

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
КИЇВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ
ОСВІТИ ім. П.Л. ШУПИКА**

Безсмертна Галина Вікторівна

УДК: 616.681-053.2-089

**ГІПЕРГОМОЦИСТЕЇНЕМІЯ ТА ІНШІ МЕТАБОЛІЧНІ ПРЕДИКТОРИ
РОЗВИТКУ І ПЕРЕБІГУ ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ**

14.01.15 – нервові хвороби

**Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук**

Київ – 2006

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Київській медичній академії післядипломної освіти ім.
П. Л. Шупика МОЗ України

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор **Зозуля Іван Савович**,
Київська медична академія післядипломної освіти ім.
П. Л. Шупика МОЗ України, завідувач кафедри медицини
невідкладних станів

Офіційні опоненти:

член-кореспондент академії медичних наук України, доктор медичних наук,
професор **Мачерет Євгенія Леонідівна**, Київська медична академія
післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика МОЗ України, кафедра неврології та
рефлексотерапії, завідувач кафедри

доктор медичних наук, професор **Грицай Наталія Миколаївна**, Українська
медична стоматологічна академія МОЗ України, кафедра нервових хвороб та
нейрохірургії, завідувач кафедри

Провідна установа: Інститут неврології, психіатрії та наркології АМН України,
м. Харків

Захист відбудеться “21” “червня” 2006 року о 11 год. на засіданні
спеціалізованої Вченої Ради Д 26.613.01 Київської медичної академії
післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України за адресою: 04112, м.
Київ, вул. Дорогожицька, 9.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Київської медичної академії
післядипломної освіти МОЗ України за адресою: 04112, м. Київ, вул.
Дорогожицька, 9.

Автореферат розісланий ” 20 ” травня 2006 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради

Калішук-Слободін Т.М.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Ішемічний інсульт (інфаркт мозку) являється найпоширенішим тяжким судинним захворюванням головного мозку і однією з основних причин інвалідизації та смертності населення більшості країн світу, включаючи Україну [Винничук С.М., 1999; Волошин П.В., 1999; Мачерет Є.Л., 1994-2000; Головченко Ю.І. і співавт., 2001; Верещагин Н.В. и соавт., 2001; Мищенко Т.С., 2001; Грицай Н.М. и соавт., 2001-2002; Гусев Е.И. и соавт., 2002; Волошин П.В. и соавт., 2002; Карабань И.Н. и соавт., 2003; Западнюк Б.В., 2003; Зозуля І.С. і співавт., 2004; Поліщук М.Є., 2004; Виленский Б.С., 2005; Мищенко Т.С., 2005 та інші].

Основним етіологічним чинником ішемічних порушень мозкового кровообігу є артеріальна гіпертензія, атеросклероз, цукровий діабет, ожиріння, що розвиваються на фоні порушень ліпідного обміну і супроводжуються тяжкими змінами судинної стінки та посиленням тромбоутворення [Верещагин Н.В. и соавт., 2003; Винничук С.М. и соавт., 2003; Мищенко Т.С. 2003]. Однак перераховані фактори ризику викликають враження судин мозку лише у певній частині хворих, а в інших – причини виникнення ішемічного інсульту залишаються невідомими. Тому в останні роки інтенсивно досліджуються “нові” чинники судинних уражень і, особливо, так звані метаболічні фактори ризику [Федин А.И. и соавт. 2002; Калашникова Л.А., 2005; Зорилова И.В. и соавт., 2005]. Серед них чільне місце належить гіпергомоцистеїнемії (ГГЦ), яка, за деякими даними, тісніше пов’язана з ураженням судин, ніж дисліпідемія і задовго передуює виникненню судинних катастроф. Антифосфоліпідний синдром (АФС) також прискорює виникнення судинних уражень, як і проінфламаторний профіль організму, який обумовлює схильність до гіперергічної запальної реакції з розвитком запального процесу в ендотелії судин.

Порушення метаболізму частіше виникають внаслідок поєднаної дії генетичних та зовнішніх чинників. На генетично детерміновані індивідуальні особливості метаболічних процесів, накладається вплив способу життя, харчування, забруднювачів навколишнього середовища, етнічних, культурних та інших соціально-економічних чинників. Завдяки їх комбінації і створюється унікальна для кожної країни картина в розповсюдженості та вагомості факторів ризику.

Поширеність метаболічних факторів ризику серед хворих з цереброваскулярною патологією (ЦВП) в Україні практично не досліджувалась. Залишається невизначеним і питання про відносний вклад окремих факторів ризику в прогресування ЦВП в післяінсультному періоді, як і патогенетичне значення їх комбінування.

Тому вивчення поширеності ГГЦ у здорових осіб та хворих ЦВП, з’ясування її взаємодії з такими факторами ризику, як дисліпідемія, запальний та АФС, оцінка ролі вітамінної недостатності в їх формуванні, як і визначення ролі цих факторів в прогресуванні ЦВП є актуальною проблемою сучасної неврології. Її

вирішення дало б можливість з'ясувати окремі ланки патогенезу ЦВП та намітити нові підходи до профілактики та лікування судинних захворювань мозку.

Зв'язок дисертаційної роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є самостійним фрагментом планової науково-дослідної роботи “Оптимізація діагностики, лікування, тактики та розробки шляхів корекції церебральної гемодинаміки при гострому порушенні мозкового кровообігу“ кафедри медицини невідкладних станів Української медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика МОЗ України (№ державної реєстрації 0102V002445).

Мета роботи. Підвищити ефективність діагностики ішемічних інсультів шляхом вивчення частоти метаболічних факторів ризику (ГГЦ, дисліпідемія, маркери запалення, антифосфоліпідні антитіла), дослідження вкладу вітамінної недостатності в їх формування, та виявлення найбільш несприятливих поєднань цих факторів як предикторів виникнення та тяжкості перебігу ЦВП, а також встановлення їх діагностичної та прогностичної цінності.

Задачі дослідження:

1. Дослідити частоту ГГЦ, дисліпідемій, маркерів запалення (С-реактивного білку та інтерлейкіну-6) та антифосфоліпідних антитіл (аФЛ) у практично здорових осіб, хворих з транзиторними ішемічними атаками та ішемічним інсультом.

2. Оцінити вплив вікових та статевих чинників на поширеність метаболічних факторів ризику у здорових осіб та хворих з ЦВП, дослідити їх зв'язок з гіпертонічною та ішемічною хворобами, ожирінням та палінням тютюну.

3. Виявити зв'язок порушень обміну ліпідів, гомоцистеїну (ГЦ), субклінічного запалення та аФЛ з локалізацією ішемічного інсульту, тяжкістю його перебігу та наслідків. Оцінити вагомість окремих метаболічних факторів ризику та їх поєднань.

4. Визначити вклад вітамінної недостатності у формування ГГЦ та інших метаболічних факторів ризику у хворих з ЦВП.

Об'єкт дослідження: ішемічний інсульт.

Предмет дослідження: діагностична та прогностична цінність ГГЦ, маркерів запалення, аФЛ, дисліпідемій у хворих з ішемічним інсультом.

Методи дослідження: 1. Загально-клінічний та клініко-неврологічний. 2. Нейровізуалізаційний (КТ, МРТ, ТКУЗДГ). 3. Біохімічний. 4. Статистичний.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше в Україні оцінені частота та питома вага ГГЦ серед інших метаболічних факторів ризику виникнення ішемічних інсультів, таких як дисліпідемії, запальний та АФС.

Показано, що ГГЦ, в більшій мірі ніж інші метаболічні фактори ризику, асоціюється з розвитком тяжких наслідків інсульту, тоді як запальні чинники більш адекватно відображають тяжкість стану пацієнтів в гострому його періоді. При цьому вміст ГЦ тісно корелює з ослабленням когнітивних функцій після інсульту, а вміст інтерлейкіну-6 (ІІ-6) — зі зниженням м'язової сили. Серед

хворих з повторним інсультом йде накопичення осіб з метаболічними факторами ризику, а особливо — з високими рівнями ГЦ, аФЛ та ІЛ-6.

Виявлено феномен “перехресту” в динаміці факторів ризику в різні періоди інсульту. Зокрема встановлено, що пікові концентрації маркерів запалення припадають на гострий період інсульту, тоді як максимальні рівні ліпідів та ГЦ на період віддалених наслідків.

Сформульовано концепцію про адитивність несприятливих ефектів поєднань метаболічних факторів ризику і встановлено, що прогностично найбільш несприятливими є поєднання ГЦ з наявністю аФЛ та високим вмістом запальних маркерів.

Вперше показано, що ГЦ у більшості хворих з ЦВП асоціюється з дефіцитом вітамінів В₁₂, В₆ та В₂, і, в першу чергу, з комбінованою їх недостатністю. Майже у всіх хворих з полівітамінною недостатністю реєструється високий рівень ГЦ.

Практичне значення одержаних результатів. Отримані результати поглиблюють існуючі уявлення щодо патогенезу ЦВП за рахунок встановлення домінуючої та потенціуючої дії ГЦ за умов її комбінування з іншими метаболічними факторами ризику.

Рівень ГЦ, ліпідів, маркерів запалення та аФЛ можуть слугувати предикторами перебігу інсульту та тяжкості його наслідків. Знайдені специфічні прояви дії метаболічних факторів ризику. Рівень ГЦ та аФЛ в найбільшій мірі асоціюється з ризиком повторного інсульту та розвитком когнітивних порушень після інсульту, тоді як вміст ІЛ-6 краще відображає тяжкість гострого періоду та зниження м'язової сили після інсульту.

Оцінка метаболічних факторів ризику дозволяє виділити групи пацієнтів з найбільш несприятливим прогнозом перебігу інсульту, які потребують більш інтенсивного лікування та спостереження.

Встановлено, що у більшості хворих з ЦВП має місце вітамінний дефіцит і визначена провідна роль недостатності вітамінів В₁₂, В₆ та В₂ в формуванні ГЦ.

Пропонується діагностичний комплекс обстеження хворих з ЦВП, який включає, поряд з оцінкою традиційних факторів ризику, визначення рівнів ГЦ, антитіл проти бета-2-глікопротеїну 1 та кардіоліпіну, С-реактивного білку (СРБ) та ІЛ-6 і дозволяє виявляти пацієнтів з найбільш небезпечними поєднаннями.

Отримані результати можуть бути впроваджені в роботу неврологічних, нейрохірургічних клінік, в практику сімейного лікаря та навчальний процес в медичних вузах.

Особистий внесок здобувача. Внесок автора є основним і полягає в виборі теми дисертації, напрямку, обсягу та методів дослідження, в постановці мети та формуванні завдань. Дисертанткою зроблено патентно-інформаційний пошук, аналіз наукової літератури з обраної теми, планування та проведення досліджень. Самостійно обстежено 183 хворих з ЦВП та 167 осіб контрольної групи. Проведено статистичну обробку та аналіз даних, написано всі розділи дисертації, сформульовано висновки та запропоновано практичні рекомендації, забезпечено

їх впровадження. Біохімічна частина досліджень виконана за участю завідувача кафедри загальної та біоорганічної хімії Вінницького національного медичного університету професора Пентюка О.О.

Апробація результатів дисертації. Основні матеріали дисертації доповідались на спільному засіданні кафедр медицини невідкладних станів, кафедр неврології №1 та неврології №2 КМАПО імені П.Л. Шупика (2004), протокол №14 від 03.06.2004 р, вченій раді Українського Державного НДІ реабілітації інвалідів (2004), Всеукраїнській науково-практичній конференції “Актуальні проблеми медико-соціальної експертизи та реабілітації інвалідів” (Вінниця, 2004), Всеукраїнській науково-практичній конференції “Інноваційні діагностичні технології в медико-соціальній експертизі і реабілітації” (Дніпропетровськ, 2005), Всеукраїнській біохімічній конференції (Чернівці, 2005), науково-практичній конференції Українського Доплерівського клубу “Актуальні питання ангіологічних доплерографічних досліджень” (Київ, 2005), на симпозиумі лікарів швидкої та невідкладної медичної допомоги, медицини катастроф і лікарів–неврологів (Київ, 2006). Апробація дисертації відбулась 27.12.2005 р. на спільному засіданні кафедр медицини невідкладних станів, неврології №1, 2, рефлексотерапії КМАПО імені П.Л. Шупика та відділу реабілітації інвалідів Українського НДІ реабілітації інвалідів.

Публікації. По темі дисертації опубліковано 9 наукових праць, 6 з яких у виданнях, рекомендованих ВАК України (5 — самостійні), видані методичні рекомендації, затверджені МОЗ України, отримано 3 патенти на винаходи.

Обсяг та структура дисертації. Повний обсяг дисертації складає 203 сторінок, основний зміст викладений на 135 сторінках друкованого тексту і складається із вступу, огляду літератури, викладу методів дослідження та характеристики обстежених хворих, 3 розділів власних спостережень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку літератури, який містить 335 джерела, з них 66 — кирилицею і 269 — латиницею. Робота ілюстрована 4 рисунками і 64 таблицями.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріал та методи дослідження. Для досягнення мети дослідження нами обстежено 183 хворих з ЦВП. Основну групу склали 153 пацієнти з ішемічним інсультом і 30 хворих — з транзиторними ішемічними атаками (ТІА.). В групу контролю увійшли 167 практично здорових осіб, з відсутністю скарг з боку внутрішніх органів та систем, обтяженого сімейного анамнезу, шкідливих звичок. В основній групі було 85 чоловіків та 98 жінок; в контролі — 78 та 89, відповідно. Вік хворих основної та контрольної груп був від 30 до 56 років. Гострий період інсульту діагностовано у 29 хворих, ранній відновний — у 39, пізній відновний — у 35, резидуальний (віддалені наслідки) — у 50 осіб. У 135 осіб інсульт був наслідком уражень басейну каротидних, а у 18 — вертебро-базиллярних судин. У 88 осіб ішемічний інсульт розвинувся вперше, у 41 хворого

інсульту передували ТІА і ще у 24 пацієнтів інсульт був повторним. Всім хворим з ЦВП у відповідності до програми дослідження було проведено всебічне загальносоматичне, неврологічне, клініко-інструментальне обстеження.

Для визначення тяжкості ішемічного інсульту застосовували загальновизнані стандартизовані шкали оцінки стану пацієнтів. В гострому періоді ішемічного інсульту користувались шкалою NIH (National Institutes of Health Stroke Scale) [Белова А.Н., 2002].

З метою оцінки ступеня інвалідизації та функціональних можливостей хворих в ранньому відновному, пізньому відновному та резидуальному періодах інсульту використовували шкалу Ренкіна [Белова А.Н., 2004].

Когнітивні функції пацієнтів з перенесеним інсультом оцінювали за допомогою Міні-Ментал Тесту [Белова А.Н., 2004].

Визначення м'язової сили здійснювалось за шестибальною шкалою оцінки м'язової сили [Белова А.Н., 2004].

Дослідження м'язового тону виконували шляхом пальпації м'язів та оцінки їх рефлекторної скоротливості при повторних пасивних рухах в суглобі. Ступінь спастичності оцінювали за модифікованою шестибальною шкалою Ашфорта [Белова А.Н., 2004].

Для проведення біохімічних досліджень кров отримували з ліктьової вени з 8⁰⁰ до 9⁰⁰ годин ранку натщесерце після 12-годинного утримання від їжі. Вміст загального холестерину (ЗХ), холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) та тригліцеридів (ТГ) в сироватці крові визначали уніфікованими методами [Калашникова Л.А., и соавт., 2005]. Вміст холестерину в ліпопротеїнах низької щільності (ЛПНЩ) розраховувався за формулою Friedwald: Холестерин ЛПНЩ = ЗХ — Холестерин ЛПВЩ — [0,45 x ТГ]

Вміст ГЦ в плазмі крові визначався методом високоефективної рідинної хроматографії на апараті Hewlett Packard (США) після відновлення дисульфідів ГЦ трибутилфосфіном та наступною їх дериватизацією з парахлормеркурібензоатом [Ільченко О.В., и соавт., 2002].

Забезпеченість вітаміном В₂ (рибофлавіном) визначалась за активністю глутатіонредуктази еритроцитів (флавінзалежний фермент) та приростом його активності при додаванні коферменту ФАД [Спиричев В.Б., 1984].

Рівень вітаміну В₆ (піридоксину) визначався за активністю аспартатамінотрансферази (АсАТ) еритроцитів (піридоксинзалежний фермент) та приростом його активності при додаванні піридоксальфосфату, тобто піридоксальфосфатний ефект (ПАЛФ-ефектом) [Спиричев В.Б., 1984].

Вміст вітаміну В₁₂ оцінювали за рівнем екскреції метилмалонової кислоти, яка визначалась в сечі шляхом діазотування з паранітроаніліном [Снегирева Л.В., и соавт., 1972].

Рівень СРБ в сироватці крові визначали кількісно імуноферментним методом (набори фірми ИМТЕК, Росія).

Вміст інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) визначали імуноферментним методом [Brailly H., et all., 1994] з використанням стандартних наборів фірми IMMUNOTECH, Франція.

Вміст антикардіоліпінових антитіл ізотипу IgG визначали імуноферментним методом з використанням комерційного набору фірми “Trinity Biotech Captia”, США — Ірландія.

Вміст антитіл до β_2 -глікопротеїну 1 класів IgG, IgA, IgM визначали імуноферментним методом з використанням комерційного набору фірми “ORGenTec GmbH”, Німеччина.

Одиницями вимірювання в обох випадках слугували міжнародні одиниці виміру аутоантитіл. Для інтерпретації результатів досліджень використовували також рекомендації Євтушенко С.К [Євтушенко С.К., и соавт., 2004].

Для ідентифікації судинних вражень мозку використовували комп'ютерну томографію (КТ), ядерно-магнітно резонансну томографію (ЯМРТ), транскраніальну ультразвукову доплерографію (ТКУЗДГ), які забезпечують можливість виявити і спостерігати в динаміці структурні, а також функціональні зміни в судинах і тканинах головного мозку.

Статистичний аналіз матеріалу проводився за допомогою стандартних методів із застосуванням пакету прикладних програм “Excel 7.0” для персонального комп'ютера. Для оцінки міжгрупової різниці застосовували параметричний t-критерій Ст'юдента, при визначенні зв'язків між показниками — кореляційний аналіз по Пірсону, при порівнянні частоти змін — критерій Фішера. Достовірною вважалась різниця при $p < 0,05$. Для встановлення нормативів деяких показників, які досліджувались в роботі, зокрема рівня СРБ та ІЛ-6 застосований метод перцентилів [Гублер Е.В].

Результати власних досліджень та їх обговорення. Нами проаналізована частота відомих факторів ризику у хворих з ЦВП. Перше місце посідає артеріальна гіпертензія, яка виявлена у 80% хворих з ішемічним інсультом і 47% хворих з ТІА, що відповідає літературним даним. На другому місці знаходилося паління тютюну, причому серед хворих з ішемічним інсультом курців було вдвічі більше, ніж серед хворих з ТІА. Третє місце за частотою займало ожиріння, яке у хворих з інсультом виявляється в 2,5 рази частіше ніж у пацієнтів з ТІА.

Встановлено, що у хворих з ЦВП реєструються більш високі рівні ЗХ та холестерину в ЛПНЩ та більш висока частка пацієнтів з субнормальними та високими їх рівнями, ніж у здорових. У пацієнтів, що перенесли інсульт, реєструються достовірно вищі рівні ЗХ та холестерину в ЛПНЩ і більша частка хворих з аберантним рівнем ЗХ, ніж у хворих з ТІА. Виявлено певну їх залежність від періоду інсульту. Найнижчі рівні ЗХ та холестерину в ЛПНЩ реєструються в гострому періоді інсульту, а по мірі віддалення від гострого періоду спостерігається поступове підвищення їх вмісту, як і зростання частки хворих з високими рівнями холестерину.

Порівняно із здоровими особами у хворих з ЦВП реєструється більш низький середній вміст холестерину в ЛПВЩ та більш висока доля пацієнтів з його аберантними рівнями. Суттєво значні зміни реєструються у хворих, що вже перенесли інсульт, порівняно з пацієнтами з ГІА. Рівень холестерину в ЛПВЩ не виявляв чіткої залежності від періоду інсульту з тенденцією до зниження у хворих з віддаленими наслідками інсульту.

У хворих з ЦВП реєструється більш високий середній рівень ТГ та в 2,5 рази більша частка пацієнтів з гіпертригліцеридемією. Більш тяжкі порушення обміну ТГ зустрічаються у хворих, що перенесли інсульт, ніж у пацієнтів з ГІА. В гострому періоді інсульту рівень ТГ є найнижчим, а протягом післяінсультного періоду він поступово зростає.

Таким чином, наші дані засвідчили, що лише у невеликої частки здорових дорослих осіб (до 15%) зустрічаються порушення обміну ліпідів, натомість у хворих з ЦВП різні прояви дисліпідемії реєструються втричі частіше.

Встановлено зв'язок дисліпідемій з віковим та статевим факторами. Вміст ЗХ, холестерину в ЛПНЩ та ТГ виявляють чітку тенденцію до зростання по мірі збільшення віку. Залежність рівнів сироваткових ліпідів від періоду інсульту і той факт, що в гострому періоді інсульту реєструються найнижчі рівні ЗХ, холестерину в ЛПНЩ та ТГ, пояснюється реакцією метаболічних систем організму на масивну травму, якою є інсульт. Нами досліджено зв'язок ліпідних факторів з традиційними факторами ризику ішемічного інсульту, як ГХ, ішемічна хвороба серця, ожиріння та паління тютюну. Виявилось, що у хворих з перенесеним інсультом та наявністю артеріальної гіпертензії, у порівнянні з пацієнтами в яких вона відсутня реєструються більш високі рівні ліпідів. Так, серед пацієнтів з артеріальною гіпертензією, осіб з високим рівнем ЗХ було 61,5%, а серед хворих без гіпертонічної хвороби — лише 19,4%. Гіпертригліцеридемія зустрічалась, відповідно, у 33,7 та 12,9%. Поєднання ЦВП та ішемічної хвороби серця підвищує частоту порушень ліпідного обміну. У цих хворих реєструються більш високі рівні ЗХ, холестерину в ЛПНЩ, ТГ, при зниженні рівня холестерину в ЛПВЩ. Ці дані не викликають подиву, оскільки порушення ліпідного обміну є провідним патогенетичним чинником ураження судин серця.

Поєднання ЦВП з ожирінням супроводжується посиленням вираженості порушень обміну ліпідів. У цих пацієнтів реєструється зниження рівня холестерину в ЛПВЩ, при зростанні вмісту ТГ.

Зловживання тютюном впливає на рівень ліпідів у хворих з інсультом лише на рівні тенденції, хоча у пацієнтів, що палять тютюн високий рівень ТГ реєструвався вірогідно частіше, ніж у хворих, що не палять.

Нами показано, що порушення ліпідного обміну частіше зустрічаються у пацієнтів з інсультом в каротидному басейні, ніж у хворих з вертебро-базиллярною локалізацією. У хворих з інсультом в каротидному басейні рівень ЗХ, холестерину в ЛПНЩ та ТГ достовірно вищий. В цій групі хворих також частіше зустрічаються особи з аберантними рівнями ліпідів. Очевидно, останне

пояснюється різницею в патогенетичних механізмах формування цих видів патології.

Проведені дослідження показали, що порушення ліпідного обміну мають тісне відношення до темпів прогресування ЦВП. Зокрема у осіб, у яких виникнення інфаркту мозку передували ТІА та особливо у таких при повторних інсультах, реєструються більш глибокі порушення ліпідного обміну, ніж у пацієнтів, у яких інсульт виник вперше. Саме в групах з наявністю ТІА та інсультів в анамнезі, порівняно з пацієнтами з вперше виниклим інсультом, накопичуються особи з аберантними рівнями ліпідів. При цьому вказані відмінності не пов'язані з віковими та статевими факторами.

Виявилось, що порушення ліпідного обміну безпосередньо пов'язані з перебігом ЦВП, а не є лише чинником, який у віддаленій перспективі здатен викликати ураження судин. У пацієнтів з високим рівнем ЗХ та холестерину в ЛПНЩ, порівняно з групою хворих з нормальним його рівнем більш істотними були порушення життєвих функцій за шкалою Ренкіна, зменшення м'язової сили та зростання спастичності в уражених кінцівках. Перебіг гострого періоду інсульту оцінюваний за шкалою НН у пацієнтів з гіперхолестеринемією також виявився більш тяжким.

Вплив атерогенних ліпідів на судини мозку має своїм наслідком не лише погіршення загального стану пацієнтів, але і функціональної здатності мозку, зокрема його пізнавальних функцій. Встановлено, що у пацієнтів з високим рівнем ЗХ, холестерину в ЛПНЩ, ТГ, як і у хворих з низьким рівнем холестерину в ЛПВЩ, реєструються більш глибокі порушення когнітивних функцій, ніж у пацієнтів з нормальним рівнем зазначених ліпідів.

Вищенаведені дані свідчать, що рівень ліпідів певним чином асоціюється з станом пацієнтів, що перенесли інсульт. Виникає питання, в якій мірі більш тяжкий стан пацієнтів з дисліпідеміями в післяінсультному періоді, в порівнянні з хворими без дисліпідемії є наслідком безпосереднього негативного впливу метаболічних факторів ризику на функції пацієнта і, відповідно, на швидкість і повноту відновлення порушених функцій в післяінсультному періоді. На нашу думку має місце і те, і інше. Звичайно несприятливий метаболічний фон, на якому формується ураження судин, визначає сам факт розвитку ЦВП та його тяжкість. З іншого боку, слід розуміти і те, що погіршення метаболічних умов функціонування організму в післяінсультному періоді може суттєво погіршувати процес відновлення функцій та ефективність реабілітації і наближати настання наступного судинного ексцесу. Без сумніву, дія факторів ризику не завершується самим фактом інсульту, вони продовжують діяти і в післяінсультному періоді.

Проведені нами дослідження дали підставу стверджувати, що у пацієнтів з ЦВП персистується субклінічний запальний синдром. Про це свідчить зростання в сироватці крові маркерів запалення — СРБ та ІЛ-6. Зокрема, у хворих з ЦВП вміст СРБ перевищував такий в контролі на 44%, а інтерлейкіну-6 — на 47%. Лише 41,5 та 36,6% пацієнтів з судинними ураженнями мали нормальний вміст СРБ та ІЛ-6, тоді як в контрольній групі частка осіб з нормальними значеннями

цих показників складала 76 та 80%, відповідно. Суттєвої різниці в показниках субклінічного запального синдрому між пацієнтами з ТІА та інсультами не знайдено.

Маркери запалення виявляють значну залежність від періоду інсульту. В гострому періоді вміст СРБ та ІЛ-6 суттєво перевищував не лише контрольні значення, але і рівні цих маркерів у більш віддалені терміни після інсульту. Зокрема рівень СРБ в гострому періоді інсульту був відповідно більшим на 33, 41,2 та 45,1%, а рівень ІЛ-6 — на 16,8, 25,4 та 27,9%, ніж в ранньому та пізньому відновних періодах та в періоді віддалених наслідків.

Значення маркерів запалення суттєво не залежать від віку та статі пацієнтів. Наявність гіпертонічної хвороби, ожиріння, або зловживання тютюном у пацієнтів з ЦВП вірогідно не впливає на рівень маркерів запалення, в той час, як наявність ішемічної хвороби супроводжується не лише вірогідним зростанням рівнів СРБ та ІЛ-6, але і збільшенням частки пацієнтів з високими значеннями цих маркерів.

Простежується також певна залежність запального синдрому від локалізації інсульту та темпів прогресування ЦВП. Виявилось, що у хворих з інсультом в каротидному басейні частіше реєструється підвищення вмісту СРБ та ІЛ-6, ніж у пацієнтів з інсультом в вертебро-базиллярному басейні. Наприклад, якщо серед хворих з інсультом в вертебро-базиллярному басейні вміст СРБ був нормальним у 61,1% осіб, а вміст ІЛ-6 — у 50%, то серед хворих з інсультом в каротидному басейні нормальні рівні цих маркерів запалення реєструвались лише у 37 та 32,6% випадках, відповідно.

У пацієнтів з швидким прогресуванням ЦВП виявлялись значно помітніші зміни маркерів запалення, ніж у хворих з більш повільним розвитком судинної патології, тобто у порівнянні із хворими з первинним інсультом. Якщо нормальні значення СРБ та ІЛ-6 були зареєстровані у 47,7 та 40% осіб з первинним інсультом, то у хворих з наявністю в анамнезі ТІА — у 36,6 та 34% випадків, а у пацієнтів з повторним інсультом — лише в 12,5 та 17% випадків.

Досліджені маркери запалення доволі тісно асоціюють з тяжким перебігом інсульту та тяжкими його наслідками. Встановлено, що в групах пацієнтів з субнормальними і, особливо, у хворих з підвищеними рівнями СРБ та ІЛ-6, мали місце більш тяжкий перебіг гострого періоду інсульту, суттєве зменшення здатності до самообслуговування, більш виражені порушення когнітивних функцій.

Таким чином, у пацієнтів з ЦВП реєструються чіткі лабораторні ознаки запального синдрому, вираженість якого значно варіює залежно від періоду інсульту. Запальна реакція є максимальною в гострому періоді інсульту і хоча дещо зменшується в подальшому, але повністю не зникає навіть в періоді віддалених його наслідків. Ці дані підтверджують гіпотезу щодо близькості патогенезу ішемічного інсульту з запальним процесом, який розігрується в ендотелії судин мозку і в якому приймають участь різноманітні клітинні та гуморальні фактори, включаючи прозапальні цитокіни та білки гострої фази.

В процесі регресійного аналізу ми встановили, що серед всіх досліджених нами факторів ризику з зниженням м'язової сили у пацієнтів, які перенесли інсульт, максимально асоціювались маркери запалення, а серед останніх - ІЛ-6. Зокрема, підвищений рівень ІЛ-6 виявився відповідальним за 23% зниження м'язової сили у післяінсультних хворих. Розуміючи, що основною причиною падіння м'язової сили у післяінсультних хворих все ж таки є величина неврологічного дефіциту, ми вважаємо, що хронічному запальному процесу теж належить певна роль.

Серед пацієнтів з ЦВП нами виявлена значна поширеність антикардіоліпінових антитіл та антитіл до бета-2-глікопротеїну 1. Якщо у практично здорових осіб частка носіїв антитіл до кардіоліпіну та бета-2-глікопротеїну 1 (оцінювались позитивні та сильно позитивні результати тестів) складала 10,1 та 8,4%, відповідно, то серед пацієнтів з ТІА та інсультами вона була відповідно в 38,3 та 35,5% випадків, з тенденцією до збільшення частки носіїв антитіл в групі пацієнтів з раніше перенесеним інсультом. Ми не помітили суттєвої різниці в частоті виявлення антитіл проти кардіоліпіну та бета-2-глікопротеїну 1 в залежності від періоду інсульту.

Встановлено, що у хворих з ЦВП (табл.1), порівняно із здоровими особами, реєструється високий рівень ГЦ (на 57%) та виявляється більше число осіб з ГГЦ. Якщо у 88,6% здорових осіб рівні ГЦ були нормальними, то лише 45,4% хворих з ЦВП мали нормальний рівень ГЦ. При цьому у хворих з інсультом середній рівень ГЦ був на 15,6% вищим ніж у осіб з ТІА, як і більшою була частка пацієнтів з ГГЦ. Вміст ГЦ виявився найнижчим в гострому періоді інсульту, а по мірі віддалення від моменту гострих подій його рівень зростав і у періоді віддалених наслідків сягав максимальних значень.

Рівень ГЦ виявляв залежність від віку та статі обстежених. Встановлена тенденція до зростання вмісту ГЦ з віком, як в групі практично здорових людей, так і, особливо, у пацієнтів з ЦВП. Зокрема у хворих старше 50 років рівень ГЦ був вищим на 32%, ніж у пацієнтів віком до 40 років. Вміст ГЦ у чоловіків був вищим, ніж у жінок.

Наявність у пацієнтів з ЦВП артеріальної гіпертензії суттєво не збільшує частки хворих з ГГЦ, однак поєднання ЦВП з ішемічною хворобою супроводжується зростанням частки пацієнтів з аберантним рівнем ГЦ, середній вміст якого між цими групами різнився на 33%. Ожиріння та паління тютюну відносно мало впливають на рівень ГЦ.

Рівень ГЦ залежить від локалізації інсульту і його вміст у хворих з інсультом в каротидному басейні на 21% перевищує такий у хворих з інсультом в вертебробазиллярному басейні, як і перевищує частка пацієнтів з ГГЦ.

**Рівні гомоцистеїну у практично здорових осіб та у пацієнтів з
цереброваскулярною патологією**

Групи обстежених		Абс. величина	Нормаль ний рівень	Високий рівень	Гіпергомоцистеїнемія	
					легка	середня та важка
		М±m мкмоль/ л	<10,0	10–15	15–25	> 25
1	Здорові дорослі особи, n=167	10,2±0,24	126 76%	22 13%	19 11%	0
2	Всі хворі з цереброваскулярно ю патологією, n=183	16,0±0,40	33 18%	50 27%	80 44%	20 11%
	P 1 : 2	0,001	0,001	0,05	0,001	0,001
3	Транзиторні іше- мічні атаки, n=30	14,1±0,86	7 23%	10 33%	11 37%	2 7%
4	Хворі з ішемічним інсультом, n=153	16,3±0,44	26 17%	40 26%	69 45%	18 12%
	P 3 : 4	0,05	0,5	0,5	0,5	0,5
В тому числі:						
5	Гострий період інсульту, n=29	14,5±0,86	6 21%	10 34%	11 38%	2 7%
6	Ранній відновний період інсульту, n=39	15,6±0,85	7 18%	11 28%	17 44%	4 10%
	P 5 : 6	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
7	Пізній відновний період, n=35	17,1±0,89	6 17%	8 23%	16 46%	5 14%
	P 5 : 7	0,1	0,5	0,5	0,5	0,5
8	Віддалені наслідки інсульту, n=50	17,4±0,83	7 14%	11 22%	25 50%	7 14%
	P 5 : 8	0,05	0,5	0,5	0,5	0,5

У пацієнтів з швидко прогресуючим перебігом ЦВП реєструються більші зміни рівня ГЦ, ніж у хворих з первинним інсультом. Зокрема, у хворих з ТІА в анамнезі та у пацієнтів з повторним інсультом рівень ГЦ перевищував на 15 та 45%, відповідно, такий у хворих з первинним інсультом.

Якщо в групі пацієнтів з первинним інсультом ГГЦ виявлялась лише у 42% пацієнтів, то у хворих з ТІА в анамнезі їх було вже 63,4%, а серед пацієнтів з повторним інсультом — 100%.

Нами встановлено, що у осіб з ГГЦ перебіг післяінсультного періоду є більш тяжким, ніж у хворих з нормальним вмістом ГЦ. У хворих з ГГЦ в більшій мірі страждали життєві функції, здатність до самообслуговування та м'язова сила, а в гострому періоді їх стан був набагато тяжчим.

Ми дослідили в якій мірі порушення обміну ГЦ та ліпідів асоціюються з недостатністю вітамінів В₁₂, В₆ та В₂. Встановлено, що у частини практично здорових осіб, та і особливо у хворих з ЦВП має місце незадовільне забезпечення цими вітамінами. Дефіцит, або маргінальна забезпеченість вітаміну В₁₂ реєструвались у 9 та 16,8% практично здорових осіб та у 29 та 30,6% хворих з ЦВП. При цьому хворі з ішемічним інсультом були дещо гірше забезпечені вітаміном В₁₂, ніж хворі з ТІА. Так, у 53,5% хворих з ТІА забезпеченість вітаміном В₁₂ була в межах оптимальної, в той час як серед хворих з інсультами частка таких осіб склала всього 37,9%.

Виявилось також, що по мірі віддалення від гострого періоду інсульту частота незадовільного вмісту вітаміну В₁₂ мала тенденцію до зростання.

Подібні дані отримані по рівню вітаміну В₆. Так, в групі здорових осіб переважали хворі, з оптимальною або субнормальною забезпеченістю вітаміном В₆ (75,4 та 13,8%, відповідно) і лише у 10,8% осіб вона була незадовільною, в той час як серед пацієнтів з ЦВП в 38,8% випадків реєструвався дефіцит вітаміну, а маргінальний та оптимальний його рівні — в 31,7 та 29,5% випадків. При цьому забезпеченість вітаміном В₆ хворих з інсультами була гіршою ніж у хворих з ТІА. Зокрема, якщо серед пацієнтів з ТІА частка осіб з оптимальною забезпеченістю вітаміном В₆ складала 43%, то серед пацієнтів з інсультами лише 26,8%. В післяінсультному періоді у пацієнтів продовжувалось поглиблення недостатності вітаміну В₆ і зокрема лише 18% хворих з віддаленими наслідками інсульту мали його задовільний рівень, в той час як в гострому періоді інсульту їх було 34,5%.

Оптимальний та маргінальний рівні вітаміну В₂ мали 88% здорових осіб, і лише 59% пацієнтів з ЦВП, і якщо серед здорових пацієнтів дефіцит цього вітаміну реєструвався лише у 12%, то серед хворих з ЦВП — у 40,5%. Порівняно з пацієнтами з ТІА, хворі з інсультами мали дещо гіршу забезпеченість вітаміном В₂. Після перенесеного інсульту спостерігалось поглиблення недостатності вітаміну В₂. Так, якщо в гострому періоді дефіцит рибофлавіну реєструвався у 34,5% осіб, то в періоді віддалених наслідків — у 50% хворих.

Встановлено, що вміст вітамінів В₁₂, В₆ та В₂ залежить від локалізації інсульту і у хворих з інсультом в каротидному басейні він є нижчим, ніж у осіб з враженням вертебро-базиллярного басейну. Так, якщо серед пацієнтів з вертебро-базиллярною локалізацією інсульту частка хворих з оптимальним рівнем вітамінів В₁₂ та В₆ складала 66,6 та 44,4%, то серед осіб з каротидною — лише 34,1 та 24,4%, відповідно. Серед хворих з інсультом каротидного басейну виявлялось

більше осіб з дефіцитом чи маргінальним рівнем вітамінів В₁₂ та В₆. Щодо вмісту вітаміну В₂ то різниця між пацієнтами двох груп реєструвалась на рівні тенденції.

Наші дослідження показали, що швидкі темпи прогресування ЦВП до певної міри асоціюються з погіршенням забезпеченості вітамінами В₁₂, В₆ та В₂. Зокрема, якщо у осіб з первинним інсультом дефіцит вітаміну В₁₂ реєструвався лише у 20,4% осіб, то у хворих з ТІА в анамнезі — у 34,1%, а у пацієнтів з повторними інсультами — у 58,3%. Дефіцит вітаміну В₆ виявлявся у 29,6% хворих з первинним інсультом, у 51,2% пацієнтів з наявністю в анамнезі ТІА та у 62,5% хворих з повторним інсультом. Серед хворих з повторним інсультом дефіцит вітаміну В₂ реєструвався у 70,8% випадків, тоді як серед хворих з первинним інсультом або серед хворих з ТІА в анамнезі — у 38,6 та 34,1%, відповідно.

Ми зробили спробу пов'язати зміни в вмісті вітамінів В₁₂, В₆ та В₂ з метаболічними факторами судинних уражень у здорових осіб та пацієнтів з ЦВП і в першу чергу з рівнем ГЦ. Отримано чіткі докази того, що рівень ГЦ тісно пов'язаний з рівнем досліджених нами вітамінів. Так, якщо серед здорових осіб з оптимальною забезпеченістю вітамінами В₁₂, В₆ та В₂ ГЦ зустрічалась лише у 5%, то серед хворих з недостатністю по одному з цих вітамінів — вже в 30% випадків, а у осіб з полівітамінною недостатністю — в 36% випадків. Серед хворих з ЦВП з оптимальним вітамінним рівнем ГЦ реєструвалась у 30%, у осіб з недостатністю по одному з вітамінів — вже в 53% випадків, а у осіб з полівітамінною недостатністю — в 86% випадків.

Зрозуміло, що рівні ліпідів в меншій мірі реагують на недостатність вітамінів, ніж вміст ГЦ, хоча і в цьому випадку простежується деяка залежність від вмісту вітамінів. Порівняно з хворими з оптимальним вітамінним рівнем середні рівні ЗХ, холестерину в ЛПНЩ та ТГ у осіб з недостатністю одного з вітамінів виявляли тенденцію до зростання, а рівні холестерину в ЛПВЩ — до зменшення. Однак, на рівні вірогідних змін зазначені порушення ліпідного обміну реєструвались переважно у осіб з полівітамінною недостатністю. Саме в цій групі відмічалось достовірне зростання частки осіб з гіперхолестеринемією, гіпертригліцеридемією та низьким рівнем холестерину в ЛПВЩ.

Кореляційний аналіз підтвердив висновок, що найбільш тісно вміст вітамінів В₁₂, В₆ та В₂ асоціюється з рівнем ГЦ, причому у хворих з ЦВП цей зв'язок є більш тісним, ніж у здорових осіб. Рівень ліпідів виявився не так тісно асоційованим з рівнем цих вітамінів, як вміст ГЦ, однак і в цьому випадку кореляційний зв'язок рівнів ліпідів з вітамінами, за виключенням холестерину в ЛПВЩ, виявився достовірним.

Результати досліджень показали, що у пацієнтів з швидко прогресуючим перебігом ЦВП (тобто у хворих з інсультом, які вже мали в анамнезі ТІА) достовірно частіше виявлялись особи, у яких мало місце поєднання 4 та більше метаболічних факторів ризику, ніж у пацієнтів з первинним інсультом. Серед хворих з повторним інсультом особи з одночасним поєднанням кількох факторів ризику зустрічались ще частіше.

Комбінування факторів ризику погіршує перебіг ЦВП. Зокрема, у хворих з поєднанням двох та більше метаболічних факторів ризику, реєструвались більш тяжкі наслідки інсульту, ніж у пацієнтів, у яких не було виявлено жодного з 5-ти оцінюваних нами факторів ризику, чи у пацієнтів у яких виявлявся лише один фактор ризику. Особливо тяжким станом вирізнялись пацієнти, у яких одночасно зустрічались 4 та 5 факторів ризику.

Ми проаналізували найбільш типові поєднання метаболічних факторів ризику у пацієнтів з інсультами. Виявилось, що поєднання лише ліпідних факторів ризику (гіперхолестеринемії, гіпертригліцеридемії, низького рівня холестерину в ЛПВЩ) відрізняється більш сприятливим перебігом ЦВП, ніж ті комбінації факторів, які включають ГГЦ. Тобто наявність високого рівня ГЦ робить перебіг ЦВП більш агресивним.

Зокрема, середній вік пацієнтів з поєднанням ГГЦ та ліпідних факторів ризику виявився вірогідно нижчим, ніж у хворих з поєднанням лише ліпідних факторів. В цій групі пацієнтів реєструвались більш масштабні порушення життєвих функцій за шкалою Ренкіна, більша втрата когнітивних функцій за шкалою Міні-Ментал та ступеню парезу м'язів і більш виражені спастичні явища. Ще більш несприятливий перебіг реєструвався у пацієнтів з поєднанням ГГЦ та субклінічного запального процесу, однак найбільш несприятливим він був у хворих з поєднанням ГГЦ та антитіл до бета-2-глікопротеїну 1. В цій групі пацієнтів був найменший середній вік, вірогідно частіше зустрічались хворі з повторними інсультами, у більшого їх числа реєструвались тяжкі наслідки інсульту та більш значні порушення життєвих функцій. Тобто поєднання ГГЦ з запальним синдромом, а особливо з АФС, є найбільш небезпечними комбінаціями метаболічних факторів ризику, порівняно з іншими асоціаціями.

Ми вважаємо, що суттєве посилення несприятливого впливу метаболічних факторів ризику при їх комбінуванні з ГГЦ пояснюється потужною та багатовекторною несприятливою дією, яку спричиняє надлишок ГЦ на судинну систему. Зауважимо, що в спектрі судинних ефектів ГГЦ є пригнічення проліферації та стимулювання апоптичної загибелі ендотеліальних клітин, зниження продукції ендотелієм оксиду азоту, ініціювання запальної реакції в судинах та їх констрикторне ремоделювання, посилення тромбоутворення, через стимулювання агрегації тромбоцитів, гальмування активації протеїну С і ослаблення тромборезистентності ендотелію. Дисліпідемії також супроводжуються патологічними змінами в судинах — виникненням атеросклеротичних бляшок, розвитком ендотеліальної дисфункції, тромбоутворенням тощо. Головною мішенню для аФЛ також є компоненти ендотелію (в тому числі ендотеліальний білок бета-2-глікопротеїн 1 та головний антикоагулянт — протеїн С), тому АФС веде до розвитку ендотеліальної дисфункції та тромбоутворення. Таким чином, в дії вищезазначених факторів ризику присутній один спільний момент — несприятливий вплив на ендотелій судин.

Таким чином, проведені нами дослідження продемонстрували не лише високу поширеність ГГЦ та інших метаболічних факторів ризику серед пацієнтів з ЦВП, але й дали змогу виявити найбільш небезпечні в прогностичному плані поєднання цих факторів. Важливою причиною підвищеного рівня ГЦ є дефіцит вітамінів В₁₂, В₆ та В₂, тому існують перспективи корекції цього фактору ризику препаратами вітамінів. ГГЦ, дисліпідемії, запальний та АФС можуть слугувати предикторами розвитку і прогресування ЦВП.

ВИСНОВКИ

1. У дисертації наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення наукової задачі, що полягає у встановленні закономірностей змін рівня гомоцистеїну у хворих з ЦВП в залежності від тяжкості перебігу та локалізації інсульту, з'ясуванні взаємодії гіпергомоцистеїнемії з іншими факторами ризику та оцінці вкладу недостатності вітамінів В₁₂, В₆, і В₂ у формування цих факторів.
2. Виявлено високу поширеність метаболічних факторів ризику як серед практично здорових осіб, так і серед пацієнтів з ЦВП. У порівнянні з здоровими особами у них значно частіше (від 3 до 7 разів) реєструвались підвищені рівні гомоцистеїну, загального холестерину та тригліцеридів, низький рівень холестерину в ліпопротеїнах високої щільності, високі значення маркерів запалення (С-реактивного білку та інтерлейкіну-6) та антитіл до кардіоліпіну і бета-2-глікопротеїну 1. Більш масштабні зміни зазначених маркерів виявлялись у пацієнтів з інсультами, ніж у хворих з транзиторними ішемічними атаками.
3. В гострому періоді інсульту реєструвались мінімальні рівні ліпідів та гомоцистеїну, які поступово зростали, перевищуючи в періоді віддалених наслідків вихідні значення на 10–30%. Запальна реакція, навпаки, найбільше маніфестувала в гострому періоді, хоча вона і не зникла в подальшому (рівень С-реактивного білку та інтерлейкіну-6 в гострому періоді перевищував такий у періоді віддалених наслідків на 45 та 28%, відповідно). Частка осіб з дисліпідеміями, гіпергомоцистеїнемією, маркерами запалення та антифосфоліпідними антитілами серед пацієнтів з інсультом в каротидному басейні в 2–3 рази перевищувала таку серед хворих з вертебро-базиллярною його локалізацією.
4. Важкий перебіг ЦВП доволі тісно поєднувався з метаболічними порушеннями, а особливо з гіпергомоцистеїнемією. Серед пацієнтів з повторним інсультом, порівняно з первинним, зростала частка осіб з високими рівнями гомоцистеїну (100 і 42%, відповідно), антифосфоліпідних антитіл (66,6 і 23,8%, відповідно), інтерлейкіну-6 (62,5 і 32,9%, відповідно), загального холестерину (75 і 39,8%, відповідно) та тригліцеридів (37,6 і 17%, відповідно).
5. Тяжкий стан хворих в гострому періоді інсульту асоціювався з високими рівнями С-реактивного білку та інтерлейкіну-6 (сила впливу 25,4±3,07 та 28,1±3,06%, відповідно). В подальшому більш глибокий неврологічний

дефіцит, порушення когнітивних функцій і зниження м'язової сили в паретичних кінцівках реєструвались у хворих з гіпергомоцистеїнемією, дисліпідеміями, наявністю маркерів запалення. Порушення пізнавальної діяльності більшою мірою визначались високим рівнем гомоцистеїну (сила впливу $31,1 \pm 1,77\%$), а зниження м'язової сили — рівнем інтерлейкіну-6 (сила впливу $23,2 \pm 1,35\%$).

6. Комбінування гіпергомоцистеїнемії з підвищеним вмістом С-реактивного білку та інтерлейкіну-6, а особливо з антифосфоліпідними антитілами, є предиктором підвищеного ризику виникнення повторних інсультів. Якщо, у пацієнтів з асоціацією ліпідних факторів ризику повторні інсульти зустрічались лише у 12,5% осіб, то при комбінуванні гіпергомоцистеїнемії з маркерами запалення, чи з антифосфоліпідними антитілами їх було 27,3 та 45,8%, відповідно.
7. Наявність у хворих з ЦВП артеріальної гіпертензії, ожиріння і паління тютюну збільшувала частоту метаболічних факторів ризику, однак лише поєднання ЦВП з ішемічною хворобою серця підвищувало її в 2–4 рази. Серед осіб з гіпергомоцистеїнемією, дисліпідеміями та антифосфоліпідними антитілами переважають особи чоловічої статі віком 50–59 років.
8. У хворих з транзиторними ішемічними атаками, а особливо з інсультами, в 2–3,5 рази частіше реєструвався дефіцит вітамінів В₁₂, В₆, В₂, ніж серед осіб контрольної групи, причому у 50% пацієнтів з інсультами мала місце полівітамінна недостатність. Найбільш тісно вміст вітамінів В₁₂, В₆ та В₂ корелює ($r = 0,55, 0,63$ та $0,55$, відповідно) з рівнем гомоцистеїну і меншою мірою з вмістом ліпідів. Максимальні зміни рівня гомоцистеїну та ліпідів виникали у осіб з комбінованим дефіцитом двох чи трьох вітамінів.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою раннього виявлення пацієнтів з високим ризиком прогресування ЦВП до лабораторно-діагностичного комплексу обстеження хворих доцільно включити визначення рівня ГЦ, маркерів запалення та аФЛ.
2. В клінічній практиці слід враховувати, що прогностично найбільш несприятливим є комбінування метаболічних факторів ризику, а серед них поєднання ГГЦ з запальним та особливо з АФС.
3. Всім хворим, у яких діагностовано підвищений рівень ГЦ, доцільно визначати вміст вітамінів В₁₂, В₆ та В₂, що безпосередньо причетні до його обміну, а у випадку виявлення їх недостатності призначати пацієнтам відповідні вітамінні препарати.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Безсмертна Г.В. Гулевата Л.Т. Комплексна реабілітація інвалідів з цереб्रो-васкулярною патологією.: Методичні рекомендації. – Вінниця, 2004. – 48с. (внесок дисертанта є основним і полягає в розробці, впровадженні та оформленні методичних рекомендацій).
2. Безсмертна Г.В. Метаболічні фактори ризику судинних захворювань у хворих з різними типами ішемічного інсульту // Лікарська справа. – 2005. – № 7. – С.12–17.
3. Безсмертна Г.В. Метаболічні фактори ризику у хворих з транзиторними ішемічними атаками та в різні періоди ішемічного інсульту // Клінічна та експериментальна патологія. – 2005. – Т.4. – № 3. – С.6–12.
4. Безсмертна Г.В. Метаболічні фактори ризику у хворих з ішемічним інсультом // Український медичний часопис. – 2005. – № 4(48). – С.79–82.
5. Безсмертна Г.В. Роль вікових і статевих чинників у поширеності та вираженості метаболічних факторів ризику розвитку судинних захворювань головного мозку // Ліки України. – 2005. – № 9. – С.113–116.
6. Безсмертна Г.В. Зв'язок рівнів гомоцистеїну, ліпідів і маркерів запалення зі ступенем важкості перебігу ішемічного інсульту // Ліки України. – 2005. – № 10(99). – С.125–128.
7. Пентюк О.О., Луцюк М.Б., Андрушко І.І., Шевчук С.В., Безсмертна Г.В., Оболенська М.Ю. Гіпергомоцистеїнемія, поширеність серед здорових та хворих на судинні ураження, зв'язок зі станом вітамінів В2, В6 та В12 та поліморфізмом за геном метилентетрагідрофолатредуктази // Буковинський медичний вісник. – 2005. – Т. 9. – № 2. – С.189–192. (приймала безпосередню участь в обстеженні хворих та підготовці матеріалів до друку).
8. Вернигородська М.В., Безсмертна Г.В. Дуплексне сканування судин мозку у хворих на ішемічний інсульт // Актуальні питання ангіологічних доплерографічних досліджень: Матер. наук.-практ. конференції. – Київ, 2005. – С.16–17. (особисто приймала участь в обстеженні хворих, проведенні аналізу даних та формулюванні висновків).
9. Безсмертна Г.В. Роль клінічних факторів ризику і причин розвитку ішемічного інсульту в медичній реабілітації хворих на цереб्रो-васкулярну патологію // Інноваційні діагностичні технології в медико-соціальній експертизі та реабілітації інвалідів: Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції. – Дніпропетровськ, 2005. – С.181-183.
10. Безсмертна Г.В. Зміни обміну гомоцистеїну як фактор ризику ішемічного інсульту // Сучасні аспекти медицини невідкладних станів: Матеріали симпозіуму (IV школа–семінар) для лікарів швидкої та невідкладної медичної допомоги, медицини катастроф і лікарів неврологів. – Київ, 2006. – С. 7–8.
11. Деклараційний пат. 2003031896 України, UA 7 A61N1/10. Спосіб діагностики ризику розвитку атеросклерозу. Пат. 2003031896 України, UA 7

A61N1/10 / Шевчук С.В., Безсмертна Г.В. (Україна). - № 64172 А; Заявл. 03.03.2003; Опубл. 16.02.2004; Бюл. № 2. – (особисто приймала участь в обстеженні хворих, проведенні аналізу отриманих результатів, оформленні заявки).

12. Деклараційний пат. 20040705413 України, UA 7 A61B17/00. Спосіб діагностики ризику виникнення ішемічного інсульту. Пат. 20040705413 України, UA 7 A61B17/00 / Безсмертна Г.В. (Україна). - № 5110; Заявл. 06.07.2004; Опубл. 15.02.2005; Бюл. № 2.
13. Деклараційний пат. 20040705400 України, UA 7 A61N1/10. Спосіб прогнозування перебігу ішемічного інсульту. Пат. 20040705400 України, UA 7 A61N1/10 / Безсмертна Г.В. (Україна). - № 5108; Заявл. 06.07.2004; Опубл. 15.02.2005; Бюл. № 2.

АНОТАЦІЯ

Безсмертна Г. В. Гіпергомоцистеїнемія та інші метаболічні предиктори розвитку і перебігу ішемічного інсульту. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.15 – нервові хвороби. Київська медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика МОЗ України, Київ, 2006.

Робота присвячена вивченню ролі гіпергомоцистеїнемії та інших метаболічних предикторів (дисліпідемія, запальний та антифосфоліпідний синдроми) в розвитку і перебігу ішемічного інсульту. На підставі узагальнення результатів комплексного обстеження 183 хворих з ЦВП (153 чоловіки з ішемічним інсультом і 30 – з ТІА) та 167 практично здорових осіб, серед хворих встановлено більш високу частоту (від 3 до 7 разів) підвищених рівнів гомоцистеїну, загального холестерину та тригліцеридів, високі значення маркерів запалення та антитіл до кардіоліпіну і бета-2 глікопротеїну 1.

В гострому періоді інсульту тяжкий стан хворих асоціювався з високими рівнями С-реактивного білку та інтерлейкіну-6. Більш глибокий неврологічний дефіцит, порушення когнітивних функцій і зниження м'язової сили реєструвались у хворих з гіпергомоцистеїнемією, дисліпідеміями, наявністю маркерів запалення.

Поєднання гіпергомоцистеїнемії з підвищеним вмістом С-реактивного білку та інтерлейкіну-6, а особливо з антифосфоліпідними антитілами є предиктором підвищеного ризику виникнення повторних інсультів.

Ключові слова: ішемічний інсульт, гомоцистеїн, дисліпідемія, запальний та антифосфоліпідний синдром, тяжкість перебігу.

АННОТАЦІЯ

Бессмертная Г. В. Гипергомоцистеинемия и другие метаболические предикторы развития и течения ишемического инсульта. – Рукопись.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.15 – нервные болезни. Киевская медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика МОЗ Украины, Киев, 2006.

Работа посвящена изучению роли гипергомоцистеинемии и других метаболических предикторов (дислипидемия, воспалительный и антифосфолипидный синдромы) в развитии и течении ишемического инсульта.

На основании обобщения результатов комплексного обследования 183 больных с ЦВЗ (153 человек с ишемическим инсультом, а 30- с ТИА) и 167 практически здоровых людей впервые в Украине изучены распространенность метаболических факторов риска сосудистых поражений у практически здоровых и больных ЦВЗ, их возрастные и половые различия, взаимосвязь с традиционными факторами риска, степень нарушений у больных с ТИА и в разные периоды после сосудистой катастрофы. Выявлена значительная распространенность этих факторов как среди практически здоровых так и среди больных ЦВЗ. По сравнению со здоровыми у больных ЦВЗ значительно чаще регистрировалась повышенные уровни гомоцистеина, общего холестерина и триглицеридов, низкие уровни холестерина в липопротеинах высокой плотности, высокие значения маркеров воспаления (С-реактивного протеина и интерлейкина-6), антител к бета-2 гликопротеину 1 и антикардиолипидных антител. У больных инсультами эти изменения были более выражены чем у пациентов с ТИА.

В остром периоде инсульта регистрировались минимальные уровни липидов и гомоцистеина, однако отмечалось их постепенное увеличение и в периоде отдаленных последствий оно превосходило исходные значения на 10-30%. Воспалительная реакция была более выраженной в остром периоде.

Тяжесть течения ЦВЗ довольно плотно коррелировала со степенью метаболических нарушений, особенно с гипергомоцистеинемией. Среди больных с повторными инсультами по сравнению с первичными увеличивались уровни гомоцистеина (100 против 42%), антифосфолипидных антител (66,6 против 23,8%), интерлейкина-6 (62,5 против 32,9), общего холестерина (75 против 39,8) и триглицеридов (37,6 против 17%).

Установлено что тяжесть состояния больных в остром периоде инсульта ассоциировалась с высокими уровнями С-реактивного протеина и интерлейкина-6. Более глубокий неврологический дефицит, нарушения когнитивных функций и снижение мышечной силы в парализованных конечностях наблюдались у больных с гипергомоцистеинемией, дислипидемиями, наличием маркеров воспаления.

Наиболее неблагоприятными комбинациями являлись наличие гипергомоцистеинемии с повышенным уровнем С-реактивного протеина и интерлейкина-6, и особенно с антифосфолипидными антителами. У больных с ТИА и инсультом по сравнению со здоровыми в 2-3,5 раза чаще регистрировался дефицит витаминов В₁₂, В₆, В₂, который тесно коррелировал с уровнем гомоцистеина.

Ключевые слова: ишемический инсульт, гомоцистеин, дислипидемия, воспалительный и антифосфолипидный синдромы, тяжесть течения.

SUMMARY

Bessmertna G. V. Hyperhomocysteinemia and other metabolic predictors of development and course of ischemic insult. – Manuscript.

The dissertation for degree of medical science candidate, speciality 14.01.15 – nervous diseases. Kyiv Medical Academy of postgraduate education named after P.L. Shupik, Kyiv, 2006.

The prevalence of metabolic risk factors in healthy subjects and patients with cerebrovascular disorders is shown.

Lipid levels and those of homocystein, C-reactive protein, interleukin-6, antiphospholipid antibodies in different periods of ischemic insult course are identified. The most prognostically unfavourable metabolic risk factor combinations such as hyperhomocysteinemia with the inflammatory marker elevation and hyperhomocysteinemia with antiphospholipid syndrome and found. Patients with homocysteinemia demonstrate vitamin B₁₂, B₆, B₂ deficiency.

Key words: ischemic insult, homocystein, dislipidemia, inflammatory and antiphospholipid syndrome, severity of disease course.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АсАТ	- аспартатамінотрансфераза
аФЛ	- антифосфоліпідні антитіла
АФС	- антифосфоліпідний синдром
ГЦ	- гомоцистеїн
ГГЦ	- гіпергомоцистеїнемія
ГХ	- гіпертонічна хвороба
ЗХ	- загальний холестерин
ІЛ-6	- інтерлейкін-6
КТ	- комп'ютерна томографія
ЛПВЩ	- ліпопротеїни високої щільності
ЛПНЩ	- ліпопротеїни низької щільності
МТГФР	- метилентетрагідрофолатредуктаза
ПАЛФ-ефект	- пірідоксальзалежний ефект
СРБ	- С-реактивний білок
ТГ	- тригліцериди
ТІА	- транзиторна ішемічна атака
ТКУЗДГ	- транскраніальна ультразвукова доплерографія
ФАД-ефект	- флавінаденіндинуклеотидний ефект
ЦВП	- цереброваскулярна патологія
ЯМРТ	- ядерно-магнітна резонансна томографія
НІН	- National Institutes of Health Stroke Scale