



# Диагностическое значение гомоцистеина и показателей липидного метаболизма у пациентов в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта

Т.В. Мироненко, Л.В. Яковлева

ГУ «Луганский государственный медицинский университет»,  
кафедра нервных болезней с нейрохирургией, г.Луганск, Украина

В статье представлены результаты анализа диагностического значения плазменного гомоцистеина и холестерина фракций липопротеидов на динамику неврологических расстройств в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта.

Было обследовано 70 пациентов, перенёсших ишемический инсульт (давность 1-4 месяца) и 20 лиц контрольной группы – с атеросклеротической энцефалопатией II ст.

Данные проведённого исследования показывают, что в структуре выявленных неврологических симптомов превалировала вегетативная дисфункция, наряду с очаговым неврологическим дефицитом.

В раннем восстановительном периоде ишемического инсульта определяется повышение в крови уровня общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой и очень низкой плотности, триглицеридов, индекса атерогенности, которое сочетается с ростом плазменного гомоцистеина по сравнению с показателями контрольной группы ( $p < 0,001$ ).

Установлена прямая корреляционная связь между индексом атерогенности крови и плазменным уровнем гомоцистеина; уровнем гомоцистеина крови и уровнем холестерина липопротеидов низкой плотности у пациентов, что имеет определённое диагностическое и, возможно, прогностическое значение.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, атеросклеротическая энцефалопатия, гомоцистеин, липидный метаболизм, вегетативная дисфункция

**Введение.** Перед ангионеврологами стоят принципиальные задачи организации максимально эффективной и адекватной помощи пациентам не только в остром, но и в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта (ИИ) [1,2]. Это обстоятельство диктует необходимость дальнейшего углублённого изучения механизмов патогенеза повреждения церебральных структур в ранние сроки после мозговых инсультов [3].

В последние годы большое внимание уделяется «новым» факторам риска [4,5], запускающим стойкие дисметаболические процессы в тканях, сосудистых стенках головного мозга. Среди них значимое место отводится гипергомоцистеинемии (ГГЦ), которая, по мнению ряда авторов, не только тесно связана с поражением сосудов внутренних органов и интракраниальных, но и способна предшествовать развитию церебральных сосудистых катастроф [6].

ГГЦ оказывает неблагоприятное влияние на механизмы сосудистой ауторегуляции, обмена липидов и состояние коагуляционного потенциала крови [7,8].

На сегодня остаётся недостаточно глубоко изученным и вопрос изменений показателей липидного обмена в динамике ИИ, его роль в сохранении неврологических нарушений в раннем восстановительном периоде заболевания [9].

В этой связи, целесообразно изучение влияния концентрационных изменений гомоцистеина и липидов крови на клиническое течение восстановительного периода ИИ, поскольку позволит практикующим врачам прогнозировать исход заболевания, и поэтому является актуальным.

**Цель работы** – определить диагностическое значение плазменного гомоцистеина и холестерина фракций липопротеидов на динамику неврологических расстройств в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта.

**Материал и методы.** Проведено клинико-лабораторное обследование 70 пациентов в возрасте 54 – 70 лет (30 мужчин и 40 женщин) в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта (давность 1-4 месяца). У 48 больных ИИ был локализован в каротидном сосудистом бассейне, у 22 – в вертебро-базиллярном. Диагноз ИИ верифицировался по данным магнитно-резонансной томографии головного мозга. В состав контрольной группы вошло 20 пациентов (9 мужчин и 11 женщин) с атеросклеротической энцефалопатией II ст. аналогичного возраста. Средний возраст пациентов основной группы составил  $61,2 \pm 7,8$  года, контрольной группы –  $59,3 \pm 5,8$  года.

Оценку неврологического статуса и динамику функционального восстановления неврологических расстройств оценивали при госпитализации больных и в процессе их лечения по шкале NIHSS и шкале Ренкина. ГЦ в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с помощью наборов Axis Homocysteine EL (производство Axis-Shield Diagnostics Ltd the Tehnology Park Dundee DD2, XA United Kingdom) при поступлении в стационар и через 20 суток.

Исследование липидного обмена включало в себя определение уровня общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), ХС липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), триглицеридов, индекса атерогенности. Уровень общего холестерина изучался по цветной реакции Либермана-Бухарда в модификации Abell et al.; содержание триглицеридов (ТГ) – с использованием компонентов реактивов фирмы «Лахема» (Чехия); содержание ХС ЛПВП – по методике Burnstein and Samail в модификации А.Н. Климова; тестирование дислипидемий проводилось в соответствии с классификацией D. Friedrickson; содержание ХС ЛПНП вычисляли по формуле W.Freedwald; а индекс атерогенности – по А.Н. Климову (1984).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета программ Microsoft Excel, «Statistica». Для оценки разницы между показателями использовали параметрический критерий Стьюдента. Кроме того, были использованы и непараметрические методы, когда характер распределения показателей отличался от нормальных: для бинарных отличий – критерий  $\chi^2$ , для сравнения двух независимых (несвязанных) групп – метод Ман-

на-Уитни, зависимых групп – критерий знаков. При определении связей между показателями использовали корреляционно-регрессивный анализ (для параметрических данных – корреляцию Пирсона, для непараметрических данных – корреляцию Спирмена). Достоверной считали разницу показателей при  $p < 0,05$ . Результаты приведены в виде  $M \pm m$ .

**Результаты и их обсуждение.** Среди субъективных симптомов заболевания у пациентов основной группы преобладали жалобы на головную боль (54-77,1%;  $p=0,03$ ), головокружение (39-55,7%;  $p=0,01$ ), слабость в парализованных конечностях (51-72,8%;  $p=0,04$ ), шаткость при ходьбе (43-61,4%), неустойчивое АД (64-91,4%), боли в сердце (51-72,8%), снижение памяти на текущие события (61-87,1%), плохой сон (67-95,7%), подавленное настроение (58-82,8%) в сравнении с пациентами контрольной группы.

Среди объективных симптомов заболевания имели место мотосенсорные расстройства (63-90%), вестибуло-мозжечковый синдром (47-67,1%), экстрапирамидная недостаточность (33-47,1%), снижение функции краниальных нервов (66-94,3%) ( $p < 0,05$ ), которые регистрировались в 2 раза чаще в сравнении с контролем; вегетативная дисфункция (68-97,1%), церебрастенический синдром (70-100%), когнитивные расстройства лёгкой и умеренной выраженности (51-72,8%).

Имеющиеся неврологические симптомы зависели от преимущественной локализации перенесённого ИИ, в их структуре преобладали функциональные изменения центральной нервной системы в виде вегетативной дисфункции и церебрастенического синдрома, наряду с очаговым неврологическим дефицитом.

При проведении лабораторной диагностики были обнаружены следующие изменения: уровень ГЦ у обследуемых контрольной группы составил  $8,46 \pm 0,82$  мкмоль/л; у пациентов основной группы содержание ГЦ в раннем восстановительном периоде ИИ оказалось повышенным до  $18,56 \pm 2,1$  мкмоль/л, по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,001$ ); уровень плазменного ГЦ колебался в широких пределах от 8,6 до 23 мкмоль/л.

Более выраженная степень ГЦ отмечалась у пациентов с тяжёлым неврологическим дефицитом и наличием комбинированных факторов риска ИИ, в виде сочетания артериальной гипертензии с сахарным диабетом, церебральным атеросклерозом. В анамнезе у этих пациентов неоднократно наблюдались тромботические эпизоды – транзиторные ишемические атаки, инфаркт миокарда. Концентрация ГЦ, при этом, составила  $21,6 \pm 2,2$  мкмоль/л ( $p < 0,001$ ) (табл. 1).



Результаты проведённого исследования также характеризовали более выраженную степень ГЦ у лиц мужского пола, что вероятно связано с наличием у них факторов, благоприятствующих увеличению концентрации ГЦ, таких как: курение, злоупотребление алкоголем, диеты с высоким содержанием мясных и холестеринсодержащих продуктов. Однако у женщин, перенёвших ИИ, при лёгкой степени неврологического дефицита также регистрировалась тенденция к увеличению концентрации в крови уровня гомоцистеина ( $p > 0,05$ ), которая оказалась статистически значимой, по мере возрастания степени выраженности постинсультных неврологических нарушений.

При сравнении динамики исследуемого показателя гомоцистеина у женщин и мужчин в раннем восстановительном периоде достоверные отличия выявлены при умеренном неврологическом дефиците, при тяжёлой степени постинсультного дефекта, у лиц мужского и женского пола одинаково часто регистрировалась значимая гипергомоцистеинемия.

У всех пациентов в восстановительном периоде ИИ, независимо от уровня его локализации, отмечалось повышение содержания в крови ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП и индекса атерогенности (ИА) в сравнении с показателями контрольной группы ( $p < 0,001$ ) (табл. 2). Высокие показатели ИА имели место у лиц мужского пола с тяжёлыми постинсультными неврологическими нарушениями.

Отмечено достоверное увеличение ХС атерогенных липопротеидов в зависимости от тяжести неврологического дефицита. Наиболее информативна

эта закономерность у обследованных больных со степенью тяжести неврологических расстройств по шкале NIHSS 12 баллов и более ( $p < 0,01$ ). При лёгкой степени неврологического дефицита, исследуемые показатели ХС липопротеидов были слегка повышены ( $p > 0,05$ ).

Анализируя полученные результаты, нами установлена прямая корреляционная связь между индексом атерогенности крови и уровнем гомоцистеина ( $r = 0,97$ ;  $p < 0,001$ ); гомоцистеином крови и показателем ХС липопротеидов низкой плотности ( $r = 0,85$ ;  $p < 0,001$ ) у пациентов с ИИ в раннем восстановительном периоде, эту взаимосвязь можно объяснить способностью ГЦ активировать атерогенез (рис. 1,2), что совпадает с данными литературы о роли умеренной гипергомоцистеинемии в поддержании дислипидемии [10].

Таким образом, у пациентов, перенёвших ишемический инсульт, установлено увеличение концентрации плазменного гомоцистеина и холестерина липопротеидов низкой и очень низкой плотности, индекса атерогенности (по сравнению с контролем), которые зависят от степени тяжести неврологического дефицита в восстановительном периоде, что имеет определённое диагностическое и, возможно, прогностическое значение.

Указанная тенденция особенно выражена у лиц, имеющих среди причинных факторов риска ишемического инсульта такие, как сочетание артериальной гипертензии, атеросклероза, сахарного диабета, которые существенно утяжеляют клиническое течение восстановительного периода заболевания.

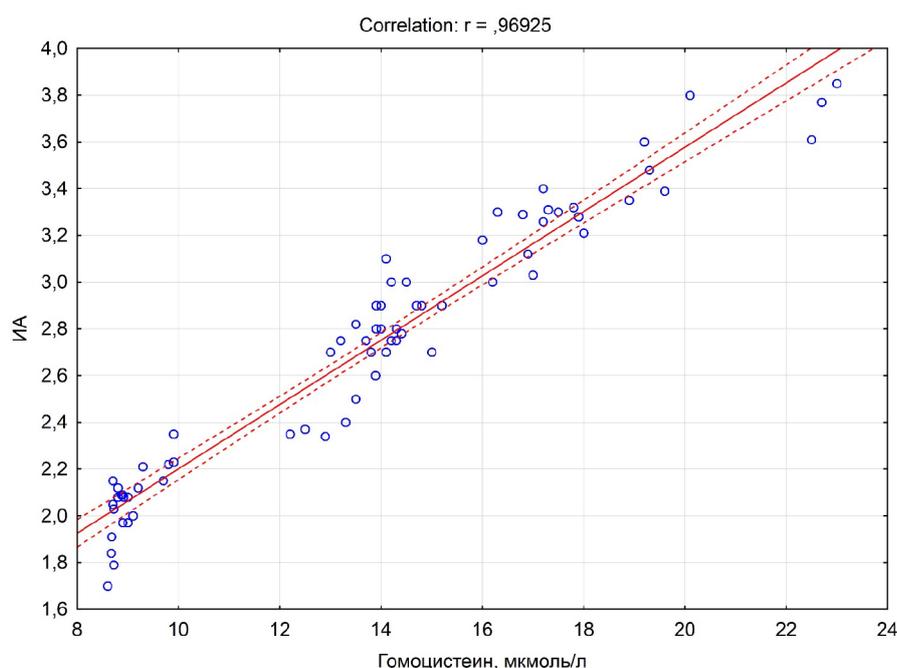


РИС. 1. КОРРЕЛЯЦИОННАЯ СВЯЗЬ ГОМОЦИСТЕИНА И ИНДЕКСА АТЕРОГЕННОСТИ

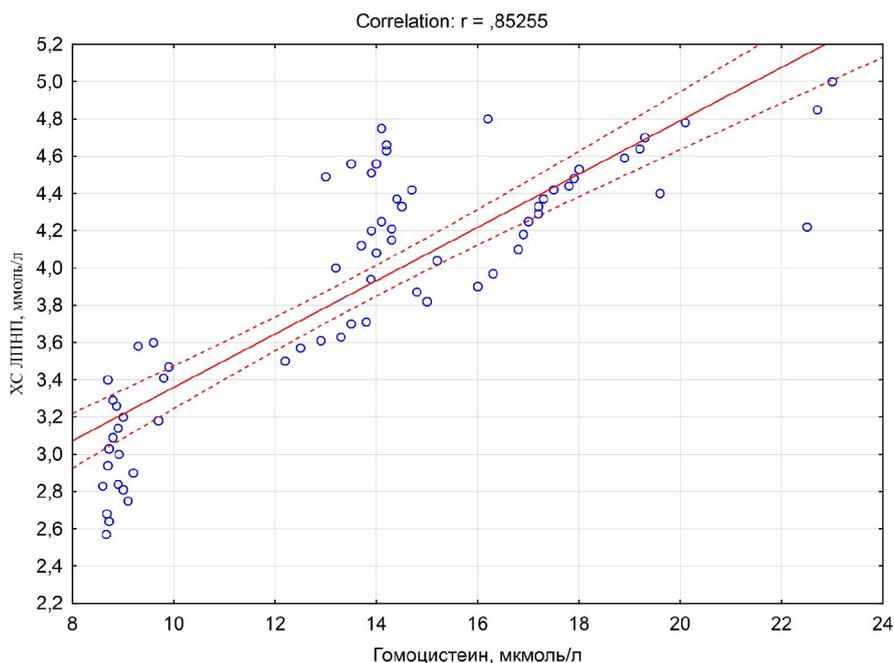


РИС. 2. КОРРЕЛЯЦИОННАЯ СВЯЗЬ ГОМОЦИСТЕИНА И ХОЛЕСТЕРИНА ЛИПОПРОТЕИДОВ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ

Установлена прямая корреляционная связь между индексом атерогенности крови и плазменным уровнем гомоцистеина; уровнем гомоцистеина крови и уровнем холестерина липопротеидов низкой плотности у пациентов, перенёвших ишемический инсульт. Полученные лабораторные показатели отображают, в определённой степени, способность гипергомоцистеинемии повышать в крови и, возможно, эндотелиальных клетках концентрацию холестерина липопротеидов низкой плотности и холестерина липопротеидов очень низкой плотности, что ускоряет процессы атерогенеза.

Можно предположить, что гипергомоцистеинемия неблагоприятно влияет на механизмы, регулирующие сосудистый тонус, липидный обмен, коагуляционный каскад.

Указанная информация обосновывает необходимость проведения дальнейших исследований.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Гудкова В.В. Постинсультный период: патофизиологические процессы, клинические проявления и лечение / В.В.Гудкова, Л.В.Стаховская, К.В.Шеховцова, В.И.Скворцова // Фарматека. – №19 (134). – 2010. – С.12-15.
2. Мироненко Т.В. Избранные вопросы ангионеврологии / Т.В.Мироненко, Ю.Н.Сорокин, П.Д.Бахтияров // Луганск. – 2008. – 286 с.
3. Ciaccio M. Therapeutic approach to plasma homocysteine and cardiovascular risk reduction / M. Ciaccio, G. Bivona, C. Bellia // Therap. And Clin. Risk Manag. – 2008. – Vol. 4. – P. 219-224.
4. Perna A.F. Homocysteine and oxidative stress / A.F. Perna, D. Ingrosso, N.G. De Santo // Amino Acids. – December 2006. – Vol. 25, Issue 3-4. – P. 409-417.
5. Freiberg J.J. Nonfasting triglycerides and risk of ischemic stroke in the general population / J. Freiberg, A. Tybjaerg Hansen, J. Jensen, B. Nordestgaard // JAMA. – 2008. – Vol. 300. – P. 2142-2152.
6. Зозуля И.С. Гипергомоцистеинемия и другие метаболические предикторы развития и течения ишемического инсульта / И.С.Зозуля, В.И.Шевчук, Г.В.Бессмертная. Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика. – Киев. – 2011. – С. 34-36, 124-125.
7. Филимонов Д.А. Взаимоотношения гомоцистеина с системой гемостаза и возможности медикаментозной коррекции у пациентов с цереброваскулярной патологией и факторы риска её развития / Д.А.Филимонов, С.К.Евтушенко, Д.Ш.Дюба, В.А.Симонян // Украинский вестник психоневрологов. – 2012. – Т.20, № 3 (72). – С. 147.
8. Colivicchi F. Discontinuation of statin therapy and clinical outcome after ischemic stroke / F.Colivicchi, A.Bassi, M.Santini, C.Caltagirone // Stroke. – 2007. – Vol. 38(10). – P. 2652-2657.



9. Кузнецов В.В. Состояние церебральной гемодинамики, биоэлектрической активности головного мозга и липидного спектра крови у больных пожилого возраста, перенёсших мозговой инфаркт в каротидном бассейне / В.В.Кузнецов, Ф.В.Юрченко, Д.В.Шульженко, Т.В.Зазгарская // Психическое здоровье. – 2009. – №1 (22). – С. 4-14.
10. Евтушенко С.К. Роль гомоцистеина в развитии ишемических инсультов у лиц молодого возраста (обзор литературы и личные наблюдения) / С.К.Евтушенко, Д.А.Филимонов // Международный неврологический журнал. – 2013. – № 7 (61). – С. 19-30.

## Summary

# Diagnostic value of homocysteine and lipid metabolism indices in patients at early recovery period of ischemic stroke

T.V. Mironenko, L.V. Yakovleva

SI «Lugansk State Medical University»

Chair of Nervous Diseases with Neurosurgery, Lugansk, Ukraine

The analysis of the diagnostic value of plasma homocysteine and lipoprotein cholesterol fractions on neurological disorders dynamics at early recovery period of ischemic stroke presented in article.

Were examined 70 patients suffered from ischemic stroke with 1-4 months prescriptions, and 20 patients of control group - with atherosclerotic encephalopathy II stage.

The data of the study show the structure of identified neurological symptoms prevailed autonomic dysfunction, along with focal neurological deficit. In all patients, there was an increase in the blood levels of total cholesterol, LDL cholesterol and very low density, triglycerides, atherogenic index, homocysteine compared with the control group ( $p < 0,001$ ).

At early recovery period of ischemic stroke increase in blood levels of total cholesterol, LDL and very low density, triglycerides, atherogenic index, which is combined with an increase in plasma homocysteine is determined.

A direct correlation between the atherogenic index of blood and plasma homocysteine levels; homocysteine blood levels and low density lipoprotein cholesterol is established that have certain diagnostic and, perhaps, prognostic significance.

**Key words:** ischemic stroke, atherosclerotic encephalopathy, homocysteine, lipid metabolism, vegetative dysfunction

### АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**Мироненко Татьяна Васильевна** – заведующая кафедрой нервных болезней с нейрохирургией ГУ «Луганский государственный медицинский университет»;  
Украина, г.Луганск, кв. 50-лет Обороны Луганска, 1. E-mail: pecilia@bk.ru

### ОТ РЕДАКЦИИ:

Мы – коллектив научно-медицинского журнала «Вестник Авиценны» – были приятно удивлены, мало того – потрясены, когда в делопроизводство нашей редакции поступила статья, присланная из Луганска (Восточная Украина), из города, подвергающегося обстрелам, находящегося без тепла, света и воды. Несмотря на это, учёные-медики находят в себе мужество, стойкость, силы, и даже во время боевых действий занимаются наукой! Это означает, что наука – вне политики, она по своей природе – созидательна и миролюбива!