

Когнитивни нарушения при пациенти след исхемичен мозъчен инсулт, свързани с хомоцистеин като рисков фактор

Д-р Нели Петрова

Abstract: Homocysteine is an endothelial toxin and elevated levels have been associated with stroke risk. Patients with cognitive impairment and vascular diseases exhibit higher homocysteine (Hcy) concentrations. Whether Hcy is an independent risk factor for cognitive impairment after stroke is still in question. The objectives of this study were to determine the relationship between Hcy levels and post-stroke dementia (PSD). We observed significantly lower performance on tests of attention/executive functions, processing speed and episodic memory in patients with high homocysteine level.

Key words: Homocysteine, vascular cognitive impairment, dementia, neuropsychological tests, stroke.

ВЪВЕДЕНИЕ

Инсултът е един от най-значимите световни здравни проблеми сред възрастното население. Днес в индустриализирания свят инсултът е втората по честота причина за смърт и най-честата за инвалидизиране сред възрастното население [3]. Едно от най-сериозните усложнения, което води до ограничаване на ежедневните дейности на пациента е постинсултната съдова деменция (ПСД). До 64% от лицата, преживели инсулт, имат когнитивни нарушения в различна степен, а при 1/3 от тях се развива деменция. Инсултът увеличава риска от деменция приблизително 2-9 пъти. Съдовата деменция (СД) е втората по честота при лицата от третата възраст. Очаква се значително нарастване на заболяемостта от постинсултна СД поради увеличаване продължителността на живота. Въпреки че ПСД има относително по-голямо значение за заболяемостта и смъртността и съответно потенциални възможности за превенция, тя не е оценявана достатъчно като значимост, в сравнение с функционалния дефицит, развил се след инсулт. Едва през последните две десетилетия започна да се обръща сериозно внимание на ранната диагностика на съдовата деменция.

В съвременното общество настъпилите промени в начина на живот, намалената двигателна активност, постоянно увеличаващия се стрес водят до увеличаване разпространеността на съдовите рискови фактори, които пък повишават риска от допълнително увреждане на централната нервна система. Сега съвсем ограничен процент от населението има само един изолиран съдов рисков фактор като захарен диабет тип 2(ЗД), артериална хипертония (АХ), затлъстяване и дислипидемия, а в повечето случаи се открива комбинация от тях. Освен тези отдавна известни, през последните десетилетия се проучват нови, за които се смята че са и независими изменяеми рискови фактори, като хиперхомоцистеинемията [4].

Хомоцистеинът /Хц/ е тиол-съдържаща аминокиселина, образувана при метаболизма на метионина и превръщането му в цистеин, която циркулира в плазмата в три форми – свободна форма /1%, хомоцистеин или цистеин-хомоцистеин дисулфид /20-30%/ и свързана с плазмените протеини /70-80%/. Трите форми общо формират тоталния плазмен Хц [1]. Той се метаболизира по три начина: 1.катаболизира се до цистеин чрез вит. В6-свързания ензим цистатионин-бетасинтаза, 2.реметиране до метионин чрез фолиева киселина и вит. В12-зависимия ензим метионинсинтаза /при този механизъм вит.В12 е есенциален ко-фактор за метионинсинтазата; 5-метилтетрахидрофолат е донор на метилови групи и метилтетрахидрофолат редуказата (MTHFR) катализира по-нататъшната редукция/ и 3.реметиране чрез ензима бетаин-хомоцистеин метилтрансфераза [5]. Хиперхомоцистеинемията може да е резултат от ензимен дефект /цистатионин-бетасинтаза, MTHFR, метонин-синтаза/ или витаминен дефицит /вит.В6, вит.В12, фолат/ в един или повече от пътищата на метаболизиране на хомоцистеина

/реметилиране и/или транссулфуриране/ [4], [5]. McCully през 1969 год. е първият, който предполага че високото ниво на хомоцистеина може да е причина за атеросклероза. Оттогава множество проучвания изследват връзката на хиперхомоцистеинемията с атеросклеротични съдови заболявания, включително исхемичен инсулт [3]. Предполага се, че хиперхомоцистеинемията може да бъде един от възможните неизследвани доскоро рискови фактори при пациенти с атеросклеротичен и емболичен инсулт, при които въпреки контрола на известните рискови фактори превенцията е била неефективна; включително и приложението на орални антикоагуланти не е предотвратило развитието на рецидивиращи инсулти и други сериозни съдови инциденти. Няколко проучвания показват, че високото плазмено ниво на хомоцистеина е в пряка връзка с атеросклерозата на големите съдове [3]; докато други смятат, че липсва такава зависимост. Отделни проучвания намират, че асоциацията между хомоцистеин и исхемичен инсулт е допълнително свързана с начина на живот и съдовите рискови фактори, включващи повишено АН, тютюнопушене, възраст, пол, захарен диабет, повишен холестерол, намалена физическа активност. Според други изследвания повишените нива на хомоцистеина са потенциален изменяем рисков фактор за инсулт, независим от ефекта на останалите [3], [4].

НЕВРОПСИХОЛОГИЧНИ НАРУШЕНИЯ

Когнитивното представяне при пациентите, преживели исхемичен инсулт, се оценява с различни невропсихологични тестове и методики. Те предоставят възможността за получаване на цифрова оценка на изследваните чрез тях когнитивни функции. Според експерти от работна група по съдова деменция към Световната здравна организация (СЗО) нарушенията в екзекутивните функции са изведени на първо място в когнитивния дефицит при пациенти с мозъчно-съдова болест (МСБ). Когнитивните нарушения при МСБ подлежат на лечение в някои случаи, като са възможни и превантивни медикаментозни намеси. Тези възможности подчертават значението на ранната и прецизна диагноза на съдовото когнитивно нарушение и съдовата деменция.

Целта на настоящото проучване е изясняване на когнитивния профил при пациенти, преживели исхемичен мозъчен инсулт и връзката им с повишената плазмена концентрация на хомоцистеина.

КОНТИНГЕНТ И МЕТОДИКА

Проучването е проведено в Отделението по Съдова неврология на МБАЛ-Русе АД за период от 35 месеца – от Март 2010 год. до Февруари 2013 год. От 1726 хоспитализирани пациенти с исхемични мозъчни инсулти са изследвани 85. Инсултът е дефиниран според определението на СЗО като остро настъпил огнищен неврологичен дефицит, резултат от мозъчно-съдово заболяване.

Главните критерии за включване в настоящото проучване са:

- Анамнестични и клинични данни за остро настъпил инсулт 5 дни преди включването в изследването
- Компютърна томография на главния мозък с данни за единични или множествени хиподенсни лезии в главния мозък.

Изключващи критерии са:

- Персистиращо нарушение на съзнанието
- Мозъчен и субарахноиден кръвоизлив
- Афазия
- Изразено снижение на зрението и слуха
- Тежък двигателен дефицит.

На всички пациенти е извършен щателен соматичен и неврологичен преглед; рутинни лабораторни изследвания, ЕКГ, рентгенография на бели дробове. Лабораторните изследвания включват пълна кръвна картина, кръвна захар, серумни електролити, липиден профил, концентрация на хомоцистеин в кръвта. Изследването на Хц е извършвано чрез флуоресцентно поляризационен имуноанализ (FPIA). При хоспитализацията на всички е проведена нативна компютърна томография (КТ) на глава. Анамнестичните данни за соматични и неврологични заболявания са получавани както от самите болни, така и от членове на семействата им.

Пациентите, включени в изследването са на средна възраст 65 ± 8 год. Техният функционален, неврологичен и когнитивен статус е изследван четирикратно: на 5-я ден от хоспитализацията, на 30-я ден, на шестия месец и на дванадесетия месец след инсульта.

Когнитивните функции са оценявани с батерия, съставена от субтестове и съкратени версии на широко използвани невропсихологични методики. Вниманието и езекутивните функции са изследвани с: Trail Making Test – A (TMT-A) и Trail Making Test – B (TMT-B) като се оценява времето за правилно свързване на посочените точки, както и броя на допуснатите грешки. Тестът TMT-B изследва превключването на вниманието и е с по-голямо езекутивно натоварване, като се отчита подвижността между различни мисловни схеми. Езекутивните функции са изследвани и с 15-секундната версия на Isaac's Set Test (IST) за флуидност на речта – определя се способността за възпроизвеждането на поредица от думи в четири специфични семантични категории за време (животни, плодове, цветове и градове). Краткосрочната памет е оценявана чрез субтеста за 3 думи от MMSE. Дългосрочната вербална епизодична памет е изследвана с Word List Memory Test (Тест с 10 думи). На изследвания се представят 10 думи, принадлежащи към 10 различни семантични категории, след което се приканва да си припомни колкото е възможно повече от тях. Желателно е провеждането на няколко опита. След около 30 min, през които лицето изпълнява невербални задачи, отново се отчита броя на достъпните за припомняне думи. За изследване на епизодичната памет се използва и разпознаване, при което списъкът от заучаваните думи се примесва със същия брой, семантично добре балансирани разсейващи думи. Общото когнитивно функциониране е оценявано с Mini Mental State Examination (MMSE). Допълнително MMSE е разделена на подгрупи: ориентация, памет, внимание, език и праксис. Способността за назоваване е изследвана със съкратената версия на Boston Naming Test (BNT). За изследване на зрително-пространствени способности и конструктивния праксис е използван теста Figures copying, при който се изисква копиране на дву- и триизмерни фигури (кръг, ромб, два пресечени правоъгълника и куб).

Обединихме когнитивните фактори в 5 групи, като всяка от новите 5 променливи беше формирана като средно аритметично от z-стойностите на компонентите си:

- Внимание: TMT(A) и TMT(B) – време и MMSE – внимание
- Краткосрочна памет: MMSE – памет и Тест 10 думи 1-ви опит
- Дългосрочна памет: Тест 10 думи 1, 2, 3 опит, 15 мин. и разпознаване
- Език: BNT и MMSE-език
- Праксис: MMSE – праксис и Figures copying.

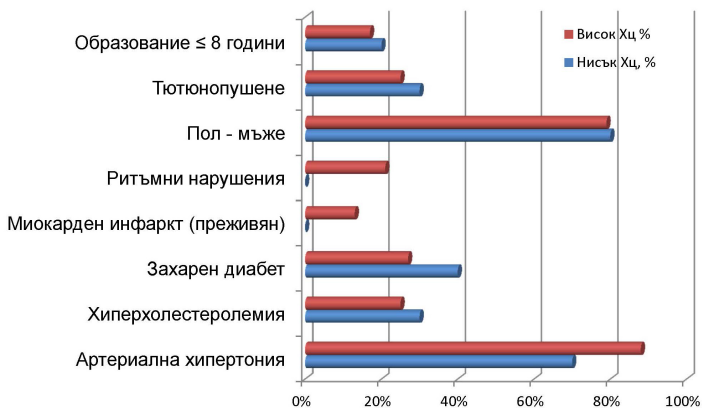
Всички включени в изследването пациенти са със съхранени ежедневни дейности, справят се самостоятелно. Основните им оплаквания са от психомоторна забавеност, проявяваща се при обработка на информацията. Част от тях имат субективни паметови нарушения.

Пациентите са разделени в две групи по отношение на плазмената концентрация на хомоцистеина: с нисък Хц ($<12\mu\text{mol/l}$) и висок Хц ($\geq 12\mu\text{mol/l}$), като тези с ниска концентрация са 10, а с високо ниво – 75.

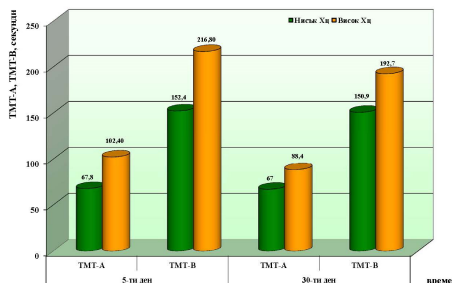
Характеристиките на включените групи са представени на табл.1 и фиг.1. Данните са средно аритметични. Разликите са оценявани с помощта на *pop paired t-test*.

Табл.1. Характеристики на включените групи

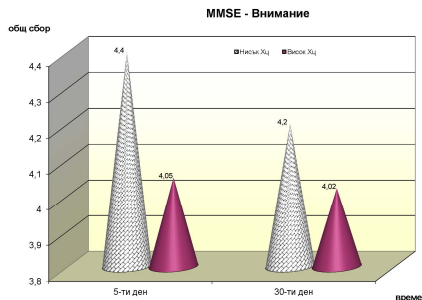
Характеристики	Нисък Хц 10 пациенти	Нисък Хц %	Висок Хц 75 пациенти	Висок Хц %
Артериална хипертония	7,00	70,0%	66,00	88,0%
Хиперхолестеролемия	3,00	30,0%	19,00	25,0%
Захарен диабет	4,00	40,0%	20,00	27,0%
Миокарден инфаркт (преживян)	0,00	0,0%	10,00	13,0%
Ритъмни нарушения	0,00	0,0%	16,00	21,0%
Пол - мъже	8,00	80,0%	59,00	79,0%
Тютюнопушене	3,00	30,0%	19,00	25,0%
Образование ≤ 8 години	2,00	20,0%	13,00	17,0%



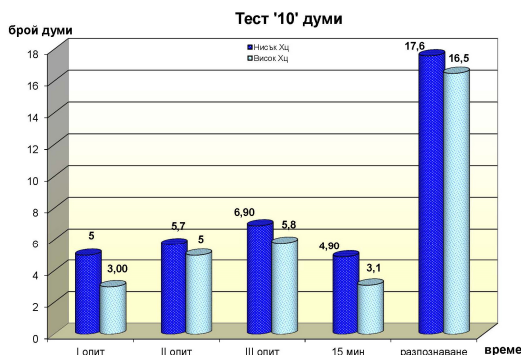
Фиг.1. Демографски и съдови рискови фактори при пациенти с нисък Хц и с висок Хц



Фиг.2. Резултати от TMT-A и TMT-B



Фиг.3. Резултати от MMSE-внимание



Фиг.4. Дългосрочна памет

РЕЗУЛТАТИ

В настоящото изследване сигнификантен брой (88,24%) от пациентите с исхемичен инсулт имат повишено ниво на хомоцистеин. Според данни от няколко изследвания през последните години се предполага, че повишените плазмени концентрации на хомоцистеина са свързани с риск от коронарна, церебрална и периферна съдова болест. В нашето проучване също отчитаме, че той е рисков фактор за инсулт, което корелира с данни от други студии. Връзката между хомоцистеина и съдовата деменция не е ясно установена и резултатите в различните проучвания са противоречиви. Изследваните от нас пациенти с високи стойности на хомоцистеин показват по-лошо комплексно когнитивно представяне, оценявано като общ сбор с MMSE. Освен това идентифицираме преимуществено засягане на специфични когнитивни области. От включените 85 пациенти тези с високи стойности на хомоцистеин имат значимо по-ниски стойности на внимание ($t(83) = 2.480$, $p = 0.015$) – фиг.2, фиг.3 и маргинално значимо по-ниски стойности по дългосрочна памет ($t(83) = 1.762$, $p = 0.082$) – фиг.4.

Пациентите с ниски нива на хомоцистеин (10 човека) не се различават значимо от тези с високи нива (73 човека на 30-тия ден и 64 на 12-тия месец) по отношение на промяната на никоя от когнитивните сфери. Маргинална значимост има само по отношение на вниманието на 30-тия ден: $t(81) = -1.896$, $p = 0.062$ (взети като абсолютни стойности).

Пациентите остават в диапазона на лекото когнитивно нарушение. Различията в тестовите, оценяващи ексекутивните функции, очертават водещия дисекзекутивен тип когнитивен дефицит при пациентите с високи нива на хомоцистеин.

Проследяването на пациентите от двете групи показва задържане на степента на когнитивния дефицит и сравнително слаба динамика по отношение на нарушенията в екзекутивните функции след края на първия месец.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нашето проучване цели да обърне внимание върху един известен, но малко изследван в нашата страна рисков фактор за исхемичен мозъчен инсулт и съдово когнитивно нарушение – хиперхомоцистеинемията. Въвеждането като рутинно изследване при пациенти с инсулт, както и възможността за сравнително лесното коригиране на повишените серумни концентрации на хомоцистеина създават условия за по-успешна вторична профилактика на нови мозъчно-съдови инциденти и превенция на когнитивния спад.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Василева Е., Даскалов М., Тотева Н. Хомоцистеин при болни с исхемичен мозъчен инсулт. Българска Неврология. 2005, том 5, брой 5: 287-289.
- [2] Eikelboom J.W., Hankey G.J., Anand S.S., Lofthouse E., Staples N. & Baker R.I. Association between high homocysteine and ischemic stroke due to large- and small-artery disease but not other etiologic subtypes of ischemic stroke. Stroke. 2000. 31, 1069-1075.
- [3] Mackowiak-Cordoliani MA, Bombois S, Mémín A et al. Poststroke dementia in the elderly. Drugs Aging, 2005, 22:483-493
- [4] Okubadejo N.U., Oladipo O.O., Adeyomoye A.A., Awosanya G.O. & Danesi M.A. Exploratory study of total homocysteine and its relationship to short-term outcome in acute ischemic stroke in Nigerians. BMC Neurol., 2008, 8, 26.
- [5] Zhang G. & Dai C. Gene polymorphisms of homocysteine metabolism-related enzymes in Chinese patients with occlusive coronary artery or cerebral vascular diseases. Thromb. Res. 2001. 104, 187-195

За контакти:

Д-р Нели Петрова, МБАЛ-Русе АД, Отделение Съдова неврология, тел.: (082) 887 388, e-mail: npetrova27@yahoo.com

Докладът е рецензиран.