

га, уменьшились гиперкинезы. Однако, через 10 дней от начала заболевания состояние больной резко ухудшилось: развилось нарушение сознания до сопора, появилась плегия в правых конечностях с гипотонией и со снижением рефлексов с той же стороны. Менингеальные знаки стали более выраженными — ригидность затылочных мышц на 2 см, симптом Кернига на 150 градусов. Повторная люмбальная пункция дала следующие результаты: ликвор чистый, прозрачный, цитоз, белок в норме. В связи с полученными данными было сделано предположение о повторном инсульте в бассейн левой средней мозговой артерии уже ишемического характера, к лечению подключили реополиглюкин, пирасетам, гепарин, мексидол. Была проведена РКТ головного мозга, данные которой приводятся ниже. Выполнено исследование черепа по стандартной программе без контрастного усиления изображения. На томограммах получены изображения суб- и супратенториальных образований головного мозга. Патологических изменений костей основания и свода черепа не выявлено. Костные структуры турецкого седла не изменены, симметричны. Каналы зрительных нервов свободны. Ретроульбарное пространство без патологии. На полученных томограммах справа в теменной области определяется гиподенсивная зона 2,3x3,9 см, неоднородной структуры с участками уплотнения неправильной формы, средней плотностью 43 ед. Н. (геморагический компонент) — больше данных за течение острого нарушения мозгового кровообращения. Слева в височно-теменной области выявляется гиподенсивная зона неправильной формы 3,6x4,5 см, средней плотностью 20 ед. Н. — ишемия. Срединные структуры мозга не смещены. Конвекситальные борозды, силвиевы шели расширены и углублены. Желудочковая система расширена, передний рог левого бокового желудочка несколько поджат. Уплотнена основная артерия. Обызвествлены сосуды сифона внутренней сонной артерии. Выявляются единичные микрокальцинаты в проекции базальных ядер.

Заключение. Геморагический очаг в теменной области справа и ишемический инсульт в левой височно-теменной области.

Несмотря на проведение интенсивной терапии состояние больной оставалось крайне тяжелым, нарастали признаки отека мозга, расстройство сознания вплоть до комы II-III, через 11 дней после перенесенного повторного инсульта была констатирована смерть.

Второй клинический случай иллюстрирует развитие ишемического инсульта в остром периоде геморагического, причем с локализацией поражения в разных полушариях.

Анализ литературных данных и вышеописанные случаи показывают, что сочетанные инсульты явление не такое уж редкое, особенно в группе больных с кардиальной патологией. Для диагностики этих поражений необходимо использовать нейровизуализацию, так как поставить клинически диагноз достаточно сложно.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акимов Г. А. и др. Клинико-морфологические особенности сложных инсультов. // Ж. невропатол. и психиатр. — 1989. — № 7. — С. 88-92.
2. Виленский Б. С. Инсульт: профилактика, диагностика и лечение. — Ст-Петербург, «Фолиант», 2002, 397 с.
3. Mayberg M. R. Cerebral vasospasm. *Neurosurg Clin North Am.* — 1998; 3: 615-627.
4. Macdonald R. L., Weir B. K. A review of hemoglobin and the pathogenesis of cerebral vasospasm. *Stroke.* — 1991; 22: 971-982.
5. Qureshi A. I., Sung G. Y., Razumovsky A. Y., Lane K., Straw R. N., Ulatowski J. A. Early identification of patients at risk for symptomatic vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med.* — 2000; 28: 984-990.
6. Lasner T. M., Weil R. J., Riina H. A., King J. T. Jr., Zager E. L., Raps E. C., Flamm E. S. Cigarette smoking-induced increase in the risk of symptomatic vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* — 1997; 87: 381-384.
7. Charpentier C., Audibert G., Guillemin F., Civit T., Ducrocq X., Bracad S., Hepner H., Picard L., Laxenaire M. C. Multivariate analysis of predictors of cerebral vasospasm occurrence after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* — 1999; 30: 1402-1408.
8. Sudlow C. L., Willow C. P. Comparable studies of the incidence of stroke and its pathological types: results from an international collaboration. *International Stroke Incidence Collaboration. Stroke.* — 1997; 28(3): 491-93.
9. Warlow C. P., Dennis M. S., van Gijn J., et al. What caused this transient or persisting ischaemic event? In: *Stroke: a practical guide to management.* Oxford: Blackwell Science. — 2001: 223-300.
10. The Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) Study Group. A randomized trial of anticoagulants versus aspirin after cerebral ischemia of presumed arterial origin. *Ann Neurol.* — 1997; 42(6): 857-65.
11. Anderson C. S., Chakera T. N. I., Stewart-Wynne E. G., et al. Spectrum of primary intracerebral haemorrhage in Perth, Western Australia, 1989-90: incidence and outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* — 1994; 57(8): 936-40.
12. Ariesen M. J., A. Algra, C. P. Warlow, P. M. Rothwell. Predictors of risk of intracerebral haemorrhage in patients with a history of TIA or minor ischaemic Stroke. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* — 2006; 77: 92-94.

Особенности ишемического инсульта у больных с различной скоростью Na^+/Li^+ противотранспорта в мембране эритроцита

Д. Р. ХАСАНОВА, А. Н. ОСЛОПОВ, Э. М. МУХУТДИНОВА, М. М. ИБАТУЛЛИН, Э. А. КИТАЕВА.
Кафедра неврологии и нейрохирургии ФПДО КГМУ,
Кафедра пропедевтики внутренних болезней КГМУ, МКДЦ

Введение

Механизмы церебральной ишемии, приводящие к гибели нейронов, связаны с патобиохимическими процессами, протекающими на уровне клеточных мембран. Именно клеточная мембрана является плацдармом всех изменений, которые приводят к смерти клеток при сосудистой катастрофе. Во многих работах было показано, что структурно-функциональное состояние плазматической мембраны, а именно состояние катионтранспортной функции является генетически детерминированным и постоянным для клеток всего организма признаком.

В работах Ю. В. Постнова и др. (1987 г.) показано, что в основе мембранной патологии, характеризующейся нарушением диффузии одновалентных катионов и кальция, лежит увеличение скорости пассивного трансмембранного ионотранспорта [5]. Одним из его видов являются Na^+/H^+ обменники (NHE). NHE составляют группу интегральных мембранных белков, экспрессируемых во всех тканях организма, которые осуществляют трансмембранный обмен ионов Na^+ на ионы H^+ . Их основная физиоло-

гическая функция — регуляция внутриклеточного pH, защита клетки от закисления цитоплазмы, контроль клеточного объема и трансэпителиальный транспорт Na^+ , H^+ , Cl^- . Наиболее широко распространена NHE-1 изоформа белка, которая была первой клонирована из тканей человека. В настоящий момент она является наиболее изученной и полно охарактеризованной. NHE-1 осуществляет электронейтральный обмен внутриклеточных протонов на внеклеточные ионы натрия. Процесс происходит без специальных энергетических затрат. Энергия для изгнания H^+ обеспечивается направленным внутрь клетки электрохимическим градиентом Na^+ . Кроме того, Na^+/H^+ обмен модулируется уровнем внутриклеточного Ca^{2+} .

Наиболее изученным лабораторным маркером пассивного трансмембранного ионного транспорта выступает скорость Na^+/Li^+ противотранспорта (Na^+/Li^+ countertransport — NLC) в мембране эритроцита, определяемого по методу Canessa M. L. (1980 г.) [8]. Выявлено, что высокая скорость NLC приводит к снижению мембранного потенциала клетки, определяя высокий уровень ее

возбудимости. Патогенетически значимым следствием этого является повышение проницаемости потенциалзависимых Са-каналов, и, соответственно, увеличение потока ионов Са²⁺ внутрь клетки. В цитоплазме клетки создается избыточная концентрация ионов Са²⁺, усиливается его депонирование в митохондриях, нарушается кальциевый гомеостаз, сдвигается цитоплазматический рН в сторону более высоких его значений. В обычных условиях деполяризация мембраны клетки компенсирована за счет усиленной функции Na-насоса. В критических ситуациях происходит декомпенсация. В клетке же развивается комплекс адаптивных процессов, названных «клеточный ресеттинг» [6]. Развитие клеточного ресеттинга должно затрагивать все кальций-регулируемые клеточные системы, ограничивая пределы адаптационной способности клеток к различным воздействиям, в том числе при нарушениях мозгового кровообращения.

Внутриклеточный Са²⁺ играет ключевую роль в быстрых реакциях глутамат-кальциевого каскада, разворачивающихся в первые минуты после сосудистого инцидента на фоне ишемии и лежащих в основе некротической смерти нейрона [2, 11]. Са²⁺ поступает в клетку через агонист-зависимые кальциевые каналы, которые контролируются рецепторами, активизирующимися возбуждающими аминергическими нейротрансмиттерами — глутаматом и аспаргатам. [10]. В то же время в условиях снижения величины электрического потенциала мембраны, обусловленного высокой скоростью NHE, значительно уменьшена скорость обратного захвата медиаторов в синаптической щели, что увеличивает время контакта медиатора с рецепторами постсинаптической мембраны [5]. Также в работе О. В. Булашовой и др. (2003 г.) показано, что в условиях повышенной скорости мембранного ионотранспорта, нейротрансмиттеры из окончаний ишемизированных нейронов выделяются в межклеточное пространство в избыточном количестве [1].

Не меньшее значение представляет выявление зависимости нарушений диффузионных свойств клеток (количественно измеряемые методом DWI MPT), от структурно-функционального состояния мембран. При ишемии ткани нарушается механизм, обеспечивающий равновесие между интра- и экстрацеллюлярной жидкостью. В результате происходит накопление внутриклеточной жидкости со снижением общей скорости микроскопического движения воды в ткани, которая на DWI выглядит яркой. Показатель, по которому оценивают изменения при ИИ на ДВ-MPT, является измеряемый коэффициент диффузии, (ИКД), или ADC (apparent diffusion coefficient) — метод, основанный на оценке диффузии свободной воды в тканях [3]. При ишемии мозга происходит уменьшение скорости диффузии и изменяется степень снижения МР-сигнала. Низкие показатели ИКД всегда сочетаются с тяжелыми степенями ишемии, которые часто подвергаются вторичным геморагиям. Среднее значение ИКД здорового мозга равно $(0,92 \pm 0,29) \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$, в то время как в ишемизированных областях ИКД снижается более чем на 50% [7]. Возможно, сочетанная оценка ИКД и NLC поможет в выборе тактики лечения.

Таким образом, значимость структурно-функциональных свойств мембран несомненна. Учитывая изложенные факты, можно предположить, что у лиц с высокими скоростями NLC, этапы «ишемического каскада» будут протекать с большей выраженностью, и это клинически проявится более тяжелым течением заболевания и худшим регрессом неврологического дефицита. Это определяет интерес к изучению одной из генетически заданных характеристик структурно-функционального состояния клеточных мембран — скорости пассивного трансмембранного ионотранспорта, в формировании особенностей течения острого периода ишемического инсульта (ИИ).

Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей клиники, тяжести, течения острого периода ИИ, показателей DWI MPT в ассоциации со шкалой распределения скорости NLC для выявления возможных специфических закономерностей.

Материалы и методы

Обследовано 26 больных в возрасте от 44 до 73 лет (средний возраст $61,4 \pm 2,2$) в остром периоде атеротромботического и кардиоэмболического ИИ в бассейне внутренней сонной артерии (ВСА). Диагноз устанавливался по критериям НИИ РАМН (2000 г.). Неврологический и соматический статус оценивался по общепринятой методике. Динамическая оценка состояния больных проводилась на момент поступления (в первые 3 часа от начала манифестации инсульта), на фоне стандартной терапии на 5, 14 и 21 сутки с использованием ряда шкал.

Степень угнетения сознания оценивалась по шкале комы Glasgow [12], неврологический дефицит — по шкале NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale), функциональный дефицит — по шкале Barthel (1965 г.). Все пациенты наряду с базисной терапией с первого дня получали сульфат магния 25% 5,0 мл в/в и полипептидный препарат (церебролизин или актовегин) в средней дозировке.

Объективизация размера очага и «глубины» поражения с оценкой измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) проводи-

лась по данным MPT головного мозга на аппарате General Electric в режимах T1, T2, FLAIR, DWI, 3DТOF.

Для стандартизации в анализ были включены больные с уровнем сознания на момент поступления по шкале комы Глазго не менее 13 баллов, с величиной очага не более 1/3 зоны васкуляризации ВСА.

Уровень скорости пассивного трансмембранного ионотранспорта оценивался по максимальной скорости Na⁺/Li⁺ противотранспорта в мембране эритроцита [5, 8]. Метод определения скорости NLC заключался в измерении обмена внутриклеточного лития в нагруженных этим ионом клетках на внеклеточный натрий из среды инкубации. Для этого Na⁺ замещали в эритроцитах на Li⁺ путем прединкубации (в течение 3-х часов) в среде, содержащей изотоническую смесь концентрации LiCl при блокированной убаином Na⁺-K⁺-АТФазе. О скорости Na⁺-Li⁺ обмена судили по разности выхода Li⁺ (через 60 минут инкубации) в среду, содержащую изотоническую концентрацию NaCl, и среду, содержащую изотоническую смесь MgCl₂ и сахарозы. Кинетику выхода лития из клеток регистрировали методом атомно-абсорбционной спектрофотометрии в эмиссионном режиме. Диапазон скорости NLC у обследованных варьировал в пределах от 159 до 487 мкмоль Li⁺/литр·кл·час. Наиболее оптимальным, по данным ранее проведенных исследований, является изучение клинических ассоциаций с квартильным распределением по квантильному методу значений NLC [4]. Больные были объединены в 2 группы (гр.) по 13 человек. Первую группу составили больные с условно «низкими» значениями NLC до 271 мкмоль Li⁺/литр·кл·час, относящиеся к I и II квартилям, вторую — с условно «высокими» от 272 мкмоль Li⁺/литр·кл·час, относящиеся к III и IV квартилям.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ BIostatistics 4,0. Рассчитывали средние величины, средние стандартные ошибки и доверительный 95% интервал. Гипотезу о равенстве средних оценивали по дисперсионному анализу или по t-критерию Стьюдента. Вероятность того, что статистические выборки отличались друг от друга, существовали при $p < 0,05$.

Результаты

На момент поступления средний балл (б) по шкале NIHSS среди больных обеих групп достоверно не отличался и составил $7,9 \pm 1,4$ б. в 1 гр. и $8,6 \pm 1,9$ б. во 2 гр. ($p > 0,05$). Не было выявлено достоверной разницы на 5 и 14 сутки заболевания. На 5 сутки выраженность симптоматики уменьшилась на $5,2 \pm 0,8$ б. и $4,3 \pm 0,2$ б. ($p > 0,05$), к 14 суткам улучшение показателей отмечалось на $5,7 \pm 0,8$ б. в 1 группе и на $4,3 \pm 0,2$ б. во второй группе ($p > 0,05$). Статистически значимая разница определялась к 21 суткам и составила $6,5 \pm 0,9$ б. и $5,7 \pm 0,4$ б. ($p < 0,04$) в 1 гр. и 2 гр., соответственно.

Аналогичная ситуация наблюдалась и при анализе функционального дефицита, оцениваемого по шкале Barthel. На момент поступления в стационар достоверной разницы в группах не обнаружено — средний балл в 1 гр. составил $61,1 \pm 8,5$ б., во 2 гр. $64,4 \pm 9,2$ б. ($p > 0,05$). Динамика по баллам к 5 суткам установлена на $33,9 \pm 5,1$ б. в 1 гр. и $22,2 \pm 2,1$ б. во 2 гр. ($p > 0,05$), к 14 суткам $39,5 \pm 5,7$ б. в 1 гр. и $31,7 \pm 3,7$ б. во 2 гр. ($p > 0,05$). У больных отмечалась достоверная разница в динамике к 21 суткам: $42,8 \pm 6,9$ б. и $32,3 \pm 3,7$ б. ($p < 0,02$) в 1 гр. и 2 гр., соответственно.

При анализе отдельных очаговых симптомов в группе с условно «высокими» значениями отмечались значительная выраженность в момент поступления и меньший регресс к 21 суткам по сравнению с группой с условно «низкими» показателями. Двигательные нарушения во второй группе наблюдались у 100% больных до гемипареза выраженной и умеренной степени у 67% пациентов, в то время как в первой группе гемипарез развивался у 75% больных и лишь у 22% из них гемипарез достигал выраженной и умеренной степени. К 21 суткам во 2 гр. у 2 пациентов сохранился парез выраженной степени, у остальных — двигательный дефицит регрессировал до пареза слабой степени. В 1 гр. уже к 5 суткам у всех пациентов парез составил 1 балл. Чувствительные расстройства во 2 гр. развились у 9 пациентов до гемипареза умеренной степени у 55% больных, выраженной у 22% больных, а в 1 гр. — лишь у 6 пациентов достигала гемипареза умеренной степени (33%), выраженной у 12% больных. Разницы в регрессе к 21 суткам не отмечалось. У больных в обеих группах с левополушарным поражением не выявлялось достоверной разницы в афатических нарушениях к моменту поступления и в регрессе к концу наблюдения. Нарушение сознания как в первой, так и во второй группе возникло у одинакового числа пациентов, максимальное значение при этом достигало оглушения 2 степени с нормализацией к 14 суткам в обеих группах.

По данным MPT средний размер ишемического поврежденного ткани головного мозга составил $8,5 \pm 1,1 \text{ см}^2$ в обеих группах без достоверной разницы. Но более тонкий показатель, отражающий глубину ишемического повреждения показал, что ИКД в зоне поражения по сравнению с контралатеральной интактной стороной

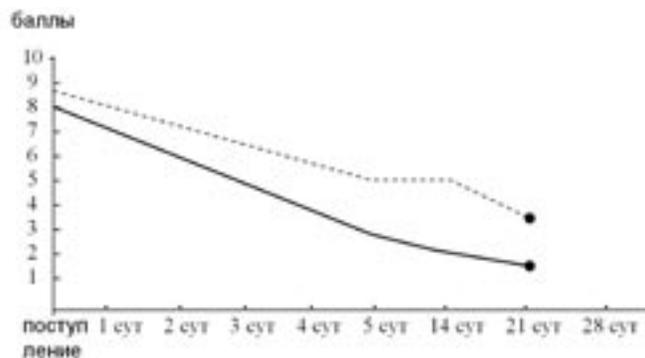


Рисунок 1.
Динамика неврологического статуса по шкале NIHSS у больных с условно «низкими» (сплошная линия) и с условно «высокими» значениями NLC (пунктирная линия)

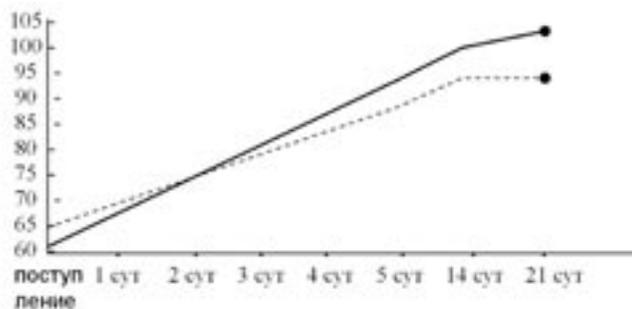


Рисунок 2
Динамика функционального дефицита по шкале Barthel у больных с условно «низкими» (сплошная линия) и с условно «высокими» значениями NLC (пунктирная линия)

в 1 гр. составил $0,000572 \pm 43,9$, во 2 гр. $0,000466 \pm 39,2$ ($p < 0,05$), достоверно указывая на более значимые диффузионные изменения в зоне ишемии.

Таким образом, у лиц с высокой скоростью пассивного трансмембранного ионотранспорта отмечается более выраженный

неврологический и функциональный дефицит при поступлении и худший регресс — к концу наблюдения. Наиболее показательным в динамике неврологических нарушений оказался характеристика двигательных функций. При этом в группе с условно «низкими» показателями уже к 5 суткам наблюдался лучший регресс пареза до слабой степени по сравнению с группой с условно «высокими» показателями, в которой значимые изменения в двигательной сфере выявлялись лишь к концу наблюдения.

Установленные показатели DWI MPT отражают более выраженные изменения диффузионных характеристик в очаге ишемии в группе с условно «высокими» цифрами NLC. Возможно, комплексная оценка значений показателей ИКД в ассоциации с уровнем NLC при ранней диагностике инсульта сможет послужить в последующем предиктором тяжести патологического процесса и его исходов.

ЛИТЕРАТУРА

- Булашова О. В., Ослопов В. Н., Матвеева Т. В., Амиров Н. Б. Скорость Na^+/Li^+ противотранспорта у больных с хронической сердечной недостаточностью и цереброваскулярной болезнью. — Вестник МКДЦ, вып. I, 2003. — С. 42-50.
- Липская Л. А. Цитология. — 1994; 36 (3): 303-309.
- Михайлов И. М., Ибатуллин М. М. Нейровизуализация острого инсульта. — Вестник МКДЦ, том III, выпуск 1, 2004. — С. 174-186.
- Ослопов В. Н. Значение мембранных нарушений в развитии гипертонической болезни: Автореф. дисс. д.м.н. — Казань, 1995, 78 с.
- Постнов Ю. В., Орлов С. Н. Первичная гипертония как патология клеточных мембран. — М.: Медицина, 1987 г., 192 с.
- Постнов Ю. В. К патогенезу первичной гипертонии: ресеттинг на клеточном, органном и системном уровнях. Кардиология. — 1995, № 10. — С. 4-13.
- Суслина З. А., М. М. Танашян, М. В. Кротенкова, Р. М. Умарова, Коновалов Р. Н., Суслин А. С. Новые подходы к оптимизации лечения ишемического инсульта (опыт применения диффузионно-взвешенного МРТ-исследования головного мозга). — Неврологический журнал, № 4, 2005. — С. 21-24.
- Canessa M. L., Adragna N. C., Solomon H. S. et al. Increased sodium-lithium transport in red cell of patients with essential hypertension. New England Journal Medicine. — 1980. — Vol. 302. — P. 772-776.
- Goldstein L. B., Bertels C., Davis J. N. Interrater reliability of the NIH stroke scale. Archives of Neurology. — 1989. — Vol. 46. — P. 660-662.
- MacDermott A. B., Mayer M. L., Westbrook G. L., Smith S. J., Barker J. L. (1986). NMDA-receptor activation increases cytoplasmic calcium concentration in cultured spinal cord neurones. — Nature. — 321, 519-522.
- Morley P., Tauskela J. S., Hakim A. M. Cerebral Ischemia (Wolfgang Walz ed.). New Jersey, Totowa, Humana Press. — 1999; 69-105.
- Teasdale G., Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness: a practical scale. // Lancet. — 1974. — Vol. 2. — P. 81-84.

Ишемический инсульт у больных сахарным диабетом

Д. Л. НЕФЕДЬЕВА, Т. В. ДЕМИН.

Казанский Государственный Медицинский Университет,
Межрегиональный Клинико-диагностический Центр

Сахарный диабет (СД) является одним из ведущих факторов риска острых церебральных сосудистых нарушений. Риск развития инсультов в данной группе населения выше в 3-4 раза (1, 2). В 10% случаев сосудистая катастрофа у больных СД приводит к смертельному исходу (5). Известно, что СД утяжеляет течение острых нарушений мозгового кровообращения (2, 4, 6). В тоже время имеются данные, что около 146,8 млн. жителей планеты страдают СД, в 95% наблюдений у них верифицируется СД 2 типа (3). Это определяет актуальность изучения различных факторов, влияющих на характер развития ишемического процесса у больных СД.

Целью работы является определение особенностей течения ишемических инсультов у больных СД для формирования основ прогнозирования.

Материал и методы.

Работа основана на данных обследования случайной выборки 40 пациентов, поступивших в стационар с ишемическим инсультом в первые 6 часов от начала клинической манифестации. Были выделены две группы больных. Первую группу составили 15 (37,5%) пациентов с ишемическим инсультом, с сопутствующим СД. Во вторую группу вошли 25 (62,5%) больных с ишемическим инсультом без клиники СД. Состояние больных при поступлении в стационар оценивалось по данным шкал Глазго и NIHSS. Учитывались размеры ишемического очага (размеры оценивались по данным МРТ в режимах T1, FLAIR, DWI (диффузионно-взвешенном, на аппаратах GE, затем было проведено шкалирование размеров); осложнения, такие как геморрагическая трансформация, отек головного мозга; и исходы инсульта, включающие летальность и степень выраженности функцио-