный синдром и нарушения мозгового кровообращения / Л.А. Калашникова // Ж. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2005. - Т.105, № 5. - С. 11-16. 4. Коваленко В.М. Серцево-судинні захворювання: Класифікація, стандарти діагностики та лікування. Асоціація кардіологів України / В.М. Коваленко, М.І. Лутай, Ю.М. Сіренко. - К., 2011. - 96 с. 5. Коваленко В.М. Асоціація гіпергомоцистеїнемії з метаболічними факторами ризику у хворих на ішемічну хворобу серця / В.М. Коваленко, І.І. Андрушко, Т.В. Талаєва // Укр. кард. ж. - 2011. - № 6. - С. 66-70. 6. Мищенко Т.С. Факторы риска и клинические особенности у больных с различными подтипами ишемического инсульта / Т.С. Мищенко, Н.В. Овсянникова, В.В. Лебединец // Международный мед. ж. - 2011. - № 3. - С. 27-32. 7. Наследственно обусловленная гипергомоцистеинемия в патогенезе ишемического инсульта у лиц молодого возраста / И.В. Зорилова, А.З. Суслина, С.Н. Иллариошкин, Б.А. Кистенев // Неврол. ж. - 2005. - Т.10, № 2. - С. 14-17. 8. Торғало Є.О. Інсульт: фактори ризику та методи лікування / Є.О. Торғало, Л.І. Остапенко // Фізика живого. - 2010. - Т. 18, № 3. - С. 39-

41.9. Dyslipidemia as a risk factor for ischemic stroke / K. Tziomalos, V.G. Athyros, A. Karagiannis, D.P. Mikhailidis // Curr. Top. Med. Chem. - 2009. - Vol.9 (14). - P. 1291-7. 10. Efficacy of homocysteinelowering therapy with folic acid in stroke prevention: a meta-analysis / M. Lee, K.S. Hong, S.C. Chang, J.L. Saver // Stroke. - 2010. - Vol.41. - P. 1205-12. 11. Flemming K.D. Secondary prevention strategies in ischemic stroke: identification and optimal management of modifiable risk factors / K.D. Flemming, R.D. Brown // Mayo Clin. Proc. - 2004. - № 79 (10). - P.1330-40. 12. Fuentes B. Lipid-lowering drugs in ischemic stroke prevention and their influence on acute stroke outcome / B. Fuentes, P. Martinez-Sanchez, E. D'ez-Tejedor // Cerebrovasc. Dis. - 2009. - Vol.27 (1). - P.126-33.

СВЯЗЬ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РИСКА С ЛОКАЛИЗАЦИЕЙ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Г.В. Бессмертная

Резюме. В статье представлены результаты распространенности метаболіческих факторов риска цереброваскулярной патологии у 153 больных с ишемическим инсультом и оценена их связь с локализацией инсульта. Установлено, что нарушения метаболизма гомоцистеина, липидов, увеличение уровня маркеров воспаления и антифосфолипидных антител ассоциируются с нарушением мозгового кровообращения и превалируют у лиц с каротидной локализацией ишемического инсульта. Среди больных с каротидным инсультом, в сравнении с вертебробазиллярным, существенно возрастает количество лиц с аберантными уровнями общего холестерина, триглицеридов, гомоцистеина, маркерами воспаления и сильно положительными результатами теста на антитела к кардиоліпину и бета -2 - гликопротеина 1 .

Ключевые слова: ишемический инсульт, локализация, гомоцистеин, липиды, антифосфолипидные антитела.

RELATIONS OF METABOLIC RISK FACTORS WITH LOCALIZATION OF ISCHEMIC STROKE

G.V. Bezsmertna

Abstract. The role of metabolic factors of dyslipidemia, hyperhomocysteinemia, subclinical inflammatory syndrome and antiphospholipid syndrome in the development of ischemic cerebral circulation has been widely discussed. The metabolic risk factors create a pathological pattern which developed vascular events. Study of relationship between metabolic factors and localization of ischemic stroke is very important .

The aim of the study to to investigate the lipid metabolism, homocysteine, markers of subclinical inflammation, antiphospholipid antibodies in healthy persons and patients with cerebrovascular disease and assessing their prevalence depending on the location of ischemic stroke.

The study involved 153 patients with ischemic stroke. Carotid stroke was diagnosed in 135, vertebral - basilar - in 18 patients. The patients' age - $49,1 \pm 0,31$ years. Control group consisted of 167 healthy individuals . Patients were determined in serum homocysteine, total cholesterol, triglyceride, content of C-reactive protein, interleukin -6, antibody to cardiolipin and beta -2- glycoprotein 1.

It was established that in patients with cerebrovascular disorders (3 to 7 times) recorded elevated levels of homocysteine, total cholesterol and triglycerides, high values of inflammatory markers and antibodies to cardiolipin and beta -2- glycoprotein were registered: 1. In patients with carotid stroke in comparison having patients with vertebral - basilar type of stroke significantly increases the number of individuals with hypercholesterolemia (1.8 times), hypertriglyceridemia (5.3 times), hyperhomocysteinemia (28%), aberrant levels of inflammatory markers (by 18-45 %), strongly positive tests for antibodies to

cardiolipin (3.4 times) and beta -2- glycoprotein 1 (2.8 times).

Key words: ischemic stroke, localization, homocysteine , lipids, antiphospholipid antibodies.

**Scientific Research Institute of Invalid Rehabilitation of
Vinnitsa National Pirogov Memorial Medical University
(Vinnitsa)**

Clin. and experim. pathol.- 2014.- Vol.13, №2 (48).-P.18-23.

Надійшла до редакції 05.05.2014

Рецензент – проф. В.М. Пашковський

© Г.В. Безсмертна, 2014
