

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ И РЕОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

И. М. Устьянцева, В. В. Агаджанян,
О. И. Хохлова, И. А. Писарева, Т. Л. Визило

Федеральное государственное лечебно-профилактическое учреждение
«Научно-клинический Центр охраны здоровья шахтеров», Ленинск-Кузнецкий

Metabolic and Rheological Disorders in Acute Period of Ischemic Stroke

I. M. Ustyantseva, V. V. Agadzhanian, O. I. Khokhlova, I. A. Pisareva, T. L. Vizilo

Research Clinical Center of Miners Health Care, Leninsk-Kuznetskiy

Цель исследования — изучить особенности метаболизма и реологические свойства крови в остром периоде ишемического инсульта (ИИ) у пациентов в возрасте до 50 лет. **Материалы и методы.** Обследовано 30 пациентов в остром периоде ИИ (средний возраст $45,1 \pm 1,1$ лет). По степени тяжести пациентов распределили на три группы: 1-я группа — пациенты с ИИ легкой степени тяжести ($n=8$), 2-я — пациенты с ИИ средней степени тяжести ($n=11$), 3-я — пациенты с ИИ тяжелой степени тяжести ($n=11$). Все пациенты третьей группы находились на лечении в отделении реанимации. Контрольную группу составили 20 здоровых лиц (средний возраст $44,7 \pm 1,0$ лет). У всех пациентов натощак определяли в крови концентрацию гомоцистеина на иммунохемилюминесцентном анализаторе «IMMULITE One» (США). Показатели липидного обмена (общий холестерин, холестерин липопротеидов различной плотности, триглицериды) определяли автоматизированными методами на анализаторе «НІТАСНІ-912». Реологические свойства крови изучали, измеряя ее вязкость на ротационном вискозиметре (Россия) при скоростях сдвига в диапазоне от 10 до 200 c^{-1} . Концентрацию фибриногена определяли на коагулографе ACL-100. **Результаты.** У пациентов, перенесших ишемический инсульт в возрасте до 50 лет, обнаружено наличие атерогенной дислипидемии, а также коррелирующие со степенью тяжестью состояния и исходом инсульта повышенный уровень гомоцистеина, фибриногена и значительное увеличение вязкости крови. Наиболее высокие значения отмечены у больных с ишемическим инсультом тяжелой степени тяжести, с неблагоприятным исходом. **Заключение.** Исследования концентрации гомоцистеина, фибриногена и вязкости крови могут использоваться в качестве дополнительных критериев при оценке степени тяжести и прогнозирования исхода ишемического инсульта у пациентов в возрасте до 50 лет. **Ключевые слова:** острый период ишемического инсульта, степень тяжести ИИ, гомоцистеин, фибриноген, вязкость крови.

Objective: to study the specific features of metabolism and blood rheological properties in the acute period of ischemic stroke (IS) in patients aged less than 50 years. **Subjects and methods.** Thirty patients (mean age 45.1 ± 1.1 years) having acute IS were examined. According to its severity, the patients were divided into 3 groups: 1) 8 patients with mild IS; 2) 11 patients with moderate IS; 3) 11 with severe IS. All Group 3 patients were treated at an intensive care unit. A control group comprised 20 healthy individuals (mean age 44.7 ± 1.0 years). In all the patients, fasting blood homocysteine concentrations were measured on an IMMULITE One immunochemiluminiscent analyzer (USA). The rheological properties of blood were examined, by measuring its viscosity on a rotary viscometer (Russia) at a shear rate of 10 to 200 sec^{-1} . Fibrinogen concentrations were determined on an ACL-100 coagulograph. **Results.** The patients who had experienced ischemic stroke at the age of under 50 years were found to have atherogenic dyslipidemia, elevated homocysteine and fibrinogen levels and considerably increased blood viscosity, which correlated with the severity of their condition and the outcome of stroke. The highest values were noted in patients with severe ischemic stroke and a poor outcome. **Conclusion.** Studies of homocysteine and fibrinogen concentrations and blood viscosity may be used as additional criteria for evaluating the severity of ischemic stroke and predicting its outcome in patients aged less than 50 years. **Key words:** acute period of ischemic stroke, severity of ischemic stroke, homocysteine, fibrinogen, blood viscosity.

Медико-социальная значимость проблемы cerebrovasкулярных заболеваний определяется их значительной долей в структуре заболеваемости и смертности населения, высокими показателями временных трудовых потерь и первичной инвалидности [1]. Наиболее распространенным и тяжелым по своим последствиям среди сосудистых поражений мозга является инсульт, летальность при котором выше, чем при инфаркте миокарда, а перспективы восстановления

трудоспособности весьма ограничены [2]. Исход инсульта зависит не только от разнообразия непосредственных причин, приводящих к формированию инфаркта мозга, локализации и величины очага ишемии, но и от состояния гемодинамического, коллатерального, перфузионного и метаболического резервов мозга. Немаловажное значение для церебральной перфузии имеют определенные гемореологические факторы [3]. В большей степени на текучесть крови влияет высокий

уровень фибриногена. В последние годы показана этиологическая роль повышенного уровня гомоцистеина в развитии ишемического инсульта в результате повреждающего действия на стенку сосудов и на систему свертывания крови, создающего условия для атеросклеротических изменений в сосудах и повышенного тромбообразования [4]. Приводятся данные, что риск развития атеросклероза и тромбозов при гипергомоцистеинемии имеет дозозависимый характер [5] и увеличивается при наличии других факторов риска. Однако российскими исследователями данный вопрос изучен крайне недостаточно; имеющиеся публикации носят характер обзоров статей иностранных авторов. В связи с этим, целью данного исследования явилось изучение особенностей метаболизма и реологических свойств крови у пациентов с ишемическим инсультом в зависимости от тяжести состояния.

Материалы и методы

Обследовано 30 пациентов в остром периоде ишемического инсульта (на 1 — 10-е сутки от момента развития инсульта). Средний возраст пациентов $45,1 \pm 1,1$ лет. У двух больных инсульты были повторными (первые произошли в возрасте 36 и 44 лет). Среди больных преобладали мужчины (19). В 21-м случае инсульт произошел в каротидном бассейне, в 9-и случаях — в вертебробазилярном. 92,6% пациентов в анамнезе имели гипертоническую болезнь. У 2-х пациентов наблюдалась фибрилляция предсердий. Фактор курения выявлен у 4-х человек, причем один из них не курит последние 2 года. Отягощенная наследственность по кардио- и цереброваскулярным заболеваниям выявлена у 8-и пациентов. Сахарный диабет 2 типа был впервые выявлен у 1-й пациентки в процессе обследования в отделении.

Для объективизации тяжести состояния и оценки выраженности неврологического дефицита при поступлении пациента использовали международные клинические шкалы: шкала инсульта американского национального Института Здоровья NIH-NINDS, шкала Орггозо, скандинавская шкала, индекс нарушения приспособительной активности. Исход функционального восстановления оценивали по 100-балльной шкале Бартела [6]. По степени тяжести, выраженности неврологического дефицита пациенты были распределены на три группы: 1-я группа — с ИИ легкой степени тяжести, имеющие незначительный неврологический дефицит ($n=8$), 2-я группа — с ИИ средней степени тяжести, имеющие умеренный неврологический дефицит ($n=11$), 3-я группа — с ИИ тяжелой степени тяжести, имеющие выраженный неврологический дефицит ($n=11$). Все пациенты третьей группы находились на лечении в отделении реанимации.

Контрольную группу составили 20 здоровых лиц — добровольцев (средний возраст $44,7 \pm 1,0$).

Исследования выполнены с информированного согласия пациентов (или их близких родственников, в случае ограниченной способности больного к общению) и соответствуют нормам Хельсинкской декларации (2000 г.).

У пациентов с ишемическим инсультом и лиц контрольной группы после 12-часового голодания производили забор крови из локтевой вены в утреннее время. Кровь забирали в 2-е пробирки Vacutainer (одна из них содержала антикоагулянт цитрат натрия и предназначалась для исследования вязкости крови и определения концентрации фибриногена, другая — без антикоагулянта, для определения показателей липидного обмена и гомоцистеина) и помещали в ледяную баню до отделения сыворотки и плазмы. Не позднее, чем через 30 минут после получения, кровь центрифугировали 10 минут при 3000

об/мин. В сыворотке крови определяли показатели липидного спектра (общий холестерин, холестерин липопротеидов различной плотности, триглицериды) на автоанализаторе «HITACHI-912» (Roche Diagnostics Corporation, Indianapolis, IN, USA) при помощи наборов фирмы «Roche Diagnostics GmbH», Mannheim, Germania. Индекс атерогенности рассчитывали как отношение атерогенных фракций холестерина (холестерина липопротеидов низкой и очень низкой плотности) к антиатерогенной фракции (холестерина липопротеидов высокой плотности).

Уровень гомоцистеина в сыворотке крови определяли на иммунохемилюминесцентном анализаторе «IMMULITE» (США) с использованием наборов фирмы DPC, USA.

Реологические свойства крови изучали, измеряя ее вязкость на ротационном вискозиметре (Россия) при скоростях сдвига в диапазоне от 10 до 200 с^{-1} . Концентрацию фибриногена в плазме определяли на коагулографе ACL-100 (Instrumentation Laboratory, Италия).

Анализ данных проводили на персональном компьютере с использованием статистического пакета программ Statistica 6.0. Вычисляли среднее арифметическое значение (M), ошибка средней арифметической величины (m) и доверительный 95,0%-й интервал. Все полученные результаты проверяли на нормальность распределения с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. В случае, когда закон распределения измеряемых величин можно было считать нормальным, был использован t -критерий Стьюдента. Для признаков, не отвечающих требованиям нормального распределения, использовали непараметрический тест Манна-Уитни (U -тест) для независимых совокупностей. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05. Оценка статистической связи (корреляция) между исследуемыми параметрами осуществлялась с помощью нахождения коэффициента корреляции рангов Спирмена.

Результаты и обсуждение

В результате проведенного исследования у больных с ишемическим инсультом обнаружено наличие повышенного уровня гомоцистеина (средняя концентрация сывороточного гомоцистеина на 43% превысила среднюю концентрацию этого метаболита у здоровых лиц). Кроме того, отмечалась корреляционная связь между уровнем гомоцистеинемии и тяжестью инсульта. Коэффициент ранговой корреляции Спирмена между концентрацией гомоцистеина и суммой баллов по шкале Орггозо составил $r=-0,47$ ($p=0,0088$, $t(N-2)=-2,817$). При этом у пациентов 1-й группы, имеющих легкий неврологический дефицит, средняя концентрация гомоцистеина не отличалась от контрольного значения. У пациентов 2-й группы, имеющих умеренный неврологический дефицит, средняя концентрация гомоцистеина на 20% превысила контрольное значение. И у пациентов 3-й группы, имеющих выраженный неврологический дефицит, содержание гомоцистеина в сыворотке крови оказалось на 85% выше контрольной величины (табл. 1).

Ретроспективное сопоставление концентрации гомоцистеина с исходом ИИ и степенью восстановления нарушенных неврологических функций к концу острого периода позволило установить прогностическую значимость ее исходных величин (в 1-е сутки). У больных с сохранением выраженного функционального дефекта отмечались наиболее высокие значения гомоцис-

Таблица 1

Средние значения ($M \pm m$) изучаемых показателей в исследуемых группах пациентов с ишемическим инсультом в зависимости от тяжести инсульта

Показатель	Исследуемые группы		
	1-я (n=8)	2-я (n=11)	3-я (n=11)
Шкала Оргогозо, баллы	91,9±1,70	78,9±5,88*	35,0±4,04*
Гомоцистеин, мкмоль/л	8,47±2,24	10,0±4,33*	16,0±0,97*
Вязкость крови, сПз, при скорости сдвига 200 с ⁻¹	3,3±0,16	3,7±0,14*	3,9±0,25*
Вязкость крови, сПз, при скорости сдвига 100 с ⁻¹	3,6±0,16	4,1±0,14*	4,3±0,26*
Вязкость крови, сПз, при скорости сдвига 20 с ⁻¹	4,8±0,24	5,6±0,17*	5,8±0,29*
Вязкость крови, сПз, при скорости сдвига 10 с ⁻¹	5,5±0,28	6,6±0,21*	6,6±0,30*
Фибриноген, г/л	3,4±0,28	4,8±0,20*	6,5±0,79*

Примечание. * — достоверность различий по сравнению с первой группой при $p < 0,05$.

Таблица 2

Средние значения ($M \pm m$) изучаемых показателей в исследуемых группах пациентов с ишемическим инсультом в зависимости от функционального исхода инсульта

Пациенты	Шкала Бартела, баллы	Гомоцистеин, мкмоль/л	Фибриноген, г/л
С полным восстановлением функций или нуждающиеся в минимальной посторонней помощи	97,5±0,95	8,5±2,31	3,4±0,24
Нуждающиеся в умеренной посторонней помощи	67,7±5,28*	10,7±4,23*	4,9±0,18*
С выраженной зависимостью от посторонней помощи или полностью зависимые	24,5±6,48*	16,2±0,94*	6,6±0,63*

Примечание. * — достоверность различий по сравнению с группой пациентов с полным восстановлением функций при $p < 0,05$.

теина, достоверно превышающие показатели у больных с хорошим восстановлением функций ($p < 0,05$) (табл. 2). Наиболее благоприятному течению инсульта с хорошим восстановлением неврологических функций соответствовал более низкий уровень гомоцистеина. Коэффициент ранговой корреляции Спирмена между концентрацией гомоцистеина и суммой баллов по шкале функционального восстановления Бартела составил $r = -0,49$ ($p = 0,0058$, $t(N-2) = -2,983$).

Как известно, гомоцистеин, при повышении его концентрации в плазме крови, оказывает повреждающее действие на стенку сосудов и на систему свертывания крови, создавая условия для атеросклеротических изменений в сосудах и повышенного тромбообразования [4]. При ультразвуковом дуплексном сканировании сосудов головного мозга у 65,2% пациентов обнаружены атеросклеротические изменения сонных артерий, причем у 8-и из них — гемодинамически значимый стеноз с образованием бляшек. Средняя концентрация гомоцистеина у пациентов с признаками атеросклероза составила $12,5 \pm 1,6$ мкмоль/л, тогда как в группе больных без признаков атеросклероза сонных артерий средняя концентрация гомоцистеина не отличалась от контрольного значения ($8,2 \pm 0,6$ мкмоль/л). Эти данные в целом согласуются с результатами исследования Selhub S., установившего статистически значимое увеличение частоты стенозов в сонной артерии более 25% ее диаметра при содержании гомоцистеина более $14,4$ мкмоль/л [7].

Одним из тяжелых осложнений атеросклеротической ангиопатии является тромбоз сосудов артериальной

системы мозга. Анализируя характер клинического течения инсульта, в данном исследовании у 20-и пациентов констатирован атеротромботический подтип ишемического инсульта, имеющий характерные особенности — прерывистое, ступенеобразное начало и постепенное нарастание симптоматики в течение нескольких часов или суток. У 6-и больных — выявлен лакунарный подтип ишемического инсульта, у 2-х — кардиоэмболический, у 1-го — гемодинамический, у 1-го — подтип ишемического инсульта установить не удалось. У пациентов с атеротромботическим вариантом ишемического инсульта отмечалось более высокое среднее значение гомоцистеина ($13,5 \pm 1,6$ против $8,5 \pm 1,6$ мкмоль/л у пациентов с лакунарным подтипом ишемического инсульта).

Процесс тромбообразования при атеросклеротической ангиопатии, как известно, связан с влиянием местных и общих факторов. К местным факторам относятся структурные особенности самой бляшки (ее величина, протяженность, степень стеноза сосуда, состояние ее поверхности и эндотелия, кровоизлияния в бляшку и отек ее). К общим факторам относятся: состояние свертывающей и противосвертывающей системы крови, общей и церебральной гемодинамики, сердечной деятельности и гомеостаза. Особую роль при этом играют такие отрицательные факторы, как прогрессирующее изменение реологических свойств крови в виде снижения деформируемости и гиперагрегации эритроцитов, повышения концентрации фибриногена, активации агрегационных свойств тромбоцитов, сопровождающихся гиперпродукцией тромбоксана A_2 . Показано,

Таблица 3

Показатели липидного спектра сыворотки крови, концентрация гомоцистеина и фибриногена в исследуемых группах

Показатель	Контрольная группа (n=20)	Основная группа (n=30)	p
Триглицериды, ммоль/л	0,87±0,061	2,20±0,166	0,0000
Холестерин, ммоль/л	4,22±0,202	5,48±0,217	0,00014
ХСЛПВП, ммоль/л	1,30±0,029	1,03±0,031	0,0000
ХСЛПНП, ммоль/л	2,57±0,200	3,55±0,206	0,0014
Индекс атерогенности	2,28±0,189	4,48±0,236	0,0000
Гомоцистеин, мкмоль/л	8,21±0,307	11,70±1,195	0,012
Фибриноген, г/л	3,13±0,103	5,22±0,417	0,0000

Примечание. p — уровень значимости по t-критерию Стьюдента.

что степень указанных нарушений тесно коррелирует с выраженностью атеросклеротических изменений магистральных артерий головы, а также с увеличением атерогенных фракций липидов и липопротеидов в сыворотке крови [8].

В настоящем исследовании у пациентов, перенесших ишемический инсульт, также были обнаружены изменения липидного обмена, что проявлялось увеличением содержания холестерина (на 30%), триглицеридов (в среднем, в 2,5 раза), холестерина липопротеидов очень низкой плотности (в 2,4 раза), холестерина липопротеидов низкой плотности (на 38%) и уменьшением параметров, характеризующих антиатерогенные липопротеиды: холестерин липопротеидов высокой плотности на 21% относительно значений у здоровых лиц (табл. 3). Полученные результаты свидетельствуют о наличии атерогенной дислипидемии у молодых людей с ишемическим инсультом, что подтверждалось величиной индекса атерогенности (в 2 раза превышающей контрольное значение). Однако изменения показателей липидного спектра не коррелировали ни со степенью тяжести состояния пациентов, ни со степенью атеросклероза магистральных сосудов головы. По данным исследования Physicians' Health Study, высокий уровень холестерина и триглицеридов, а также низкий уровень холестерина липопротеидов высокой плотности не являются независимыми факторами риска развития ишемического инсульта, но тем не менее у лиц с самым высоким отношением общего холестерина к холестерину липопротеидов высокой плотности, отмечена тенденция к повышению риска развития инсульта [9].

При исследовании реологических свойств крови у пациентов, перенесших ишемический инсульт, было выявлено закономерное повышение вязкости крови на всех исследуемых скоростях сдвига в зависимости от степени тяжести состояния (табл. 1). Коэффициент корреляции между показателями вязкости крови и суммой баллов по скандинавской шкале оценки неврологического дефицита составил при скорости сдвига 200 c^{-1} — $r=-0,4$ ($p=0,035$), при скорости сдвига 100 c^{-1} — $r=-0,426$ ($p=0,023$), при скорости сдвига 20 c^{-1} — $r=-0,513$ ($p=0,0053$), при скорости сдвига 10 c^{-1} — $r=-0,48$ ($p=0,0087$). Выявлены корреляционные связи и между вязкостью крови и другими оценочными шкалами.

Известно, что высокий риск смерти и плохой функциональный исход при различных типах инсульта зависит от тяжести состояния, обусловленной в том числе гиперкоагуляцией вследствие гиперпродукции острофазового белка фибриногена [10]. В подтверждение этому полученные в нашем исследовании результаты также демонстрируют зависимость тяжести состояния пациентов от уровня фибриногена (табл. 1). Коэффициент корреляции между уровнем фибриногена и суммой баллов по шкале NIH-NINDS $r=0,52$ ($p=0,0068$, $t(N-2)=2,953$), по шкале Оргогозо: $r=-0,577$ ($p=0,002$, $t(N-2)=-3,46$), по скандинавской шкале $r=-0,576$ ($p=0,0021$, $t(N-2)=-3,449$), по шкале приспособительной активности: $r=0,572$ ($p=0,0022$, $t(N-2)=-3,42$). Установлена также зависимость исхода ИИ от концентрации фибриногена: коэффициент корреляции между уровнем фибриногена и суммой баллов по шкале Бартела составил $r=-0,459$ ($p=0,0182$, $t(N-2)=-2,534$). Чем выше была исходная концентрация фибриногена, тем неблагоприятнее оказался исход инсульта (табл. 2). Однако в ходе корреляционного анализа выявлено отсутствие статистически значимой связи между концентрацией фибриногена и вязкостью крови у пациентов с ишемическим инсультом. При этом зарегистрирована четкая взаимосвязь между увеличением концентрации гомоцистеина и увеличением вязкости крови на высоких скоростях сдвига (коэффициент корреляции составил при скорости сдвига 200 c^{-1} — $r=0,4379$ ($p=0,0198$), при скорости сдвига 100 c^{-1} — $r=0,4593$ ($p=0,0139$)). Поскольку вязкость крови при высоких скоростях сдвига обусловлена преимущественно способностью эритроцитов к деформации, можно предположить, что повышенный уровень гомоцистеина оказывает повреждающее действие на мембрану эритроцитов, нарушая ее вязкоэластичные свойства и приводя к ухудшению деформируемости эритроцитов.

Заключение

Таким образом, проведенное исследование показало, что у пациентов с ишемическим инсультом метаболические и реологические нарушения, характеризуются атерогенной дислипидемией, гомоцистеинемией и фибриногенемией, а также значительным увеличением вязкости крови. Установленная при этом корреляционная связь между увеличением содержания гомоцистеина в сыворотке крови, концентрации

фибриногена и вязкости крови, с одной стороны, и увеличением степени тяжести и неблагоприятным функциональным исходом ишемического инсульта, с

другой стороны, позволяет использовать перечисленные показатели для определения особенностей течения и исхода инсульта.

Литература

1. Гусев Е. И., Скворцова В. И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина; 2001.
2. Федин А. И., Румянцев С. А., Пирадов М. А. и др. Эффективность нейрометаболического протектора цитофлавина при инфарктах мозга. Вестн. Санкт-Петербургской гос. медицинской академии им. И. И. Мечникова. Инсульт 2005; 1: 13–19.
3. Фейгин В. Л., Пилипенко П. И. Диагностика и лечение больных с цереброваскулярными заболеваниями. Краткое руководство для врачей. Новосибирск; 2003.
4. Шевченко О. П. Гомоцистеин — новый фактор риска атеросклероза и тромбоза. Клинич. лаб. диагностика 2004; 10: 25–31.
5. Homocysteine studies collaboration. Homocystein and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. J. Am. Med. Ass. 2002; 288: 2015–2022.
6. Mahoney F. I., Barthel D. W. Functional evaluation: The Barthel index. Md. State Med. J. 1965; 14: 61–65.
7. Selhub S., Jacques P. F., Bostom A. G. et al. Association between plasma homocysteine concentrations and extracranial carotid-artery stenosis. N. Engl. J. Med. 1995; 332: 86–91.
8. Верещагин Н. В., Моргунов В. А., Гулевская Т. С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. М.: Медицина; 1997.
9. Bowman T. S., Sesso H. D., Ma J. et al. Cholesterol and the risk of ischemic stroke. Stroke 2003; 12 (34): 2930–2934.
10. Gusev E., Haas A., Schimrigk K., Guekht A. Russian-German stroke data bank: 3-yr follow-up of the Russian part. Europ. J. Neurol. 2000; 7 (Suppl. 3): 21.

Поступила 23.05.06

ОБЩАЯ РЕАНИМАТОЛОГИЯ

Научно-практический журнал «Общая реаниматология»,
входящий в перечень ВАК РФ, предназначен для врачей анестезиологов-реаниматологов
и научных сотрудников

Тематика журнала: патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика и патологическая анатомия критических, терминальных и постреанимационных состояний. Вопросы оказания догоспитальной помощи при критических состояниях. Вопросы обучения населения и медицинского персонала приемам оказания неотложной помощи при критических состояниях.

Аудитория: лечебные учреждения; высшие учебные заведения медицинского профиля; медицинские учреждения последипломного образования, Федеральные и региональные органы управления здравоохранением, медицинские научно-исследовательские институты; медицинские библиотеки.

ПОДПИСКА

В любом почтовом отделении связи по каталогу «Роспечать»

- индекс 46338 — для индивидуальных подписчиков
- индекс 46339 — для предприятий и организаций