

НЕВРОЛОГІЯ

ОЦІНКА ВАГОМОСТІ ОКРЕМИХ МЕТАБОЛІЧНИХ ФАКТОРІВ РИЗИКУ ТА ЇХ ПОЄДНАНЬ У ФОРМУВАННІ ПЕРЕБІГУ ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ

Безсмертна Г.В., Безсмертний Ю.О.

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

Резюме. Проведена оцінка впливу окремих метаболічних факторів ризику (гіпергомоцистеїнемія, дисліпідемія, маркерів запалення та антифосфоліпідних антитіл) та їх комбінацій на формування несприятливого перебігу цереб्रो-васкулярної патології. Встановлено, що поєднання гіпергомоцистеїнемії з високим рівнем С-реактивного білку і інтерлейкіну-6, а особливо з антифосфоліпідними антитілами, є предиктором підвищеного ризику розвитку повторного інсульту.

Ключові слова: ішемічний інсульт, фактори ризику, метаболічні фактори, оцінка.

ВСТУП

Ішемічний інсульт є надзвичайно важливою медико-соціальною проблемою, що характеризується високою поширеністю, важкою інвалідизацією та значною летальністю [1]. Це пов'язано із впливом на розвиток судинних катастроф великої кількості факторів ризику.

На сьогодні в літературі обговорюється кілька десятків внутрішніх та зовнішніх чинників, які обумовлюють імовірність виникнення судинних захворювань [3, 8]. Так, до ендегенних факторів ризику розвитку інфаркту мозку належить гіпертонічна хвороба, яка збільшує імовірність виникнення інсульту в 6 разів, цукровий діабет, наявність якого підвищує його ризик в 3 рази. До екзогенних факторів ризику відносять паління тютюну, прийом пероральних контрацептивів, зловживання алкоголем [3, 10]. До великої групи факторів ризику належать порушення метаболізму, серед яких найчастіше обговорюються дисліпідемії, гіпергомоцистеїнемія (ГГЦ), запальний та антифосфоліпідний синдроми (АФС), тромбофілії [4, 6].

При цьому лише певну частину випадків ураження судин та серця можна пов'язати з відомими факторами ризику, а в більшості випадків їх причини залишаються невідомими. Не з'ясовано, наскільки вагомими є вклад того чи іншого фактора ризику у формування ураження судин саме у хворих з цереб्रो-васкулярною патологією (ЦВП). Не менш важливим, і ще практично не вивченим є питання, в якій мірі комбінування кількох різних факторів ризику може впливати на розвиток ЦВП. Практично не дослідженим є питання, яким чином у хворих з ЦВП комбінуються між собою метаболічні фактори ризику, які комбінації є найбільш частими і які з них створюють найбільшу загрозу життю хворих.

Тому метою нашої роботи була оцінка вагомості впливу порушень ліпідного обміну, гіпергомоцистеїнемії, маркерів запального процесу та антифосфоліпідних антитіл на формування несприятливого перебігу ЦВП, патогенетичне значення їх поєднань та вклад різних комбінацій на важкість перебігу цереброваскулярної патології.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Під спостереженням знаходилось 153 хворих з ішемічним інсультом: первинним (n=88), повторним (n=24), а також з наявністю в анамнезі ТІА (n=41). Серед обстежених чоловіків було 70 (45,8%), жінок – 83 (54,2%). В групу контролю увійшли 167 практично здорових осіб. Вік осіб обох груп коливався в межах 30 - 58 років. Хворі обстежувались в гострому періоді порушення мозкового кровообігу, ранньому відновному, пізньому відновному та періоді віддалених наслідків. Обстеження пацієнтів проводилось за допомогою загальноклінічних, біохімічних (рівень гомоцистеїну, загального холестерину, холестерину ЛПНЩ, холестерину ЛПВЩ, тригліцеридів (ТГ), С-реактивного білку (СРБ), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), антифосфоліпідні антитіла, а також статистичних методів дослідження.

З метою оцінки важкості неврологічної симптоматики застосовували неврологічні шкали: шкалу ступеня тяжкості інсульту Американського інституту неврологічних розладів NIH-NINDS, шкалу Ренкіна, шкалу оцінки порушень когнітивних розладів Міні-Ментал Тест, шкалу оцінки м'язової сили.

Рівні загального холестерину (ЗХ), холестерину в ЛПВЩ, ЛПНЩ та ТГ в сироватці крові визначали уніфікованими методами [7]. Вміст гомоцистеїну (ГЦ) в плазмі крові досліджували методом вискоєфективної рідинної хроматографії на апараті Hewlett Packard (США) [5]. Вміст ІЛ-6, антикардіоліпінових антитіл ізо типу IgG, антитіл до β 2-глікопротеїну 1 класів IgG, IgA, IgM визначали імуноферментним методом з використанням наборів фірм "Trinity Biotech Captia" (США — Ірландія) та "ORGenTec GmbH" (Німеччина) [2, 9].

Статистичний аналіз матеріалу проводився за допомогою стандартних методів із застосуванням пакету прикладних програм "Excel 7.0" для персонального комп'ютера.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На першому етапі дослідження проведено аналіз показників ліпідного обміну, ГЦ, маркерів запалення та антифосфоліпідних антитіл в залежності від темпів прогресування ураження судин. Результати досліджень показали, що хворі з повторними інсультами суттєво відрізнялись від осіб з первинним інсультом, як за середніми рівнями так і частотою виявлення патологічних значень метаболічних факторів ризику (табл. 1). Зокрема, серед хворих з повторними інсультами частка осіб з гіперхолестеринемією, гіпертригліцеридемією, високим рівнем ХС ЛПНЩ, ГГЦ, високим рівнем маркерів запалення та антифосфоліпідних антитіл була від 1,8 до 2,8 разів вищою ніж в групі з первинним інсультом.

НЕВРОЛОГІЯ

Найбільші відмінності між групами відмічали за рівнем ГЦ в сироватці крові. Так, якщо в групі хворих з первинним інсультом частка осіб з ГЦ дорівнювала 42%, то в групі хворих з інсультами, що мали в анамнезі ТІА вона складала 63%, а в осіб з повторними інсультом виявлялась у 100%. Отримані дані засвідчують наявність тісного зв'язку між темпами прогресування патологічних змін в судинах з досліджуваними метаболічними факторами ризику.

В клінічних умовах найчастіше виникає ситуація, коли у одного і того ж пацієнта поєднується кілька факторів ризику. Тому постає питання, які комбінації факторів ризику є найбільш частими і в якій мірі зростає імовірність розвитку повторних судинних катастроф при одночасному поєднанні різних факторів. Серед досліджуваних факторів ризику ми відібрали лише ті, зв'язок яких з ураженням судинної системи виявився найвищим.

Таблиця 1

Частота та рівні метаболічних факторів ризику у хворих з інсультами з відсутністю чи наявністю в анамнезі транзиторних ішемічних атак та інсультів

Результативна ознака	Контроль-на група, n=167	Хворі з первинним інсультом, n=88	Хворі з інсультом, які мали в анамнезі ТІА, n=41	Хворі з повторним інсультом, n=24
ЗХС, ммоль/л	5,24±0,07	5,93±0,11*	6,61±0,14*	6,99±0,21*
Число осіб з гіперхолестеринемією	20 (12%)	35 (39,8%)	28 (68,3%)	18 (75%)
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,39±0,03	1,10±0,04	0,93±0,04*	0,95±0,04*
Число осіб з гіпоальфа-холестеринемією	9 (5,4%)	32 (36,4%)	17 (41,5%)	11 (45,8%)
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,25±0,04	4,07±0,11*	4,79±0,12*	5,03±0,21*
Число осіб зі збільшенням ХС ЛПНЩ	25 (15%)	37 (42%)	31 (75,6%)*	19 (79,2%)*
ТГ, ммоль/л	1,33±0,05	1,71±0,08*	1,92±0,15*	2,23±0,21*
Число осіб з гіпертригліцеридемією	13 (7,8%)	15 (17%)	9 (22%)	9 (37,5%)
Інтерлейкін-6, нг/л	6,16±0,26	8,44±0,39*	9,04±0,62*	11,0±0,61*
Число осіб з високим рівнем інтерлейкіну-6	12 (8%)	29 (33%)	18 (44%)	15 (63%)
Гомоцистеїн, мкмоль/л	10,2±0,24	14,7±0,51*	16,9±0,75*	21,3±0,86*
Число осіб з ГЦ	19 (11,4%)	37 (42%)	26 (63,4%)	24 (100%)
Антифосфоліпідні антитіла	7 (4,2%)	21 (23,8%)	20 (48,8%)	16 (66,6%)

Примітка: * - позначені вірогідні відмінності щодо контрольної групи.

До цих факторів віднесено гіперхолестеринемію (яку реєстрували при рівнях ЗХС вище 6,3 ммоль/л), збільшення рівнів ХС ЛПНЩ (більше 4,1 ммоль/л), гіпертригліцеридемію (яку реєстрували при рівнях ТГ вище 2,5 ммоль/л), ГГЦ (яку фіксували при рівнях ГЦ вище 15 мкмоль/л), запальний компонент (найкращим маркером виявився рівень ІЛ-6), рівень антитіл проти β 2-глікопротеїну 1 (сильно позитивні результати тесту).

Досліджено, що серед пацієнтів з інсультом, які мали в анамнезі ТІА, вірогідно рідше зустрічались особи, у яких не було виявлено жодного з 5 врахованих нами метаболічних факторів ризику, ніж у пацієнтів з первинним інсультом (табл. 2). Однак серед них достовірно частіше виявлялись особи, у яких мало місце комбінування 4 та більше метаболічних факторів ризику.

Таблиця 2

Частота поєднань метаболічних факторів ризику у пацієнтів з відсутністю та наявністю в анамнезі транзиторних ішемічних атак і інсультів

Групи пацієнтів	Досліджувані фактори ризику та їх поєднання					
	Відсутні	1 фактор	2 фактори	3 фактори	4 та 5 факторів	
1 Хворі з первинним інсультом, n= 88	33 38%	16 18%	17 19%	13 15%	9 10%	
2 Хворі з інсультом, які мали в анамнезі транзиторні ішемічні атаки, n= 41	7 17%	7 17%	8 20%	10 24%	9 22%	
	P 1 : 2	0,01	0,5	0,5	0,2	0,05
3 Хворі з повторним інсультом, n= 24	0 0%	2 8%	6 25%	9 38%	7 29%	
	P 1 : 3	0,001	0,1	0,5	0,01	0,02
	P 2 : 3	0,01	0,5	0,5	0,5	0,5

Серед хворих з повторним інсультом особи з одночасним поєднанням кількох факторів ризику зустрічались ще частіше. Таким чином, поєднання кількох метаболічних факторів ризику прискорює темпи прогресування ЦВГ.

Поряд з цим досліджено, в якій мірі наявність у одного і того ж пацієнта кількох метаболічних факторів ризику може відбитись на важкості перебігу інсульту та важкості його наслідків (табл. 3).

Встановлено, що у хворих, у яких мало місце поєднання двох та більше метаболічних факторів ризику, реєструвались більш важкі наслідки інсульту, ніж у хворих, у яких не було виявлено жодного з 5-ти оцінюваних нами факторів ризику, чи у пацієнтів, у яких виявлявся лише один фактор

ризик. Особливо важким станом вирізнялась група пацієнтів, у яких одночасно зустрічались 4 та 5 факторів ризику.

Таблиця 3

Важкість інсульту та його наслідків у пацієнтів з поєднанням метаболічних факторів ризику

Показники	Досліджувані нами фактори ризику та їх поєднання				
	Відсутні, n= 40	1 фактор, n= 25	2 фактори, n= 31	3 фактори, n= 32	4 та 5 факторів, n= 25
<i>Показники стану пацієнтів</i>					
Порушення життєвих функцій за шкалою Ренкіна	1,73±0,14	1,82±0,21	2,69±0,14*	2,81±0,17*	3,52±0,20*
Шкала самообслуговування Бартела	3,67±0,10	3,69±0,12	3,00±0,14*	2,85±0,16*	2,00±0,21*
Порушення когнітивних функцій	24,5±0,31	24,3±0,48	22,3±0,37*	22,2±0,39*	21,9±0,38*
Стан пацієнтів в гострому періоді за шкалою NIH	7,86±0,88	9,44±1,07	13,6±1,60*	12,3±1,69*	17,0±1,00*
М'язова сила, бали	3,65±0,14	3,32±0,26	2,61±0,27*	2,59±0,25*	1,64±0,26*
Виразність спастичності, бали	0,78±0,19	0,80±0,26	1,74±0,29*	1,84±0,32*	2,88±0,34*

Примітка: * - позначені вірогідні відмінності щодо групи пацієнтів з відсутністю досліджуваних метаболічних факторів ризику.

Проаналізовано вплив найбільш типових метаболічних факторів ризику у пацієнтів з інсультами (табл. 4). Встановлено, що поєднання лише ліпідних факторів ризику (гіперхолестеринемія, гіпертригліцеридемія, низький рівень холестерину в ЛПВЩ) є більш сприятливим набором факторів ризику, ніж комбінації факторів ризику, які включають ГГЦ. Встановлено, що середній вік пацієнтів з поєднанням ГГЦ та ліпідних факторів ризику є вірогідно нижчим, ніж у хворих лише з суто ліпідними факторами. В цій групі пацієнтів реєструються більш масштабні порушення життєвих функцій за шкалою Ренкіна, більша втрата здатності до самообслуговування, когнітивних функцій та м'язової сили, більш виразні спастичні явища. Ще в більшій мірі подібні явища спостерігались у пацієнтів з поєднанням ГГЦ та субклінічного запального процесу. Однак, найбільш важкий перебіг інсульту асоціювався у хворих з поєднанням ГГЦ з наявністю антифосфоліпідних антитіл. Ця група пацієнтів мала найменший середній вік, в ній вірогідно частіше зустрічались пацієнти з наявністю в анамнезі ТІА та інсультів, у більшого числа осіб реєструвались

тяжкі наслідки інсульту та їх важкий стан. Тобто поєднання ГГЦ з АФС є найбільш небезпечною комбінацією, порівняно з іншими комбінаціями метаболічних факторів ризику.

Таблиця 4

Важкість інсульту та його наслідків при деяких комбінаціях метаболічних факторів ризику

Показники	Хворі з комбінацією факторів ризику			
	Ліпідні фактори, n= 16	ГГЦ + ліпідні фактори, n= 26	ГГЦ + субклінічне запалення, n= 22	ГГЦ + антитіла до бета-2-глікопротеїну 1, n= 24
Середній вік, роки	51,4±0,61	49,2±0,73*	51,0±0,43	47,0±1,16*
Число осіб з транзиторними ішемічними атаками в анамнезі	3 19%	9 35%	11 50%*	16 67%*
Число осіб з повторним інсультом	2 13%	5 19%	6 27%	11 46%*
Показники стану пацієнтів				
Порушення життєвих функцій за шкалою Ренкіна	1,91±0,31	2,79±0,17*	3,00±0,18*	3,29±0,23*
Шкала самообслуговування Бартела	3,45±0,21	2,71±0,16*	2,57±0,20*	2,29±0,22*
Порушення когнітивних функцій	24,0±0,52	22,1±0,33*	21,9±0,41*	21,4±0,41*
М'язова сила, бали	3,38±0,26	2,54±0,24*	2,27±0,29*	1,83±0,31*
Виразність спастичності, бали	1,25±0,42	2,04±0,33	2,64±0,35*	2,63±0,39*

Примітка: * - позначені вірогідні відмінності щодо групи пацієнтів з відсутністю досліджуваних метаболічних факторів ризику.

Таким чином, проведені дослідження показали тісний зв'язок між темпами прогресування ЦВГ та дослідженими нами факторами ризику. У пацієнтів з першим інсультом реєструються менш значні зміни обміну ліпідів, ГЦ, маркерів запалення та найменша частота виявлення антитіл до кардіоліпіну і β -2-глікопротеїну 1, ніж у пацієнтів з наявністю в анамнезі ТІА та особливо у пацієнтів з повторними інсультами. Це свідчить про причетність досліджуваних нами факторів ризику до прискореного формування атеросклеротичного ураження судин і як наслідок до більш ранньої клінічної маніфестації судинних катастроф.

Встановлено, що ризик повторних інсультів суттєво зростає при комбінуванні метаболічних факторів ризику. У пацієнтів, яких одночасно поєднувались кілька метаболічних факторів ризику (особливо поєднання

4 та 5 факторів), частіше реєструвались ТІА та інсульти в анамнезі, більш важким був перебіг гострого періоду інсульту та його наслідки.

ВИСНОВКИ

• Виявлено високу поширеність метаболічних факторів ризику як серед- практично здорових осіб, так і серед пацієнтів з ЦВП. 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 ЛПВЩ, високі значення маркерів запалення (СРБ та ІЛ-6) та антитіл до кардіоліпіну і β -2-глікопротеїну 1. Більш масштабні зміни зазначених маркерів виявляються у пацієнтів з повторним інсультом, ніж у хворих з первинним.

• Комбінування факторів ризику супроводжується збільшенням ТІА та інсультів в анамнезі, більш тяжким перебігом гострого періоду інсульту та більш важкими його наслідками. Поєднання у пацієнтів одних лише ліпідних факторів ризику асоціюється з більш сприятливим перебігом ЦВП, тоді як наявність серед метаболічних факторів ризику ГГЦ частіше зустрічається серед пацієнтів з більш тяжкими наслідками інсульту. Найбільш несприятливим поєднанням є наявність одночасно ГГЦ з підвищеним рівнем ІЛ-6 та особливо, комбінація ГГЦ з аФЛ.

Література

1. **Волошин П.В., Мищенко Т.С.** Профілактика мозгового інсульту // Здоров'я- України.- 2002.- №5.- С.14.

2. **Евтушенко С.К., Ивановна М.Ф., Евтушенко І.С., Москаленко М.А.** Диагностика антифосфолипидного синдрому в неврологии// Укр. мед. часопис.- 2004.- №4 (42).- С.35-39.

3. **Жулев Н.М. Пустозеров В.Г., Жулев С.Н.** Цереброваскулярные заболевания.- СПб.: Невский диалект, 2002.- 384 с.

4. **Зорилова І.В., Суслина А.З., Іллариошкін С.Н., Кистенев Б.А.** Наследственно обусловленная гипергомоцистеинемия в патогенезе ишемического инсульта у лиц молодого возраста// Неврологический журнал.- 2005.- Т.10, №2.- С.14-17.

5. **Ільченко О.В., Пентюк О.О., Розгонюк В.Л. та ін.** Спосіб визначення концентрації тіолів в біологічній рідині. Деклараційний патент на винахід 47645А.7.А61В5/145. Україна, 2002.

6. **Калашникова Л.А.** Ишемический инсульт в молодом возрасте: роль антифосфолипидных антител// Ангиология и сосудистая хирургия.- 2004.- Т.10, №4.- С.8-12.

7. **Меншикова В.В.** Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник.- М.: Медицина, 1987.- 368 с.

8. **Bath P.M., Gray L.J.** Association between hormone replacement therapy and subsequent stroke: a meta-analysis// BMJ.- 2005.- Jan, 21 38331.655347.8F

9. Brailly H., Montero-Julian F.A., Zuber C., Flawetta S., Grassi J., Houssiau F., Van Snick J. Total interleukin 6 in plasma measured by immunoassay // Clin. Chem.- 1994.- №40.- P.116-123.

10. Schulz U.G., Flossmann E., Rothwell P.M. Heritability of ischemic stroke in relation to age, vascular risk factors, and subtypes of incident stroke in population-based studies// Stroke.- 2004.- Apr, №35(4).- P.819-824.

Оценка весомости отдельных метаболических факторов риска и их сочетаний в формировании течения ишемического инсульта

Бессмертная Г.В., Бессмертный Ю.А.

Резюме. Проведена оценка влияния отдельных метаболических факторов риска (ГГЦ, дислипидемии, маркеров воспаления и антифосфолипидных антител) и их комбинаций на формирование неблагоприятного прогноза ЦВЗ. Доказано, что сочетание ГГЦ с высоким уровнем СРБ и ИЛ-6, а особенно с аФЛ, является предиктором повышенного риска развития повторного инсульта.

Ключевые слова: ишемический инсульт, факторы риска, метаболические факторы, оценка.

Assessing particular metabolic risk factors importance and their combinations in genesis of ischemic stroke course

G.V.Bezsmertna, Yu.A Bezsmertnyi

Summary. The influence of particular metabolic risk factors (HHC, dyslipidemia, and inflammatory markers and anti-phospholipids antibodies) and their combinations on the formation of unfavorable CVD prognosis was assessed. The combination of HHC with high CRP level and IL-6 and with APL, in particular, was determined to be a higher risk predictor for recurrent stroke development.

Key words: ischemic stroke, risk factors, metabolic factors, assessment.

ОФТАЛЬМОЛОГІЧНІ ПРОЯВИ МНОЖИННОГО СКЛЕРОЗУ

Бородій О. М., Фокіна О. Т., Костюченко А. В.

**Вінницький національний медичний університет
імені М.І. Пирогова,**

**Комунальний заклад Вінницька обласна психо-неврологічна
лікарня імені акад. О. І. Ющенка**

Резюме. Робота основана на результатах комплексного обстеження та лікування 109 хворих на множинний склероз, що знаходились у відділенні №3 Вінницької обласної психо-неврологічної лікарні ім. акад. О. І. Ющенка впродовж 2007-2008 років. У статті наведено результати власних клінічних спостережень по офтальмологічному дослідженню хворих в комплексі діагностичних заходів. Проведено аналіз структури офтальмологічних ускладнень та прогнозу щодо відновлення зору.

Ключові слова: множинний склероз, офтальмологічні симптоми.