

РОЛЬ ВІКОВИХ І СТАТЕВИХ ЧИННИКІВ У ПОШИРЕНOSTІ ТА ВИРАЖЕНОСТІ МЕТАБОЛІЧНИХ ФАКТОРІВ РИЗИКУ РОЗВИТКУ СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

Г. Безсмертна

Київська медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шутика,
Український державний НДІ реабілітації інвалідів, Вінниця

Ключові слова: судинні захворювання головного мозку, гомоцистеїн, ліпіди, вітаміни

Цереброваскулярна патологія (ЦВП) є однією з актуальних проблем сучасної клінічної медицини та перебуває в центрі уваги неврологів і фахівців суміжних спеціальностей. Це зумовлено як складністю медичного аспекту проблеми, так і низкою соціальних чинників: значною поширеністю, високим відсотком інвалідності та смертності [1–3].

Вважають [4, 5], що відомі на сьогодні чинники ризику розвитку судинних захворювань можна розподілити на три категорії. Перша група чинників ризику – етіологічні, що створюють умови для виникнення захворювань, перебіг яких супроводжується розвитком ЦВП. Друга група – це патогенетичні чинники ризику розвитку судинних захворювань мозку. Третя група – симптоматичні ознаки цереброваскулярних захворювань.

Серед клінічних чинників ризику розвитку та причин інсульту основними є атеросклероз, захворювання судин, фібром'язова дисплазія, ліпогіаліноз дрібних судин, мігрень, тромбози вен і синусів головного мозку.

Важливу роль у виникненні ішемічних інсультів відіграють молекулярно-генетичні та метаболічні чинники ризику [6]. Серед останніх виділяють надмірну масу тіла, метаболічний синдром, цукровий діабет, порушення ліпідного обміну, тромбофілічний синдром унаслідок генетичних дефектів факторів згортання крові [7–9].

Мета дослідження – визначення ролі вікових і статевих чинників у поширеності та вираженості метаболічних факторів ризику розвитку судинних захворювань.

Матеріали та методи дослідження

Під спостереженням перебували 183 хворих із ЦВП, серед них були 85 (46%) чоловіків і 98 (54%) жінок. Вік пацієнтів у середньому становив $48,6 \pm 0,33$ року. Ішемічний інсульт діагностовано в 153 осіб, транзиторні ішемічні атаки – у 30. Розподіл хворих за статтю не виявив достовірних розбіжностей у цих групах, а середній вік хворих із транзиторними ішемічними атаками був дещо меншим (на 6,7%), ніж у пацієнтів із інсультами. До контрольної групи увійшли 167 практично здорових осіб, репрезентативних за віком і статтю. Усім хворим із ЦВП проведено всебічне загальносоматичне, неврологічне, клініко-інструментальне, офтальмологічне та лабораторне обстеження (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, коагулограма, вміст сечовини та креатиніну в крові, гематокрит, електроліти сироватки крові, цукор крові, ліпідний спектр крові, гомоцистеїн (ГЦ), С-реактивний протеїн).

Для визначення ступеня важкості ішемічного інсульту застосовували стандартизовані шкали. У гострому періоді – шкалу NIH (National Institutes of Health Stroke Scale) [10], яка давала змогу визначити ступінь важкості розладів свідомості та неврологічного дефіциту на момент госпіталізації хворого та в динаміці. У ранньому відновному, пізньому відновному та резидуальному періодах використовували шкалу Ренкіна [10].

Когнітивні функції оцінювали за допомогою Mini-Mental тесту [10]. М'язову силу визначали за шестибальною шкалою оцінки м'язової сили [10]. Ступінь спастичності оцінювали за модифікованою шестибальною шкалою спастичності Ашфорта [10].

Вміст загального холестерину (ЗХ), холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) і тригліцеридів (ТГ) у сироватці крові визначали за допомогою уніфікованих методів [11].

Вміст ГЦ визначали методом високоефективної рідинної хроматографії на апараті "Hewlett Packard" (США) після відновлення дисульфідів ГЦ трибутилфосфіном і подальшою їх дериватизацією з парахлормеркурибензоатом [12].

Насиченість організму пацієнта вітаміном В₂ (рибофлавіном) визначали за активністю глутатіонредуктази еритроцитів і приростом його активності під час додавання коферменту ФАД, тобто ФАД-ефектом [13, 14].

Насиченість організму пацієнта вітаміном В₆ (піридоксином) визначали за активністю аспартатамінотрансферази (АсАТ) еритроцитів (піридоксинзалежний фермент) і приростом його активності під час додавання піридоксальфосфату, тобто ПАЛФ-ефектом [13, 14].

Насиченість організму пацієнта вітаміном В₁₂ оцінювали за рівнем екскреції метилмалонової кислоти, яку визначали в сечі шляхом діазотування з паранітроаніліном [15]. Вміст С-реактивного білка та інтерлейкіну-6 у крові визначали імуноферментним методом із використанням стандартних наборів "Diagnostic Automation Inc." (США) і "Diacclone" (Франція).

Для візуалізації уражень судин використали КТ, МРТ, ТК УЗДГ. Статистичний аналіз отриманих даних проводили за допомогою стандартних методів варіаційного аналізу із застосуванням пакета прикладних програм Statistica 6.0 for Windows 98. Для оцінки міжгрупової різниці застосовували параметричний t-критерій Стьюдента, під час визначення зв'язків між показниками – кореляційний аналіз за Пірсоном і ранговий – за Спірманом, при порівнянні частоти змін – критерій Фішера [16].

Результати дослідження та їх обговорення

Як свідчать дані, наведені в табл. 1, найважчі прояви ішемічного інсульту реєстрували в пацієнтів віком понад 51 рік. Так, ступінь важкості порушень вітальних функцій за шкалою Ренкіна в цієї категорії хворих був достовірно більшим (на 65,6%), а м'язова сила – достовірно меншою (на 54,4%), ніж в осіб до 40 років. Меншою мірою, хоча й достовірно, залежно від віку змінювався ступінь важкості когнітивних порушень. За шкалою Mini-Mental важкість таких порушень була на 9,4% більшою у хворих віком понад 50 років, ніж у пацієнтів до 40 років. Істотніше, ніж інші показники, з віком була пов'язана вираженість спастичності. Зокрема, в осіб від 41 до 50 років цей показник був майже в 4 рази вищим, ніж у хворих до 40 років, а в пацієнтів віком понад 50 років – навіть у 6 разів. У групі хворих віком 41–50 років ми не виявили достовірних відмінностей від пацієнтів до 40 років щодо інших показників, які відображають ступінь важкості ішемічного інсульту, хоча вітальні та когнітивні функції, а також м'язова сила у них погіршувалися більше.

Серед обраних нами показників, які відображають ступінь важкості ішемічного інсульту, достовірні статеві відмінності зареєстровані щодо порушень вітальних функцій за шкалою Ренкіна, вираженість яких у чоловіків була на 23% більшою порівняно з жінками.

Ми провели порівняльний аналіз показників ліпідного спектра крові у практично здорових осіб і пацієнтів із ЦВП залежно від віку. Виявилось, що у здорових осіб із віком достовірно пов'язані рівні ЗХ та ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЦ) ($r=0,37$ і $0,36$ відповідно), і в пацієнтів, старших 50 років, вони перевищували такі в осіб віком 30–40 років на 10,1 та 17,8% відповідно.

У хворих із ЦВП вікові відмінності щодо показників ліпідного спектра крові були істотнішими. Зокрема, рівні ЗХ та ЛПНЦ у пацієнтів до 40 років були достовірно нижчими на 10,7 та 18,9% відповідно, ніж в осіб 40–50 років, і на 20,9 та 33,5% відповідно, ніж у хворих після 50 років. Виявлено достовірний прямий кореляційний зв'язок помірної сили цих показників із віком пацієнтів із ЦВП ($r=0,37$; $0,36$). Рівень ТГ у хворих із ЦВП також прямо корелював із віком ($r=0,3$) і в осіб після 50 років був достовірно вищим на 32,8%, ніж у хворих до 40 років.

У хворих із ЦВП після 40 років спостерігали стійку тенденцію до зниження ЛПВЩ, яка набувала достовірності після 50 років, – середній вміст ЛПВЩ у цій групі був на 24,5% нижчим, ніж у групі 30–40 років. Вміст ЛПВЩ слабо обернено корелював із віком хворих із ЦВП ($r=-0,28$).

Аналіз вмісту ГЦ та статусу вітамінів, які беруть участь у його обміні, у здорових осіб та хворих із ЦВП різного віку представлено в табл. 2.

Виявилось, що в здорових осіб після 50 років спостерігається тенденція до підвищення вмісту ГЦ та погіршується забезпеченість вітамінами B_{12} та B_6 . Зокрема, в осіб, старших 50 років, зростає рівень ГЦ (на 11,8%), підвищувалась екскреція метилмалонової кислоти (на 7,1%), зменшувалась активність АсАТ (на 7,6%) і збільшувався ПАЛФ-ефект (на 12,4%) порівняно з групою 30–40 років. Виявлено слабку кореляційну залежність між віком і вмістом ГЦ ($r=0,25$), рівнем екскреції метилмалонової кислоти ($r=0,22$) і ПАЛФ-ефектом ($r=0,21$). Ми не знайшли достовірних відмінностей між рівнем ГЦ та забезпеченістю вітамінами B_{12} і B_6 у здорових осіб у вікових групах 30–40 та 40–50 років. Зауважимо, що насиченість організму здорових осіб вітаміном B_2 із віком практично не змінювалася.

У хворих із ЦВП реєстрували стійку тенденцію до зростання рівня ГЦ із віком, і в пацієнтів, старших 50 років, цей показник був достовірно вищим (на 32%), ніж в осіб до 40 років. У хворих із ЦВП зростала сила кореляційного зв'язку між вмістом ГЦ і віком ($r=0,41$). Виявилось, що у пацієнтів із ЦВП забезпеченість вітамінами (особливо вітаміном B_{12}) із віком погіршувалася значно більше та раніше, ніж у здорових осіб. Зокрема, екскреція метилмалонової кислоти у хворих із ЦВП віком 40–50 років зростала на 13,6% (тенденція), а в осіб після 50 років – на 19,6% ($p<0,05$). У пацієнтів із ЦВП істотно посилювалася кореляційна залежність між віком та екскрецією метилмалонової кислоти ($r=0,41$). У хворих із ЦВП після 50 років суттєво погіршувалася забезпеченість вітамінами B_6 та B_2 , про що свідчить зростання ПАЛФ- і ФАД-ефектів у цій групі на 13,5 та 21,5% відповідно порівняно з пацієнтами віком 30–40 років. Крім того, у хворих із ЦВП ПАЛФ- і ФАД-ефекти достовірно корелювали з віком (пряма залежність, $r=0,31$ та $0,29$ відповідно).

Таким чином, несприятливі вікові зміни щодо рівня ГЦ і вітамінного статусу у хворих із ЦВП виникають значно раніше і є вираженішими, ніж у здорових осіб. Найістотніші метаболічні порушення мають місце у пацієнтів після 50 років. Із вітамінів, які беруть участь в обміні ГЦ, у хворих із ЦВП насамперед страждає забезпеченість вітаміном B_{12} , тоді як насиченість організму вітамінами B_6 і B_2 погіршується пізніше. Зауважимо, що у здорових осіб, на відміну від хворих із ЦВП, статус рибофлавіну з віком практично не змінюється.

Таблиця 1

Основні показники ступеня важкості стану пацієнтів різного віку та статі

Показник	Вікові групи			Стать	
	30–40 років	41–50 років	51 рік і більше	чоловіча	жіноча
Кількість спостережень	n=9	n=105	n=69	n=85	n=98
Ступінь важкості порушень вітальних функцій за шкалою Ренкіна	1,57±0,37	2,38±0,12	2,6±0,16*	2,72±0,16	2,21±0,12*
Ступінь важкості когнітивних порушень, бали	24,4±0,9	23±0,25	22,3±0,3*	22,5±0,29	23,4±0,26
М'язова сила, бали	3,83±0,4	3,05±0,15	2,48±0,18*	2,62±0,19	3,02±0,14
Вираженість ознак спастичності, бали	0,33±0,33	1,28±0,19*	1,95±0,22*	1,75±0,22	1,35±0,17

* – вірогідні відмінності щодо групи пацієнтів віком 30–40 років, а також між чоловіками та жінками.

Рівень гомоцистеїну та статус вітамінів В₁₂, В₆ і В₂
у практично здорових осіб і пацієнтів із цереброваскулярною патологією різного віку

Показник	Вікові групи			Кореляція з віком
	30–40 років	41–50 років	51 рік і більше	
<i>Група здорових осіб (n=167)</i>				
Кількість спостережень	n=73	n=52	n=42	
Гомоцистеїн, мкмоль/л	9,66±0,31	10,3±0,42	10,8±0,56	0,25*
р		0,5	0,1	
Метилмалонова кислота, мг/г креатиніну	18,1±0,42	18,4±0,6	19,4±0,62	0,22*
р		0,5	0,1	
Аспаратамінотрансфераза, мкмоль/год/мл еритроцитів	26,6±0,35	25,1±0,37	24,7±0,27	–
р		0,5	0,05	
ПАЛФ-ефект, %	63,7±1,19	66,9±1,46	71,6±1,62	0,21*
р		0,2	0,02	
Глутатіонредуктаза, нмоль/год/мл еритроцитів	95,4±1,09	92,8±1,5	92,1±1,81	–
р		0,2	0,2	
ФАД-ефект, %	14,5±0,32	15,4±0,44	15,5±0,58	0,19
р		0,2	0,2	
<i>Хворі з цереброваскулярною патологією (n=183)</i>				
Кількість спостережень	n=9	n=105	n=69	
Гомоцистеїн, мкмоль/л	13,4±1,11	15,2±0,4	17,7±0,65	0,41*
р		0,2	0,002	
Метилмалонова кислота, мг/г креатиніну	19,8±1,47	22,5±0,41	23,7±0,61	0,4*
р		0,1	0,02	
Аспаратамінотрансфераза, мкмоль/год/мл еритроцитів	21,4±0,61	20,9±0,19	20,1±0,24	–
р		0,5	0,1	
ПАЛФ-ефект, %	73,9±3,17	77,9±1,15	83,9±1,6	0,31*
р		0,2	0,02	
Глутатіонредуктаза, нмоль/год/мл еритроцитів	88,3±2,69	83,9±0,92	79,9±0,97	–
р		0,2	0,02	
ФАД-ефект, %	17,2±1,09	19,4±0,44	20,9±0,62	0,29*
р		0,2	0,02	

Примітки. р – вірогідні відмінності щодо групи пацієнтів 30–40 років; * – вірогідні відмінності між відповідними віковими групами здорових осіб і хворих із цереброваскулярною патологією.

Ми не виявили вікових відмінностей щодо вмісту С-реактивного білка та інтерлейкіну-6 у контрольній групі. У хворих із ЦВП спостерігали незначне підвищення вмісту С-реактивного білка та інтерлейкіну-6 у групі пацієнтів після 50 років, однак виявлені відмінності не були вірогідними. Не виявлено також достовірних кореляційних зв'язків між віком і маркерами запалення.

Аналіз показників обміну ліпідів і ГЦ, статусу вітамінів і маркерів запалення у практично здорових осіб і хворих із ЦВП залежно від статі наведено в табл. 3.

Встановлено, що з показників ліпідного обміну у здорових осіб достовірні статеві відмінності виявляли щодо рівня ЗХ (у жінок на 8–10% менше, ніж у чоловіків) і ТГ (у жінок на 18–20% менше, ніж у чоловіків). Вміст ГЦ у жінок контрольної групи був достовірно меншим (на 14,3%), ніж у чоловіків. У здорових осіб не виявлено статевих відмінностей щодо вітамінного статусу та вмісту маркерів запалення (С-реактивного білка та інтерлейкіну-6).

У хворих із ЦВП статеві відмінності були дещо іншими. Зокрема, рівні ЗХ та ЛПНЦ у чоловіків у середньому бу-

ли вищими, ніж у жінок, на 8,9 і 12,2% відповідно. Вміст ЛПВЩ і ТГ у чоловіків і жінок із ЦВП достовірно не відрізнявся. Рівень ГЦ у жінок із ЦВП був меншим (на 14%), ніж у чоловіків. Жінки з ЦВП були краще забезпечені вітаміном В₆, що підтверджується достовірно меншим (на 6–7%) ПАЛФ-ефектом. Щодо інших показників ми не виявили вірогідних відмінностей між жінками та чоловіками з ЦВП.

Висновки

Проведені дослідження дають змогу зробити висновок про роль вікових і статевих чинників у поширеності та вираженості метаболічних факторів ризику розвитку судинних захворювань головного мозку. Встановлено, що з віком значно зростають рівні ЗХ, ЛПНЦ, ТГ, ГЦ, істотно знижуються забезпеченість вітамінами В₁₂, В₆, В₂ і рівень ЛПВЩ. Відповідно збільшувався ступінь важкості порушення вітальних і когнітивних функцій, вираженість ознак спастичності, зменшувалася м'язова сила.

Ми встановили, що у чоловіків ступінь вираженості перерахованих чинників і порушень був значно вищим.

Статеві відмінності показників обміну ліпідів і гомоцистеїну, статусу вітамінів і маркерів запалення у практично здорових осіб і хворих із цереброваскулярною патологією

Показник	Практично здорові особи		Хворі з цереброваскулярною патологією	
	чоловіки (n=78)	жінки (n=89)	чоловіки (n=85)	жінки (n=98)
Загальний холестерин, ммоль/л	5,48±0,11	5,03±0,09*	6,47±0,12	5,94±0,11*
Холестерин ЛПВЩ, ммоль/л	1,38±0,047	1,41±0,042	1,03±0,04	1,1±0,03
Холестерин ЛПНЩ, ммоль/л	3,45±0,1	3,07±0,09	4,57±0,12	4,07±0,1*
Тригліцериди, ммоль/л	1,44±0,08	1,22±0,06*	1,93±0,11	1,69±0,07
Гомоцистеїн, мкмоль/л	10,9±0,38	9,53±0,28*	17,1±0,63	15±0,48*
Метилмалонова кислота, мг/г креатиніну	18,6±0,46	18,4±0,41	24±0,6	21,6±0,46
Аспартатамінотрансфераза, мкмоль/год/мл еритроцитів	25,5±0,28	25,9±0,32	20,4±0,22	20,9±0,2
ПАЛФ-ефект, %	67,4±1,14	65,8±1,21	82,1±1,48	77,4±1,27*
Глутатіонредуктаза, нмоль/год/мл еритроцитів	92,8±1,14	94,6±1,14	81,5±0,89	83,4±1
ФАД-ефект, %	15,3±0,36	14,7±0,33	20,7±0,61	19,2±0,43
С-реактивний білок, мг/л	3,15±0,19	3,14±0,18	4,78±0,24	4,34±0,19
Інтерлейкін-6, нг/л	6,22±0,37	6,1±0,36	9,34±0,4	8,83±0,33

* – вірогідні відмінності між чоловіками та жінками.

Література

1. Волошин П.В., Тайцлин В.И. Лечение сосудистых заболеваний головного и спинного мозга. – К.: Здоров'я, 1991. – 406 с.
2. Зозуля І.С., Поліщук М.Є., Синницький С.І. Подовження і перегини каротид як причина церебральних ішемій // Укр. вісн. психоневрології. – 1996. – Т. 4, № 3. – С. 153–154.
3. Мищенко Т.С. Вторичная профилактика ишемического мозгового инсульта // Укр. мед. часопис. – 2001. – № 5 (25). – С. 9–18.
4. Жулев Н.М., Пустоверов В.Г., Жулев С.Н. Цереброваскулярные заболевания. – М.: BINOM, 2002. – 384 с.
5. Sacco R.L. Risk factors for TIA and TIA as a risk factor for stroke // Neurology. – 2004. – Vol. 62, № 8 (Suppl. 6). – S. 7–11.
6. Flossmann E., Schulz U.G., Rothwell P.M. Systematic review of methods and results of studies of the genetic epidemiology of ischemic stroke // Stroke. – 2004. – Vol. 35, № 1. – P. 212–227.
7. Risk factors for stroke in subjects with normal blood pressure: a prospective cohort study / C. Li, G. Engstrom, B. Hedblad, G. Berglund, L. Janson // Stroke. – 2005. – Vol. 36, № 2. – P. 234–238.
8. Predictors of one-year mortality in diabetic and nondiabetic patients with ischemic stroke / W. Turaj, A. Slowik, J. Strojny, A. Szczudlik // Pol. Merkurusz. Lek. – 2004. – Vol. 16, № 94. – P. 316–319.
9. Prevalence and risk of thrombophilia defects in vascular patients / S. Vign, A. Chitolie, S. Sleight, D. Bevan, J. Dormandy, M.M. Thompson, A. Halliday // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. – 2004. – Vol. 28, № 2. – P. 124–131.
10. Белова А.Н. Шкалы, тесты и опросники в неврологии и нейрохирургии. – М.: Самарский дом печати, 2004. – 434 с.
11. Меньшикова В.В. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник. – М.: Медицина, 1987. – 368 с.
12. Декларацийний патент на винахід. 47645A.7.A61B5/145. Спосіб визначення концентрації тіолів в біологічній рідині / О.В. Ільченко, О.О. Пентюк, В.Л. Розгонюк та ін. (Україна). – 2002.
13. Спиричев В.Б. Методы оценки и контроля витаминной обеспеченности населения / Под ред. В.Б. Спиричева. – М.: Наука, 1984. – 170 с.
14. Booth C.K., Clark T., Fenn A. Folic acid, riboflavin, thiamine, and vitamin B-6 status of a group of first-time blood donors // Am. J. Clin. Nutr. – 1998. – Vol. 68, № 5. – P. 1075–1080.
15. Снегирева Л.В., Арешкина Л.Я. Метод определения метилмалоновой кислоты // Прикл. биохимия и микробиол. – 1972. – Т. 8, № 3. – С. 363–366.
16. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. – Л.: Медицина, 1978. – 296 с.

РОЛЬ ВОЗРАСТНЫХ И ПОЛОВЫХ ФАКТОРОВ В РАСПРОСТРАНЕННОСТИ И ВЫРАЖЕННОСТИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Г. Бессмертная

В статье показано значение возрастных и половых факторов в распространенности и выраженности основных показателей метаболических нарушений (гомоцистеинемии, витаминов группы В и маркеров воспаления) у больных с сосудистыми заболеваниями головного мозга.

THE ROLE OF AGE AND SEX FACTORS IN PREVALENCE AND MANIFESTATION OF METABOLIC RISK FACTORS OF THE DEVELOPMENT FOR VASCULAR DISEASES OF THE BRAIN

G. Bezsmertna

The significance of age and sex factors in prevalence and manifestation of homocysteinemia, B-group vitamins and inflammation markers in patients with vascular diseases of the brain has been shown in this article.