

## ОСОБЕННОСТИ БИОХИМИЧЕСКОГО СПЕКТРА У ЛИЦ С ПРЕХОДЯЩИМИ НАРУШЕНИЯМИ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

*УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Беларусь*

В рамках поиска дополнительных диагностических критериев проходящих нарушений мозгового кровообращения был проведен сравнительный анализ показателей биохимического спектра, доступных в общеклинической практике.

В исследовании принимал участие 181 пациент с различными формами ишемии головного мозга и 31 человек группы сравнения. Было показано, что все ишемические формы повреждения головного мозга имеют однонаправленные изменения содержания общего белка, креатинина, общего билирубина и кальция сыворотки крови, отличные от таковых при фоновой патологии, что может указывать направления для дальнейших исследований.

**Ключевые слова:** *проходящие нарушения мозгового кровообращения, транзиторная ишемическая атака, церебральный гипертензивный криз, транзиторная глобальная амнезия, биохимический спектр*

### **Введение**

Преходящие нарушения мозгового кровообращения (ПНМК) в настоящее время являются одной из наиболее неопределенных форм неврологической патологии. Согласно определению Всемирной организации здравоохранения, к ПНМК относят остро возникающие эпизоды ишемии мозговой ткани, проявляющиеся очаговой или общемозговой симптоматикой и длящиеся не более 24 часов [1]. В состав ПНМК, согласно классификации сосудистых заболеваний головного мозга Е.В. Шмидта, включают транзиторные ишемические атаки (ТИА), проявляющиеся, по большей части, очаговой неврологической симптоматикой незначительной выраженности, и церебральный гипертензивный криз (ЦГК), для которого более характерно преобладание общемозговой симптоматики в виде диффузной головной боли, головокружения, атаксии, незначительного уровня нарушения сознания [2]. Кроме того, по Международной классификации болезней 10-го пересмотра, к рубрике ПНМК (G 45) также отнесена транзиторная глобальная амнезия (ТГА), состояние, характеризующееся вне-

запной доброкачественной фиксационной амнезией, сопровождающейся дезориентацией в пространстве и времени, ишемическая природа которого в настоящее время дискуссионна [2].

В отношении распространенности ПНМК точных сведений нет, так как большинство этих состояний длится не более часа и на момент осмотра врачом никаких объективных данных не выявляется [3, 4], а многие пациенты, имея нестойкую симптоматику, за медицинской помощью не обращаются [5]. Между тем, наличие в анамнезе ПНМК существенно повышает риск развития инфаркта мозга (ИМ): в течение месяца у таких пациентов он развивается в 12-20% случаев, а в течение года – в 42% [2].

ПНМК – полиэтиологичное заболевание, среди причин которого указываются атеросклероз сосудов головного мозга, артериальная гипертензия, кардиопатии, васкулопатии, нарушение гемореологии, иммунологические нарушения [4]. Такое разнообразие предрасполагающих факторов, а также отсутствие очага поражения при проведении нейровизуализации, неспецифичность изменений клинико-лабораторных

данных приводит как к гипо-, так и к гипердиагностике этих состояний в широкой медицинской практике и существенно затрудняет работу с такими пациентами.

В последние годы прошлого века появились работы, посвященные участию воспалительного процесса в патогенезе острого нарушения мозгового кровообращения. Было показано, что воспаление является обязательным компонентом развития ишемии мозговой ткани [6]. Кроме того, обращает на себя внимание факт предшествующих инсульту патологических состояний: артериальной гипертензии или атеросклероза, которые характеризуются признаками системного воспаления [7, 8].

Синдром системной воспалительной реакции представляет собой универсальный генерализованный ответ организма на различные повреждающие воздействия, в том числе и ишемическое. Отражением системного воспалительного ответа служит обнаружение повышенной экспрессии молекул клеточной адгезии, продукция цитокинов и хемоаттрактантов, а также увеличение в крови уровней маркеров неспецифического повреждения: С-реактивного белка, сывороточного амилоида, фибриногена [9]. Выбор главного звена синдрома системного воспаления показал, что гиперсекреция цитокинов есть атрибутивное свойство различного типа участвующих в процессе воспалительных клеток. Выделено несколько ключевых компонентов для определения уровня системной воспалительной реакции: коэффициент реактивности рассчитывается на основании определения в сыворотке крови интерлейкина-6, интерлейкина-8, интерлейкина-10, фактора некроза опухоли-альфа и острофазного С-реактивного белка [9].

Однако в отсутствие очага некроза и ярких проявлений системного воспаления при малых формах ишемии повышение этих показателей при ПНМК нам представляется маловероятным. Поскольку критерии системного воспаления для большинства соматических патологий, сопровождающихся органной недостаточностью,

практически не разработаны, нами предлагается рассмотрение стандартных лабораторных тестов с этой позиции.

**Цель работы:** проведение сравнительного анализа биохимических показателей сыворотки крови у лиц с различными формами ишемии головного мозга.

#### **Материал и методы исследования**

В исследовании приняло участие 212 человек: 65 пациентов с лакунарным ИМ (ЛИ) (35 женщин и 30 мужчин, средний возраст  $50,14 \pm 1,81$  лет), 28 с большим ИМ (БИ) (11 женщин, 17 мужчин, средний возраст  $51,03 \pm 2,78$ ), 43 пациентов с ТИА (24 женщины и 14 мужчин, средний возраст  $57,19 \pm 1,76$  лет), 32 – с ЦГК (26 женщин и 6 мужчин, средний возраст  $57,87 \pm 1,92$  года), 13 – с ТГА (9 женщин и 4 мужчины, средний возраст  $62,23 \pm 1,92$  года), 19 лиц – с ишемической болезнью сердца (ИБС) (7 женщин и 12 мужчин, средний возраст  $70,5 \pm 2,56$  лет) и 12 человек – с неврологическими проявлениями остеохондроза позвоночника (НПОП) (2 женщины и 10 мужчин, средний возраст  $48,64 \pm 2,03$  лет). Работа проводилась на базе инсультного отделения Гомельского областного клинического госпиталя ИОВ, а также кардиологического и реабилитационного отделений той же клиники. Основные группы составили пациенты с ТИА, ЦГК и ТГА; группу сравнения – с ИМ и ИБС; контрольную – лица с НПОП. Все группы во время пребывания в стационаре проходили клиническое обследование, включавшее, в том числе, различные показатели биохимического анализа крови, которые и явились предметом исследования. Пациентам сосудистого отделения неврологический статус оценивался в динамике.

Диагноз каждой нозологической формы выставлялся в соответствии с общепринятой клинической классификацией. Тяжесть пациентов с ИМ, как наиболее грозной патологии, была объективизирована с помощью шкалы инсульта Американского национального института здоровья (NIHSS) и шкалы оценки нарушений

жизнедеятельности Бартела. При этом тяжесть неврологических нарушений у пациентов с ИМ составила на 1-е сутки по шкале NIHSS: для ЛИ  $5,7 \pm 0,26$  балла, для БИ –  $16,32 \pm 0,88$ . По шкале Бартела в этот же период пациенты показали  $70,37 \pm 2,64$  балла для ЛИ и  $22,85 \pm 3,56$  – для БИ. На момент выписки из отделения оценка по шкале NIHSS имела следующий вид:  $1,77 \pm 0,22$  балла при ЛИ,  $9,67 \pm 1,21$  балла – при БИ. По шкале Бартела пациенты набрали  $95,09 \pm 1,72$  балла у лиц с ЛИ и  $55,93 \pm 6,77$  – с БИ. В клинической картине пациентов с ТИА преобладали жалобы на онемение конечностей (44,19%), головную боль (44,19%), головокружение (39,53%), слабость в конечностях (32,56%), изменение речи (23,25%). В приемном покое при поступлении был выявлен: легкий лево- или правосторонний гемипарез (76,74%), асимметрия носогубных складок (67,44%), неустойчивость в позе Ромберга (65,11%), асимметрия глубоких рефлексов, сочетающаяся с симптомом Бабинского (55,81%), гипестезия в половине тела или лица (37,21%). Лица с диагнозом «ЦГК» в 69,56% случаев предъявляли жалобы на головокружение, 65,22% – на головную боль, 43,48% – тошноту или рвоту. Объективно был выявлен легкий лево- или правосторонний гемипарез (73,91%), статокINETические нарушения (52,17%), асимметрия оскала (47,83%), признаки односторонней пирамидной недостаточности (25,09%). При ТГА в 100% случаев при поступлении пациенты жалоб не предъявляли. Со слов очевидцев или родственников, пострадавшие становились дезориентированными в месте и времени, что создавало ощущение неадекватности поведения. Во время осмотра на вторые сутки пребывания в стационаре сами обследуемые жаловались на нарушение памяти за период заболевания.

Пациенты с ИБС не имели признаков неврологического дефицита в 63,16% случаев; в 37,84% были выявлены отдельные рефлексы орального автоматизма. У обследуемых с НПОП преобладали жалобы на боль в спине легкой или умеренной степе-

ни выраженности, определялось снижение мышечной силы в стопе до 3-4-х баллов, обусловленное компрессией спинномозговых корешков.

Статистический анализ данных исследования проводили с помощью методов описательной и непараметрической статистики с использованием программы «STATISTICA 7.0».

### Результаты исследования

В результате проведенного сравнительного анализа нами было показано некоторое отличие показателей биохимического анализа крови при различных формах нарушения мозгового кровообращения (рисунок 1).

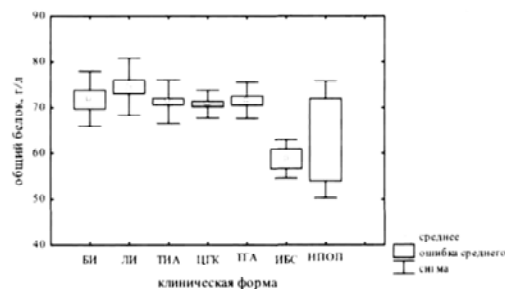


Рисунок 1 – Распределение уровня общего белка сыворотки крови

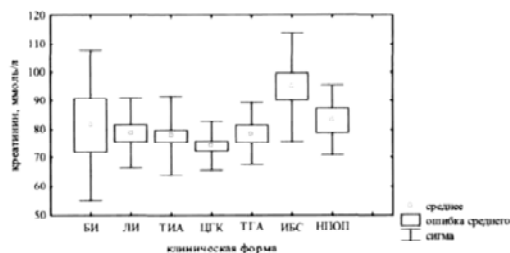
В первую очередь обращает на себя внимание увеличение содержания общего белка у пациентов с ПНМК по сравнению с таковым в группе лиц с ИБС: ТИА  $72,35 \pm 0,74$  г/л;  $p < 0,01$  по отношению к ИБС ( $58,82 \pm 0,96$  г/л); ЦГК  $70,88 \pm 0,61$  г/л;  $p < 0,01$  по отношению к ИБС; ТГА  $71,62 \pm 1,07$  г/л;  $p < 0,01$  по отношению к ИБС. Обращает на себя внимание отсутствие различий по исследуемому параметру в подгруппах ПНМК и с группой контроля, что можно объяснить разбросом значений в последней.

В отношении ЛИ группа ПНМК распределилась следующим образом: общий белок у лиц с ЛИ ( $74,63 \pm 1,43$  г/л) был выше, чем у обследованных с ТИА ( $72,35 \pm 0,74$  г/л;  $p < 0,05$ ) и ЦГК ( $74,63 \pm 1,43$  г/л;  $p < 0,05$ ). При ТГА ( $74,63 \pm 1,43$  г/л) наблюдалась тенденция к отличию этого параметра от такового при ЛИ ( $p < 0,1$ ).

У пациентов с БИ ( $71,87 \pm 2,1$  г/л) значения общего белка не отличались от группы ПНМК и превышали таковые при ИБС ( $p < 0,05$ ). Сравнение с контролем достоверных различий также не выявило.

Выявленные изменения предположительно можно объяснить наличием воспалительного процесса как при стойких ишемических повреждениях головного мозга, так и в случае полного восстановления морфологии мозгового вещества и нарушенных функций. В последнем случае, в отсутствие морфологического дефекта, можно предположить участие фактора системного характера, вызывающего подобные изменения.

Различий в показателях мочевины нами выявлено не было. Исследуемый параметр распределился равномерно среди всех рассматриваемых групп. При этом, однако, уровень креатинина плазмы крови существенно отличался у исследуемого контингента лиц в зависимости от тяжести поражения мозгового вещества, а также клинической группы (рисунок 2).

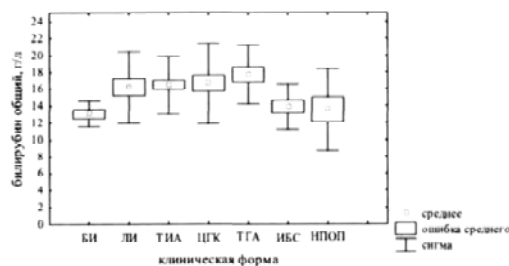


**Рисунок 2** – Распределение уровня креатинина сыворотки крови

При ИМ (БИ ( $81,38 \pm 7,36$  ммоль/л), ЛИ ( $78,67 \pm 2,90$  ммоль/л) и ПНМК (ТИА ( $77,69 \pm 2,14$  ммоль/л), ЦГК ( $74,17 \pm 1,79$  ммоль/л), ТГА ( $78,46 \pm 3,01$  ммоль/л) уровень креатинина сыворотки крови был значительно ниже такового у лиц с ИБС ( $94,87 \pm 3,86$  ммоль/л;  $p < 0,05$  по отношению ко всем группам). Но при этом исследуемый показатель не имел отличий от такового у пациентов с НПОП ( $83,13 \pm 4,36$  ммоль/л). Имеющееся различие, по нашему мнению, отражает различные механизмы формирования системного воспаления при ИБС и

ишемии головного мозга. Уровень креатинина повышается в крови при разрушении мышечной ткани, что может указывать на медленные процессы деструкции ткани сердечной мышцы при ИБС и (или) снижение почечного кровотока. В случае нарушения мозгового кровообращения этот параметр примерно равен таковому в контроле.

Интересную картину представляет собой также изменение содержания в крови общего билирубина (рисунок 3).



**Рисунок 3** – Распределение уровня общего билирубина сыворотки крови

При отсутствии выхода за пределы референтных значений наблюдается существенная разница этого показателя между группами с ПНМК (ТИА ( $16,45 \pm 0,53$  г/л), ЦГК ( $16,66 \pm 0,97$  г/л), ТГА ( $17,72 \pm 0,97$  г/л), НПОП ( $13,59 \pm 1,46$  г/л;  $p < 0,05$  для всех подгрупп) и ЛИ ( $16,23 \pm 0,97$  г/л;  $p < 0,01$ ). Различий между собой при малой ишемии мозга выявлено не было.

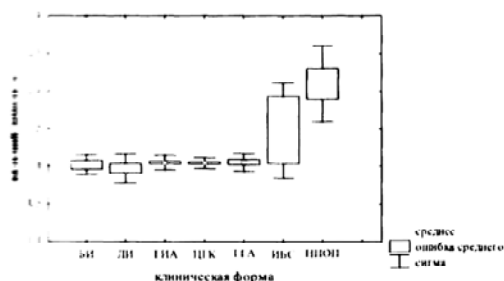
Аналогично предыдущему выглядел сравнительный анализ с лицами с диагнозом ИБС ( $13,89 \pm 0,56$  г/л;  $p < 0,05$  для всех подгрупп ПНМК и ЛИ).

В отношении БИ ( $13,08 \pm 0,53$  г/л) различий с контрольной группой и группой сравнения нами найдено не было, но при этом параметр такового был существенно ниже, чем при малых формах ишемии головного мозга ( $p < 0,05$  для всех подгрупп ПНМК и ЛИ).

Повышение уровня билирубина в крови традиционно связывается с деструкцией ткани печени [7]. Однако, в случае нашего исследования, клинически значимых изменений со стороны печени и желчного пузыря диагностировано не было. Полученные результаты предполагают дальнейший по-

и дополнительных патологических механизмов, лежащих в основе нарушений мозгового кровообращения.

В протоколы диагностики и лечения неврологических заболеваний входит определение в сыворотке крови четырех основных электролитов: калия, натрия, хлора и кальция [7]. Уровень калия и натрия, как основных внутри- и внеклеточных катионов во всех группах был примерно одинаков. Концентрация ионов хлора также отличалась незначительно. Вызвал интерес уровень кальция сыворотки крови, который в нашем исследовании значительно снижался у лиц с ишемией головного мозга, выходя за границы нижней нормы этого индикатора (2,20-2,50 ммоль/л) (рисунок 4).



**Рисунок 4** – Распределение уровня кальция сыворотки крови

Обращает на себя внимание практически равномерные значения изучаемого показателя в группах ИМ (БИ (1,02±0,06 г/л), ЛИ (0,97±0,06 г/л) и ПНМК (ТИА (1,05±0,02 г/л), ЦГК (1,04±0,02 г/л), ТГА (1,05±0,03 г/л).

Сравнение уровня кальция пациентов изучаемых групп с таковым в группе ИБС (1,48±1,82 г/л) не выявило значимых отличий, что можно объяснить большим разбросом значений в ней. Однако этот параметр был существенно ниже такового в контрольной группе НПОП (2,10±0,2 г/л;  $p < 0,05$  для всех подгрупп ПНМК и МИ).

Снижение уровня кальция в организме человека возможно в отсутствие иных причин совместно с магниемией. Последняя ситуация достаточно хорошо известна и предшествует ишемии головного мозга [10]. В отношении самого кальция, имеются указания в литературных источниках,

что его недостаток, связанный с выпадением или адсорбцией извести, способствует гипоксии мозга и появлению диффузных ишемических изменений нервных клеток, т.к. ионы кальция в клетках мозга стимулируют потребление кислорода [11]. Дальнейшим направлением наших исследований представляется изучение различных фракций кальция при ПНМК для уточнения их диагностического значения.

Дополнительное проведение корреляционного анализа уровня кальция со степенью выраженности неврологических нарушений по шкале NIHSS и шкале Бартела у лиц с ИМ показало высокую прямую корреляционную связь между этим параметром и клиникой (NIHSS 1 – коэффициент корреляции 0,75,  $p < 0,05$ ; NIHSS 2 – 0,91,  $p < 0,01$ ; NIHSS 3 – 0,95,  $p < 0,001$ ). По шкале Бартела на первые сутки – коэффициент корреляции – 0,9 ( $p < 0,01$ ); на 10-е – 0,93 ( $p < 0,001$ ); на 15-е – 0,81 ( $p < 0,01$ ). У пациентов с ТИА выявлена слабая отрицательная корреляционная связь между двигательными нарушениями и исследуемым параметром – 0,42 ( $p < 0,1$ ). При ТГА коэффициент составил 0,61 ( $p < 0,1$ ). Учитывая вышеизложенные данные, можно утверждать, что изучение уровня кальция периферической крови перспективно в диагностическом плане при ИМ и ПНМК и требует дальнейшего изучения.

### Заключение

Таким образом, в результате проведенного сравнительного анализа стандартного биохимического спектра, доступного клинической лаборатории стационара, осуществляющего госпитализацию больных с нарушениями мозгового кровообращения, нами был показан ряд особенностей, характерных для ПНМК и отличающий их от пациентов с фоновыми заболеваниями. Обращает на себя внимание изменение концентрации общего белка, предположительно связанного с аутоиммунным ответом при ишемии мозговой ткани [6]. Уровень креатинина сыворотки крови, примерно равный таковому в контроле и повышенный у пациентов с ИБС, не представляется

перспективным в диагностическом отношении и указывает на интактность мышечной ткани при малых формах ишемии мозга. Большой разброс значений на фоне БИ требует дальнейшего изучения, но не является целью нашего исследования.

Более высокая концентрация билирубина, присущая только малым формам ишемии и не присутствующая у лиц с БИ, интересна и, возможно, требует дальнейшего исследования.

Наиболее перспективно в диагностическом плане определение уровня кальция периферической крови, который снижается при ИМ и ПНМК, и степень снижения его коррелирует с выраженностью клинической симптоматики.

#### **Библиографический список**

1. Яхно, Н.Н. Болезни нервной системы / Под ред. Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульмана. – М: Медицина. – 2001. – Т. 1. – 743 с.
2. Лихачёв, С.А. Транзиторные ишемические атаки: этиология, патогенез, классификация, клиника, диагностика / С.А. Лихачев, А.В. Астапенко, Н.Н. Белявский // Мед. Новости. – 2003. – №10. – С. 31-37.
3. Транзиторная глобальная амнезия. Очаговые изменения на диффузионно-взвешенных томограммах и цереброваскулярные заболевания / К. Энзингер [и др.] // Stroke (Инсульт). – 2008. – №5. – С. 32-38.
4. Возможности методов искусственного интеллекта для дифференциальной диагностики подтипов транзиторных ишемических атак / В.В. Евстигнеев [и др.] // ARS MEDICA. – 2009. – № 3 (13). – С. 60-72.
5. Транзиторные ишемические атаки в клинической практике: диагностика и неотложная помощь в XXI веке / В.А. Яворская [и др.] // Практическая ангиология. – 2006. – №1(2). – С. 3-9.
6. Гусев, Е.И. Ишемия головного мозга / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова. – М: Медицина. – 2001. – 327 с.
7. Синдром острой церебральной недостаточности / А. А. Белкин [и др.] // Интенсивная терапия. – 2006. – №4. – С. 127-134.
8. Юршевич, Е.А. Артериальная гипертензия, как фактор риска острой и хронической ишемии мозга / Е.А. Юршевич // ARS MEDICA. – 2009. – № 3 (13). – С. 119-131.
9. Гусев, Е.Ю. Системное воспаление с позиции теории типового патологического процесса / Е.Ю. Гусев, В.А. Черешнев, Л.Н. Юрченко // Цитокины и воспаление. – 2007. – № 4. – С. 9-21.
10. Васильева, Е.М. Биохимические изменения при неврологической патологии / Е.М. Васильева, М.И. Баканов // Биомедицинская химия. – 2005. – Т. 51(6). – С. 581-602.
11. Громова, О.А. Нейрохимия макро- и микроэлементов / О.А. Громова, А.В. Кудрин. – М. – 2001. – 272 с.

#### **N.V. Galinovskaya, N.N. Usova, O.V. Lyshchenko, E.V. Ivanashko, V.Ja. Latysheva FEATURES OF A BIOCHEMICAL SPECTRUM IN PERSONS WITH TRANSIENT ISCHAEMIC ATTACK**

Within the limits of search of additional diagnostic criteria of transient Ischaemic attack the comparative analysis of indicators of the biochemical spectrum accessible in clinical practice has been carried out.

181 patients with various forms of anencephalemia\cerebral ischemia and 31 persons of the control group took part in the research. It has been shown that all ischemic forms of brain damage have unidirectional changes of total protein content, creatinine, total bilirubin and blood serum calcium which are distinct from those at a background pathology that can specify directions for further research.

*Keywords: transitional ischemic attack, cerebral hypertensive crisis, transient global amnesia, biochemical spectrum*

*Поступила 22.02.11*