

Динамика показателей липидно-фосфолипидного профиля крови пациентов пожилого возраста с острым нарушением мозгового кровообращения

Т. А. Слюсарь, д.м.н., проф.
Ю. В. Абраменко, к.м.н., доцент
Н. А. Яковлев, д.м.н., проф.
К. В. Хорошавина, аспирант

ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тверь

Dynamics of blood lipid-phospholipid profile indicators in elderly patients with stroke

T. A. Slyusar, Yu. V. Abramenko, N. A. Yakovlev, K. V. Choroshavina
Tver State Medical University, Tver, Russia

Резюме

Цель исследования. Изучить динамику показателей липидно-фосфолипидного профиля крови пожилых больных с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) для оптимизации критериев дифференциальной диагностики, лечения и прогноза заболевания. **Материал и методы.** Обследованы 60 пациентов 60–74 лет с впервые возникшим полушарным инсультом. У 34 пациентов диагностирован ишемический инсульт (ИИ), у 26 — внутримозговое кровоизлияние (ВМК). Проводилась оценка по шкале инсульта Национального института здоровья (NIHSS), индексу мобильности Ривермида, модифицированной шкале Ренкина, индексу повседневной активности Бартела. Исследовано содержание фосфотидилинозитов (ФИ) в крови пациентов в остром периоде ИИ и ВМК, а также процентное поглощение липидно-фосфолипидных комплексов в инфракрасном спектре сыворотки крови. Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц. **Результаты.** Динамика липидно-фосфолипидных комплексов сыворотки крови соотносится с типом ОНМК. Выявлены достоверные корреляции между средним уровнем ФИ в крови у пациентов в остром периоде ИИ и ВМК и выраженностью неврологического дефицита, уровнями повседневной активности и функциональной независимости ($p < 0,05-0,01$). **Заключение.** Полученные данные могут иметь значение для индивидуализации диагностических и терапевтических мероприятий у пожилых пациентов в остром периоде ИИ и ВМК.

Ключевые слова: ишемический инсульт, внутримозговое кровоизлияние, фосфолипиды, шкала NIHSS, индекс мобильности Ривермида, модифицированная шкала Ренкина, индекс повседневной активности Бартела.

Summary

Objective. To study dynamics of blood lipid-phospholipid profile indicators in elderly patients with stroke for criteria optimization of differential diagnosis, treatment and prognosis. **Material and methods.** Sixty patients, aged from 60 to 74 years with new-onset hemispheric stroke were examined. 34 patients of them were diagnosed with ischemic stroke (IS); 26 patients had intracerebral hemorrhage (ICH). Patient's status was assessed using the NIHSS, the Rivermead mobility index, the modified Renkin scale, the Barthel ADL index. We measured blood levels of phosphatidylinositols in patients with acute IS and ICH. The percentage absorption of lipid-phospholipid complexes was also studied in the infrared spectrum of blood serum. The control group consisted of 20 healthy individuals. **Results.** Dynamics of lipid-phospholipid complexes in blood serum is associated with the type of stroke. The blood levels of phosphatidylinositols in patients with acute IS and ICH were strongly correlated with degree of neurological deficit, levels of daily activity and functional independence ($p < 0,05-0,01$). **Conclusion.** The received data may be important for individualization of diagnostics and therapeutic interventions in elderly patients with acute IS and ICH.

Key words: ischemic stroke, intracerebral hemorrhage, phospholipids, NIHSS, Rivermead mobility index, modified Renkin scale, Barthel ADL index.

Введение

Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) продолжают оставаться одной из актуальных проблем современной медицины, что обусловлено распространенностью заболевания, высоким уровнем смертности и инвалидизации. Ежегодно в России происходит 450 тысяч случаев ОНМК, из которых около 75 % составляют первичные и 25 % — повторные. Среди лиц старше 50–55 лет частота мозговых инсультов увеличивается в 1,8–2,0 раза в каждом последующем десятилетии жизни [1, 2]. В России ОНМК занимают второе место в структуре общей смертности населения, составляя 21,4% и уступая лишь кардиальной патологии. Пока-

затель инвалидизации после перенесенного инсульта достигает 3,2 случая на 10 тысяч человек, лидируя среди причин стойкой утраты трудоспособности [3].

При острой ишемии головного мозга происходит распад фосфолипидов (ФЛ) нейрональных мембран до свободных жирных кислот, которые являются источником образования свободных радикалов. Образующиеся свободные радикалы и активация протеинкиназы С ведут к дестабилизации плазматической мембраны нейронов, нарушению метаболизма и функции последних с появлением неврологических симптомов [4, 5]. О наличии деста-

билизации нейрональных мембран можно судить по изменению содержания в крови пациентов различных фракций мембранных ФЛ. Однако особенности динамики показателей фосфо- и атерогенных липидов сыворотки крови у пациентов в остром периоде ОНМК в зависимости от его типа и возраста пациентов остаются недостаточно изученными.

Целью настоящего исследования явилось изучение динамики изменений фосфолипидов сыворотки крови пациентов пожилого возраста в остром периоде инсульта в зависимости от его типа с целью совершенствования дифференциальной

диагностики, лечения и прогноза острых нарушений мозгового кровообращения.

Материалы и методы исследования

Обследовали 60 больных 60–74 лет с впервые развившимся полушарным инсультом (32 женщины и 28 мужчин, средний возраст $65,7 \pm 1,2$ года), госпитализированных в первые 3 часа с момента появления клинических симптомов. Диагноз устанавливали на основании принятых в России критериев [6]. У 34 пациентов диагностирован ишемический инсульт (ИИ), у 26 — внутримозговое кровоизлияние (ВМК). Всем больным, включенным в исследование, проводилась терапия в соответствии со стандартами РФ, рекомендуемыми для лечения ИИ (приказ МЗ РФ № 1740н от 29.12.2012) и консервативного лечения ВМК (приказ МЗ РФ № 1692н от 29.12.2012).

Критерии включения в исследование: возраст от 60 до 74 лет; ИИ, верифицированный результатами компьютерной томографии (КТ) головного мозга и ультразвукового дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий, с локализацией процесса в каротидном или вертебробазиллярном бассейне; геморрагический инсульт по типу ВМК, верифицированный при КТ головного мозга; уровень сознания по шкале комы Глазго — 13–15 баллов; выраженность неврологического дефицита по шкале NIHSS — 10–17 баллов; преобладающая клиническая симптоматика — афатические расстройства и парезы конечностей различной степени выраженности. Критерии исключения: геморрагический инсульт по типу субарахноидального кровоизлияния; тотальная афазия; психомоторное возбуждение; угнетение сознания (по шкале комы Глазго менее 13 баллов); тяжелое соматическое состояние; перенесенные инсульты.

Оценка состояния пациентов с ИИ и ВМК проводилась в 1-й и 10-й дни заболевания с использованием шкалы NIHSS, индекса мобильности Ривермида, модифицированной шкалы Ренкина, индекса повседневной активности Бартела.

Для выделения ФИ в крови больных использовали метод проточной горизонтальной хроматографии [7]. Количественное определение ФИ проводили денситометрическим способом (денситометр Shimadzu CS-9000, Япония) в 1-й и 10-й дни заболевания.

Процентное поглощение липидных комплексов (ЛК) сыворотки крови определялось в 1-й и 10-й дни заболевания методом инфракрасной спектроскопии на девяти каналах аппаратно-программного комплекса ИКАР [8] с определением химических группировок основных липидов, относящихся к спектральной области от 3500 до 963 см^{-1} . На 1-м канале регистрировалось поглощение химических соединений холестерина, триглицеридов, жирных кислот (ЖК), сфингомиелина (СФМ), фосфатидилсерина (ФС), фосфатидилхолина (ФХ), ФИ, фосфатидилэтаноламинов; на 2-м — холестерина, триглицеридов и ЖК; на 3-м (опорном) — слабых сигналов всех функциональных групп, входящих в состав сыворотки крови; на 4-м — СФМ, ФХ; на 5-м — СФМ; на 6-м — метиленовых и метиловых групп; на 7-м — ФЛ и ЖК; на 8-м — фосфатной части спектра, обусловленной всеми ФЛ, кроме СФМ; на 9-м — ФС и ФХ. Регистрировалась дисперсия показателей после их многократного определения на девяти диапазонах в слоях жидкости толщиной 15 мк, цикл измерений — 1 с. Инфракрасная спектроскопия ЛК сыворотки крови отражает прямую процентную зависимость поглощения от концентрации. Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту, у которых определяли уровень ФИ в цельной крови и показатели инфракрасной спектроскопии.

Количественные данные обрабатывали с помощью стандартного пакета программ SPSS 13.0 for Windows. Описательная статистика использовалась для определения среднего арифметического (M) и стандартного отклонения (SD). Для определения нормальности распределения использовали тест Шапиро-Уилка. Для совокупностей, подчиняющихся нормальному рас-

пределению, достоверность оценивали с помощью t-критерия Стьюдента. Если совокупности не подчинялись нормальному распределению, применяли U-критерий Манна-Уитни. Связь параметров изучали с помощью непараметрического коэффициента ранговой корреляции (r) Пирсона. Результаты считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Выраженность неврологического дефицита по шкале NIHSS в 1-й и 10-й дни заболевания у больных с ИИ и ВМК достоверно не различалась. При оценке динамики клинического состояния больных на 10-й день заболевания выявлен значительный регресс симптоматики (более чем на 4 балла) в обеих группах пациентов ($p < 0,05$) (табл. 1).

Исходные показатели функциональной активности по индексу мобильности Ривермида, модифицированной шкалы Ренкина и индексу повседневной активности Бартела, зарегистрированные в 1-й день при поступлении пациентов, были хуже при ВМК, чем при ИИ, однако не достигали степени достоверности.

При исследовании динамики изменения индекса мобильности Ривермида отмечено, что в 1-й день средний результат был хуже у пациентов с ВМК ($1,1 \pm 0,2$ балла, возможность самостоятельных поворотов в кровати), чем с ИИ ($2,2 \pm 0,1$ балла, переход из положения лежа в положение сидя), однако не достигал статистической значимости. На 10-й день заболевания отмечена положительная динамика индекса Ривермида у пациентов обеих групп ($p < 0,05$), однако средний результат был выше у пациентов с ИИ ($6,5 \pm 0,1$ балла, перемещение на стул и обратно без посторонней помощи) по сравнению с больными с ВМК ($4,4 \pm 0,1$ балла, переход из положения сидя в положение стоя) ($p < 0,05$) (табл. 1).

При оценке уровня функциональной активности по модифицированной шкале Ренкина выявлено достоверное снижение среднего балла к 10-му дню заболевания у пациентов с мозговым инсультом независимо от его типа ($p < 0,05$). Однако у па-

Таблица 1
Динамика регресса неврологического дефицита и восстановления функциональной активности пациентов в остром периоде мозгового инсульта в зависимости от его типа (баллы, M ± SD)

Показатели	ИИ (n = 34)		ВМК (n = 26)	
	1-й день	10-й день	1-й день	10-й день
Шкала NIHSS	13,5 ± 0,1	8,4 ± 0,2*	13,9 ± 0,2	8,8 ± 0,1*
Индекс мобильности Ривермида	2,2 ± 0,1	6,5 ± 0,1*	1,1 ± 0,2	4,4 ± 0,1*,°
Модифицированная шкала Ренкина	4,9 ± 0,1	3,9 ± 0,2*	5,2 ± 0,2	4,4 ± 0,1*,°
Индекс повседневной активности Бартела	20,2 ± 0,1	48,9 ± 0,2*	15,2 ± 0,2	30,4 ± 0,1*,°

Примечание (здесь и в табл. 2): M — среднее арифметическое; SD — стандартное отклонение; * — $p < 0,05$ — достоверные различия показателя по сравнению с исходными; ° — $p < 0,05$ — достоверные различия показателя у пациентов с ИИ и ВМК.

пациентов с ИИ полученный результат соответствовал умеренным признакам инвалидности, тогда как у пациентов с ВМК на 10-й день заболевания средний балл трактовался как выраженное нарушение жизнедеятельности (табл. 1).

При анализе динамики уровня повседневной активности по индексу Бартела отмечено улучшение показателей к 10-му дню исследования как у пациентов с ИИ, так и с ВМК ($p < 0,05$). Средний результат был выше у пациентов с ИИ ($48,9 \pm 0,2$ балла) по сравнению с больными с ВМК ($30,4 \pm 0,1$ балла) ($p < 0,05$), однако в обеих группах его следует расценивать как выраженную зависимость в повседневной жизни и возможность дальнейшей реабилитации с постоперационным сопровождением (табл. 1).

Исходный средний уровень ФИ в крови пациентов с ВМК ($21,52 \pm 0,27$ мг%) превышал аналогичный показатель у здоровых лиц ($5,79 \pm 0,35$ мг%) ($p < 0,01$). В 1-й день

у больных с ИИ наблюдалось, наоборот, незначительное снижение содержания ФИ в крови по сравнению с контрольной группой до $3,89 \pm 0,55$ мг%. На 10-й день заболевания у пациентов с ВМК отмечалась тенденция к снижению среднего уровня ФИ в крови больных до $19,22 \pm 0,57$ мг%, тогда как у пациентов с ИИ наблюдался резкий рост содержания ФИ в крови по сравнению с 1-м днем и аналогичным показателем контрольной группой ($20,89 \pm 0,25$ мг%; $p < 0,01$).

У пациентов с ВМК выявлены достоверные корреляции между средним уровнем содержания ФИ в крови и выраженностью неврологической симптоматики по шкале NIHSS, а также средними баллами по индексу Ривермида, шкале Ренкина и индексу Бартела, которые оказались более сильными на 10-й день заболевания (соответственно $r = 0,72$, $r = -0,53$, $r = 0,64$ и $r = -0,68$; $p < 0,01$), чем в 1-й день ($r = 0,47$, $r = -0,34$, $r = 0,37$ и $r =$

$-0,38$; $p < 0,05$). У пациентов с ИИ достоверные корреляции средней силы между вышеуказанными показателями обнаружены только на 10-й день заболевания ($r = 0,58$, $r = -0,44$, $r = 0,47$ и $r = -0,48$; $p < 0,05$).

При инфракрасной спектроскопии крови больных с ВМК установлено исходное увеличение показателей степени поглощения электромагнитных волн в диапазоне частот $3\ 085-1\ 610$ см⁻¹, указывающее на присутствие ряда фракций мембранных фосфолипидов. У всех пациентов с ВМК в 1-й день заболевания при сопоставлении с контрольной группой достоверно ($p < 0,05-0,01$) увеличивались концентрации атерогенных липидов (2-й канал), недифференцируемого полиморфного макромолекулярного состава сыворотки крови (3-й — опорный), СФМ и ФХ (4-й). Без значительных изменений оставались комплексы атерогенных липидов с ФЛ (1-й канал), СФМ (5-й), метиленовых и метиловых соедине-

Таблица 2
Динамика показателей инфракрасной спектроскопии липидных комплексов крови у пациентов в остром периоде мозгового инсульта в зависимости от его типа (процент поглощения, M ± SD)

Каналы поглощения	Контрольная группа (n = 20)	ИИ (n = 34)		ВМК (n = 26)	
		1-й день	10-й день	1-й день	10-й день
1-й	0	0	5,50 ± 0,03	0,40 ± 0,01	0,70 ± 0,01
2-й	7,60 ± 0,05	0,10 ± 0,01##	29,70 ± 0,21***	38,20 ± 0,15°##	48,60 ± 0,21°##
3-й	25,50 ± 0,16	0,20 ± 0,01##	39,80 ± 0,25***	44,40 ± 0,11°##	54,70 ± 0,28°##
4-й	16,30 ± 0,09	0,40 ± 0,01##	28,60 ± 0,23***	53,00 ± 0,12°##	65,50 ± 0,2°##
5-й	7,30 ± 0,02	0,10 ± 0,01##	19,40 ± 0,12***	8,30 ± 0,11°	13,90 ± 0,09
6-й	12,30 ± 0,13	0,10 ± 0,01##	18,20 ± 0,12**	19,20 ± 0,11°	22,70 ± 0,19#
7-й	14,70 ± 0,12	0	19,00 ± 0,21	15,80 ± 0,12°	18,50 ± 0,10
8-й	10,90 ± 0,09	0	31,10 ± 0,21##	12,40 ± 0,11°	19,50 ± 0,10°
9-й	14,20 ± 0,12	0,20 ± 0,01##	32,50 ± 0,16***	12,60 ± 0,11°	15,90 ± 0,19°

Примечание: ** — $p < 0,01$ — достоверные различия показателя по сравнению с исходными; ° — $p < 0,01$ — достоверные различия показателя у пациентов с ИИ и ВМК; # — $p < 0,05$; ## — $p < 0,01$ — достоверные различия показателя по сравнению с контрольной группой (здоровые лица).

ний (6-й), ФЛ и ЖК (7-й), комплекса всех ФЛ, не включающего СФМ (8-й), ФХ и ФС (9-й). При этом в 1-й день у всех больных с ИИ наблюдалось, наоборот, резкое снижение показателей степени поглощения инфракрасного излучения крови в диапазоне длин волн 3085–963 см⁻¹ по сравнению с пациентами с ВМК и контрольной группой ($p < 0,01$). К 10-му дню заболевания у больных с ВМК наблюдалось дальнейшее, по сравнению с 1-м днем и особенно с контрольной группой ($p < 0,05–0,01$), увеличение концентрации как атерогенных липидов, так и ФЛ на 2-м, 3-м и 4-м каналах. У пациентов с ИИ к 10-му дню заболевания также происходило резкое увеличение содержания липидно-фосфолипидных комплексов крови по сравнению с показателями 1-го дня заболевания и контрольной группы ($p < 0,05–0,01$) (табл. 2).

Таким образом, в острейшем периоде у пациентов с ВМК наблюдается резкое увеличение содержания в сыворотке крови некоторых фракций ФЛ, в том числе ФИ, в то время как у больных с ИИ регистрируется резкое снижение показателей фосфо- и атерогенных липидов сыворотки крови. При инфракрасной спектрометрии крови у пациентов с ИИ коэффициенты пропускания в диапазоне длин волн 3085–1610 см⁻¹ находились в пределах от 0,1 до 0,4%, у больных с ВМК — от 38,2 до 53,0%, в контрольной группе — от 7,6 до 25,5% ($p < 0,05–0,01$). Установленные различия количественных характеристик поглощения инфракрасного излучения можно использовать в клинической практике для сокращения сроков обследования больных и дифференциальной диагностики ИИ и ВМК в острейшем периоде. Установлены взаимосвязи между уровнем ФИ в крови и выраженностью неврологического дефицита, уровнями повседневной активности и функциональной независимости пациентов в остром периоде мозгового инсульта.

Выявленные существенные различия уровня ФИ в крови и показате-

лей степени поглощения электромагнитных волн инфракрасного спектра в острейшем периоде ИИ и ВМК отражают неодинаковые темп и тяжесть деструкции клеточных элементов вещества головного мозга при этих двух клинических формах ОНМК. Исходно высокий уровень ФИ в крови и повышение показателей степени поглощения инфракрасного излучения крови в диапазоне длин волн 3085–1610 см⁻¹ у больных с ВМК отражает массивную деструкцию ФЛ мембран нервных и глиальных клеток, происходящую в быстром темпе в результате непосредственного повреждающего воздействия изливающейся крови и стремительно нарастающей гипоксии мозга. Повреждение нейрональных мембран приводит к резкому повышению проницаемости гематоэнцефалического барьера и избыточному проникновению фосфолипидных фракций, в первую очередь ФИ, из ткани мозга в кровь, что резко изменяет физико-химические свойства и инфракрасно-спектральные характеристики последней. Исходно низкий уровень ФИ в крови и снижение показателей степени поглощения электромагнитных волн в диапазоне частот 3085–963 см⁻¹ у больных с ИИ объясняется медленным темпом и меньшей выраженностью деструкции клеточных мембран, менее выраженным повреждением гематоэнцефалического барьера и менее значительным накоплением в крови фракций мембранных ФЛ. Кроме того, в условиях фокальной ишемии мозга низкое содержание фосфолипидных фракций в крови обусловлено избыточным потреблением их тканью мозга в связи с активацией компенсаторных процессов и формированием коллатеральных путей кровотока, то есть с так называемым феноменом возрастающего приоритетного потребления вещества. Резкое увеличение содержания ФИ и других липидно-фосфолипидных комплексов крови, наблюдавшееся у пациентов с ИИ к 10-му дню заболевания, по сравнению с показателями 1-го дня заболевания и контрольной

группы, вероятно, связано с тем, что ишемизированная ткань головного мозга нуждается в усиленном притоке ФЛ, что отражается увеличением их концентрации в сыворотке крови [5].

Установлены взаимосвязи между уровнем ФИ в крови и выраженностью неврологического дефицита, а также уровнями повседневной активности и функциональной независимости пациентов в остром периоде инсульта. Учитывая, что увеличение содержания ФИ в крови больных является показателем дестабилизации нейрональных мембран в условиях как массивной их деструкция при ВМК, так и острой ишемии и гипоксии при ИИ [5], можно предположить, что уровень ФИ в крови пациентов с ОНМК может служить индикатором тяжести патологического цереброваскулярного процесса. В связи с этим при обследовании пациентов пожилого возраста в остром периоде ИИ и ВМК рекомендуется определять уровень ФИ в крови с целью оценки степени дестабилизации мембран нейронов и прогнозирования эффективности последующей реабилитации.

Список литературы

1. Стаховская Л. В., Котов С. В., ред. Инсульт: руководство для врачей. М.: МИА, 2013.
2. Гусев Е. Б., Коновалов А. Н., Никифоров А. С. Клиническая неврология. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2014.
3. Шмонин А. А., Панов И. Ю., Симаненкова А. В. и др. Эндогенная нейропротекция при ишемии мозга: эритропозитин, пре- и посткондиционирование. Оригинальные статьи. Экспериментальная неврология 2010; 4 (3): 29–35.
4. Федин А. И. Клинические аспекты патогенетической терапии ишемии головного мозга. Минимизация негативного прогноза. М.: ООО «АСТ», 2016.
5. Соловьева Э. Ю., Фаррахова К. И., Карнеев А. Н., Чипова Д. Т. Роль фосфолипидов при ишемическом повреждении мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова 2016; 116 (1): 104–112.
6. Шмидт Е. В. Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга. Журнал невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова 1985; 85 (9): 1281–1288.
7. Мацуль В. М., Каргаполов А. В. Использование метода проточной горизонтальной хроматографии для выделения фосфотидинозитов эндоплазматических мембран с помощью метода проточной горизонтальной хроматографии. Биохимия 1981; 46 (4): 691–698.

Для цитирования. Слюсарь Т. А., Абраменко Ю. В., Яковлев Н. А., Хорошавина К. В. Динамика показателей липидно-фосфолипидного профиля крови пациентов пожилого возраста с острым нарушением мозгового кровообращения // Медицинский алфавит. Серия «Неврология и психиатрии психиатрия». — 2019. — Т. 3. — 24 (399). — С. 45–48.

