

ХАРАКТЕРИСТИКА ТРОМБОЦИТАРНО-СОСУДИСТОГО ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ НА ФОНЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

Л.А. Щепанкевич, Е.В. Вострикова, П.И. Пилипенко, А.В. Ярмощук, Л.Э. Ахундова

*ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет»
Минздравсоцразвития России (г. Новосибирск)*

Целью исследования явилось исследование параметров сосудисто-тромбоцитарного гемостаза в остром периоде ишемического инсульта (ИИ), развившегося на фоне сахарного диабета 2 типа (СД2). *Материалы и методы.* Оценивали концентрацию фактора Виллебранда (ФВ), β -тромбоглобулина (β -ТГ), 4-пластиночного фактора в плазме крови 65-ти больных ИИ, развившимся на фоне СД2. *Результаты.* Отмечена повышенная концентрация ФВ уже в начале острого периода ИИ при СД2, которая продолжала увеличиваться к 21-му дню заболевания. Плазменный уровень β -ТГ также был высок не только к концу, но и вначале острого периода ИИ. Таким образом, мы пришли к выводу, что ИИ, развившийся на фоне СД2, развивается в условиях активации сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, результатом которого является нарушение кровотока и ишемия головного мозга.

Ключевые слова: ишемический инсульт, сахарный диабет 2 типа, сосудистый гемостаз, тромбоцитарный гемостаз.

Щепанкевич Лариса Александровна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической неврологии и алгологии ФПК и ППВ ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», рабочий телефон: 8 (383) 355-47-74, e-mail: shepankevich@rambler.ru

Вострикова Елена Владимировна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической неврологии и алгологии ФПК и ППВ ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», рабочий телефон: 8 (383) 355-47-74, e-mail: eveta@sibmail.ru

Пилипенко Павел Иванович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии и алгологии ФПК и ППВ ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», рабочий телефон: 8 (383) 355-47-74, e-mail: pilipen@rambler.ru

Ярмошук Ася Валерьевна — аспирант кафедры клинической неврологии и алгологии ФПК и ППВ ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», врач-невролог, рабочий телефон: 8 (383) 355-60-75, e-mail: shepankevich@rambler.ru

Ахундова Лейла Эхтибаровна — аспирант кафедры клинической неврологии и алгологии ФПК и ППВ ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», врач-невролог, e-mail: leyla.ahundova@gmail.com

Актуальность исследования. По данным регистров заболеваний, в Российской Федерации цереброваскулярные заболевания вышли на одно из первых мест среди всех причин смерти населения. Высокий процент смертности и инвалидизации обуславливает чрезвычайную актуальность изучения различных причин инсульта. Ведущую и, в ряде случаев, решающую роль в развитии инсультов играют нарушения гемостаза и гемореологии.

Известно, что атеросклероз сосудов головного мозга является одним из ведущих факторов развития ишемических нарушений мозгового кровообращения, а сахарный диабет (СД) является независимым фактором их развития. Рядом авторов высказывалось мнение об общности патогенетических механизмов атеросклероза и СД 2 типа (СД2).

СД приобрел в последние десятилетия эпидемический характер распространения в популяции: к 2025 году, по данным экспертов ВОЗ, в мире предполагается увеличение числа больных с данной патологией до 380 млн человек, из которых более 90 % приходится на СД2 [9, 10]. Основной причиной летальности при СД2 являются сосудистые, в том числе и цереброваскулярные осложнения [7].

Считается общепризнанным, что в основе развития сердечно-сосудистой патологии, в том числе и ишемических инсультов (ИИ), важную роль играет тромбоцитарно-сосудистый гемостаз [1, 6, 7]. Течение инсультов зависит от активации эндотелиальных клеток и тромбоцитов. Однонаправленность и взаимное потенцирование изменений морфофункциональных свойств клеток крови при ИИ приводят к углублению расстройств в системе гемостаза, которые более выражены на уровне микроциркуляции. При СД рано развившаяся эндотелиальная дисфункция тесно связана с нарушениями тромбоцитарного и сосудистого гемостаза [1, 4, 8].

Одним из молекулярных маркеров стимуляции и повреждения эндотелия является фактор Виллебранда (ФВ). В условиях гипергликемии под действием биологически активных веществ, таких как гистамин, цитокины, активированные фрагменты системы комплемента и др. активно высвобождается из эндотелиоцитов ФВ [4, 7].

Цель работы. Провести анализ характера тромбоцитарно-сосудистых нарушений у пациентов с ИИ, развившимся на фоне СД2.

Материалы и методы. Основа работы — анализ собственных клинических и лабораторных наблюдений больных ИИ и СД2 в остром периоде заболевания.

Мы наблюдали 65 больных с ИИ и СД2 (средний возраст $58,3 \pm 2,6$ года; 26 мужчин и 9 женщин). Группу сравнения составили больные, перенесшие ИИ на фоне артериальной гипертензии (35 человек: 25 мужчин и 10 женщин, средний возраст сопоставим с основной группой).

Степень тяжести неврологического дефицита в остром периоде ИИ, определяемая с помощью шкалы NIH-NINDS, составила при поступлении (на первые сутки от начала инсульта) в среднем $8,1 \pm 3,4$ балла, к 21-м суткам (концу острого периода) $2,3 \pm 1,5$ балла. Клинические проявления впервые развившегося ИИ на фоне СД2 отличались разнообразием неврологической симптоматики.

Основным маркером, отражающим процесс сосудистого гемостаза в острый период ИИ при СД2, явилось определение концентрации ФВ ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) методом в плазме крови, бедной тромбоцитами, у больных описанной выше группы.

β -тромбоглобулин (β -ТГ) и 4-пластиночный фактор (4ПФ) исследовались также ELISA-методом как молекулярные маркеры тромбоцитарной активации.

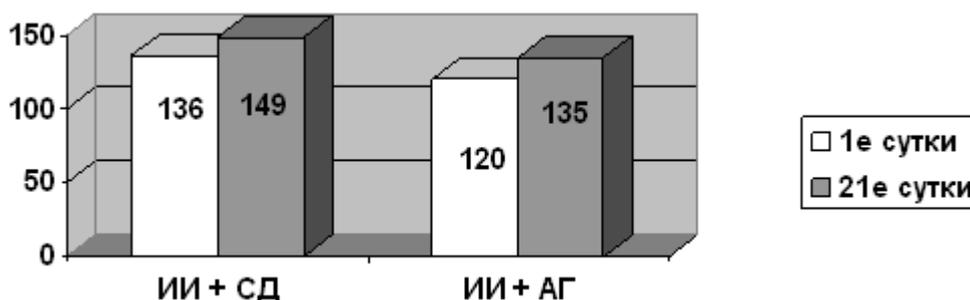
Все больные были осведомлены о проводимом исследовании, получено письменное согласие от каждого пациента или от его родственников.

Для определения степени тяжести заболевания была использована Шкала степени тяжести инсульта Американского института неврологических расстройств и инсульта, где оценивается в баллах выраженность расстройств сознания, высших корковых функций (речь, ориентация), двигательный и чувствительный дефициты.

Помимо традиционного клинического обследования с целью верификации диагноза было проведено компьютерно-томографическое исследование головного мозга у всех больных и исследование сердечной деятельности, включавшее ЭКГ.

Статистическая обработка полученных в ходе исследования данных проводилась с использованием компьютерной программы SPSS version 11.5 for Windows. Достоверность результатов оценивалась с помощью критерия Манна-Уитни для непараметрических выборок. Достоверность различий считалась установленной при $p \leq 0,05$. В работе приведены средние значения показателей \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$). Для установления зависимости между факторами использовался коэффициент корреляции Спирмена (ρ — r). Достоверно значимыми принимались значения при $p \leq 0,05$.

Результаты. В остром периоде ИИ в целом по основной группе установлено статистически достоверное ($p < 0,05$) повышение концентрации ФВ в 1-е сутки заболевания до $136 \pm 7,5$ %. В группе сравнения концентрация ФВ составила $120 \pm 5,6$ %. В группе здоровых лиц этот показатель составил $101,7 \pm 1,3$. В динамике острого периода ИИ (21-е сутки) было зафиксировано увеличение концентрации ФВ в плазме крови исследуемых до отметки $149 \pm 2,9$ % в основной группе и $135,9 \pm 12,9$ % в группе сравнения, что при сравнении с показателями острейшего периода подтвердило статистически значимое различие ($p = 0,006$) (см. рис.).



Динамика концентрации ФВ в зависимости от основного заболевания

При анализе взаимосвязи между уровнем ФВ у больных ИИ и степенью тяжести заболевания в 1-е сутки от начала инсульта в группе пациентов, страдающих СД2, отмечена прямая, но статистически недостоверная зависимость (коэффициент Спирмена $r = 0,532$, $p = 0,219$). Однако, корреляционный анализ, проведенный между концентрацией ФВ в 1-е сутки и степенью тяжести ИИ вследствие СД2 к исходу острого периода (21-е сутки) показал прямую зависимость (коэффициент корреляции Спирмена $r = 0,823$, $p = 0,023$). Такой четкой зависимости не было получено в группе сравнения ни в 1-е сутки от начала заболевания, ни к концу острого периода ($p = 0,13$ и $p = 0,12$ соответственно).

Среднее значение концентрации β -ТГ в контрольной группе $38,4 \pm 2,1$ нг/мл. Уровень β -ТГ у больных ИИ при СД2 в 1-е сутки от начала заболевания составил $44,9 \pm 8,0$ нг/мл, что показало статистическую достоверность в сравнении с контролем ($p = 0,05$). В динамике к концу острого периода произошло увеличение уровня β -ТГ до $51,5 \pm 6,4$ нг/мл ($p = 0,003$).

Анализ зависимости степени тяжести ИИ и уровня β -ТГ в плазме крови больных ИИ, развившемся на фоне СД2, привели к следующим результатам: в 1-е сутки заболевания (коэффициент Спирмена $r = 0,291$, $p = 0,527$), также как и в конце острого периода ($r = 0,371$, $p = 0,413$), таким образом, коэффициент корреляции Спирмена был далек от 1,0.

Уровень 4ПФ в группе контроля составил $7,3 \pm 0,6$ Ед/мл. Начальная концентрация 4ПФ в плазме крови больных ИИ была близка к контрольным величинам ($7,4 \pm 0,3$ Ед/мл, $p = 0,636$). Однако к концу острого периода уровень 4ПФ достиг $8,7 \pm 1,3$ Ед/мл, что имело статистическую значимость ($p = 0,002$).

Попытка выявить связь между уровнем 4ПФ и течением ИИ не привела к статистически достоверным показателям. Коэффициент корреляции Спирмена в первые дни ИИ был $0,255$ ($p = 0,582$), к концу острого периода $r = 0,408$ ($p = 0,364$).

Исследуя динамику роста концентрации молекулярных маркеров сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, представлялось важным оценить, являются ли эти изменения однонаправленными или нет. Используя корреляционный тест Спирмена, получили прямую зависимость между всеми исследуемыми параметрами.

Таким образом, в нашем исследовании мы пришли к следующим выводам:

1. В остром периоде ИИ, развившегося на фоне СД2, уже в первые дни от начала заболевания имеется выраженная внутрисосудистая активация системы гемостаза, и степень ее активации увеличивается с течением заболевания.
2. Имеется прямая связь между степенью активации сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и тяжестью течения острого периода ИИ у больных, страдающих СД2.
3. У больных ИИ и СД2 в остром периоде имеются однонаправленные изменения сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза.

Обсуждение. Роль СД2 как фактора риска возникновения первого инсульта была продемонстрирована в популяции 55–84 лет на основе десятилетнего наблюдения, проводившегося в г. Фрамингем (США) [1, 2, 7].

Многими работами российских и зарубежных исследователей подчеркивается значимость тромбоцитарно-сосудистых нарушений в условиях СД2 [1, 4, 7]. Однако количество

работ, отражающих связь цереброваскулярной патологии с этими процессами, довольно ограничено. В частности, имеются лишь несколько работ, посвященных особенностям патофизиологических нарушений у больных ИИ, развившимся на фоне СД2 [4, 7].

Полученные результаты исследования свидетельствуют о грубых тромбоцитарно-сосудистых нарушениях у больных ИИ, развившемся на фоне гипергликемии и усугублении этих нарушений с течением заболевания. Тяжесть нарушений может быть одним из прогностических маркеров тяжести течения ИИ. Эти взаимосвязи диктуют необходимость поиска не только эффективных методов коррекции выявленных нарушений, но и строго соблюдаемого контроля уровня глюкозы при лечении пациентов с ИИ и СД2.

Список литературы

1. Бувальцев В. И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний / В. И. Бувальцев // *Международ. мед. журн.* — 2001. — № 3. — С. 202–208.
2. Верещагин Н. В. Современное представление о патогенетической гетерогенности ишемического инсульта / Н. В. Верещагин, З. А. Суслина // *В кн. Очерки ангионеврологии / Под ред. З. А. Суслиной.* — М. : Атмосфера, 2005. — С. 82–85.
3. Гусев Е. И. Проблема инсульта в России / Е. И. Гусев // *Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.* — 2003. — № 9. — С. 3–5.
4. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция / Под ред. проф. Н. Н. Петрищева. — СПб. : Изд-во СПбГМУ, 2003. — 181 с.
5. Скворцова В. И. Вторичная профилактика инсульта / В. И. Скворцова, Е. И. Чазова, Л. В. Стаховская. — М. : ПАГРИ, 2002. — 120 с.
6. Щепанкевич Л. А. Ишемический инсульт : оценка параметров сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза в остром периоде заболевания / Л. А. Щепанкевич, П. И. Пилипенко [и др.] // *Вестн. неврологии, психиатрии и нейрохирургии.* — 2011. — № 1. — С. 11–13.
7. Bloomgarden Z. T. Cardiovascular disease in diabetes / Z. T. Bloomgarden // *Diabetes Care.* — 2008. — Vol. 31. — P. 1260–1266.
8. Bonetti P. O. Endothelial dysfunction. A marker of atherosclerotic risk / P. O. Bonetti [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2003. — Vol. 23. — P. 168–175.
9. Hitman G. A. Stroke prediction and stroke prevention with atorvastatin in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) / G. A. Hitman [et al.] // *Diabet. Med.* — 2007. — Vol. 24. — P. 1313–1321.
10. Rydén L. Guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) / L. Rydén [et al.] // *Eur. Heart J.* — 2007. — Vol. 28. — P. 88–136.

CHARACTERISTIC OF VASCULAR AND PLATELET HEMOSTASIS AT PATIENTS WITH ISCHEMIC STROKE AGAINST DIABETES MELLITUS TYPE 2

L.A. Shepankevich, E.V. Vostrikova, P.I. Pilipenko, A.V. Yarmoshchuk, L.E. Akhundova

SEI HPE «Novosibirsk State Medical University Minhealthsocdevelopment» (c. Novosibirsk)

The purpose of our study was evaluating the hemorheologic changes of vascular and platelet hemostasis during the acute ischemic stroke (AIS) which realized in diabetes mellitus type 2. Material and methods: The plasma levels of β - thromboglobulin (β -TG), platelet factor-4 (PF4) and activity von Willebrand factor (vWf) were measured in the blood samples of 25 control group persons and 44 patients in AIS. Results: Increase of vWf concentration on the onset of AIS, which continued to increase to the 21st day of illness. Definition of β -TG level has shown statistically authentic increase of platelets activation marker in comparison of control group to the end and beginning of the illness. We conclude that ischemic stroke which realized in diabetes mellitus type 2 develops in conditions of activation of vascular and platelet hemostasis. Our data confirmed the concept of a complex of universal pathogenetic mechanisms that are at the basis of thrombogenesis and result in injuries of brain blood circulation.

Keywords: ischemic insult, diabetes mellitus type 2, vascular hemostasis, platelet hemostasis.

About authors:

Shepankevich Larisa Aleksandrovna — candidate of medical sciences, assistant professor of clinical neurology and algology chair FAT & PDD SEI HPE «Novosibirsk State Medical University Minhealthsocdevelopment», work phone: 8 (383) 355-47-74, e-mail: shepankevich@rambler.ru

Vostrikova Elena Vladimirovna — candidate of medical sciences, assistant professor of clinical neurology and algology chair FAT & PDD SEI HPE «Novosibirsk State Medical University Minhealthsocdevelopment», work phone: 8 (383) 355-47-74, e-mail: eveta@sibmail.ru

Pilipenko Pavel Ivanovich — doctor of medical sciences, professor of clinical neurology and algology chair FAT & PDD SEI HPE «Novosibirsk State Medical University Minhealthsocdevelopment», work phone: 8 (383) 355-47-74, e-mail: pilipen@rambler.ru

Yarmoshchuk Asya Valeryevna — PG student of clinical neurology and algology chair FAT & PDD SEI HPE «Novosibirsk State Medical University Minhealthsocdevelopment», office number: 8 (383) 355-60-75, e-mail: shepankevich@rambler.ru

Akhundova Leila Ekhtibarovna — assistant professor of clinical neurology and algology chair FAT & PDD SEI HPE «Novosibirsk State Medical University Minhealthsocdevelopment», neurologist, e-mail: leyla.ahundova@gmail.com

List of the Literature:

1. Buvaltsev V. I. Endothelium dysfunction as new concept of prophylaxis and treatment of cardiovascular diseases / V. I. Buvaltsev // Internat. medical journ. — 2001. — № 3. P. 202-208. Междунар. мед. журн. — 2001. — № 3. — С. 202–208.
2. Vereschagin N. V. Modern idea of pathogenetic heterogeneity of ischemic stroke / N V. Vereschagin, Z. A. Suslina // In book "Angineurology essays / Und. the ed. of Z. A. Suslina. — M: Atmosphere, 2005. — P. 82-85.
3. Gusev E. I. Insult problem in Russia / E. I. Gusev // Jour. of neurology and psychiatry of S. S. Korsakov. — 2003. — № 9. — P. 3-5.
4. Endothelium dysfunction. The reasons, mechanisms, pharmacological correction / Und. the ed. of prof. N. N. Petrishchev. — SPb.: Publishing house SPbSMU, 2003. — 181 P.
5. Skvortsova V. I. Secondary prophylaxis of stroke / V. I. Skvortsova, E. I. Chazova, L. B. Stakhovsky. — M: PAGRI, 2002. — 120 P.
6. Shchepankevich L. A. Ischemic stroke: assessment of parameters vascular platelet hemostasis link in the acute period of disease / I. A. Shchepankevich, P.I. Pilipenko [etc.] // Bul. of neurology, psychiatry and neurosurgery. — 2011. — № 1. — P. 11-13.
7. Bloomgarden Z. T. Cardiovascular disease in diabetes / Z. T. Bloomgarden // Diabetes Care. — 2008. — Vol.31. — P.1260—1266.
8. Bonetti P. O. Endothelial dysfunction. A marker of atherosclerotic risk / P. O. Bonetti [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vase. Biol. — 2003. — Vol. 23. — P. 168–175.
9. Hitman G. A. Stroke prediction and stroke prevention with atorvastatin in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) / G. A. Hitman [et al.] // Diabet. Med. — 2007. — Vol. 24. — P. 1313–1321.
10. Rydén L. Guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) / L. Rydén [et al.] // Eur. Heart J. — 2007. — Vol. 28. — P.88—136.