

РОЛЬ ГЕМОРЕОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ В МЕХАНИЗМЕ РАЗВИТИЯ ОСТРЫХ ИШЕМИЧЕСКИХ ИНСУЛЬТОВ

Л.А. Щепанкевич, Е.В. Вострикова, П.И. Пилипенко, Л.Э. Ахундова, К.О. Федорова

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

Целью исследования явилось провести анализ клинических неврологических нарушений и характера гемореологических нарушений у пациентов с ишемическим инсультом в остром периоде заболевания. Материалы и методы сопоставляли тяжесть клинической картины и оценивали количество поврежденных форм эритроцитов у больных с ишемическим инсультом в остром периоде заболевания. В результате проделанной работы мы определили, что отмечается высокая степень корреляции между количеством поврежденных форм эритроцитов и степенью тяжести заболевания у больных ишемическими инсультами в остром периоде — $r = 0,527$, $p = 0,025$.

Ключевые слова: ишемический инсульт, поврежденные эритроциты, гемореология.

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

Федорова Кристина Олеговна — врач-невролог, клинический ординатор 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

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

Введение. Инсульт является одной из ведущих причин фатальных исходов в мире. Пациенты с сосудистыми заболеваниями головного мозга составляют до 20 % неврологических больных; 23 % из них перенесли мозговой инсульт. В России цереброваскулярные заболевания вышли на второе место (после кардиоваскулярных заболеваний) среди всех причин смерти населения. Существующая на сегодняшний день неудовлетворенность результатами современной терапии острых нарушений мозгового кровообращения объясняется сохранением высокого уровня летальности, значительной инвалидизацией и социальной дезадаптацией пациентов, перенесших инсульт, что приводит к необходимости более детально изучать механизмы патогенеза острой ишемии мозга [5, 9].

В литературных данных последних лет появляется информация с доказательствами того, что нарушения сосудисто-тромбоцитарного гемостаза являются одним из основных патогенетических факторов «сосудистых катастроф», каковыми являются ишемические инсульты (ИИ). Течение инсультов зависит от активации эндотелиальных клеток и тромбоцитов [3, 4, 6–8]. Однонаправленность и взаимное потенцирование изменений морфофункциональных свойств клеток крови при ИИ приводят к углублению расстройств в системе гемостаза, которые более выражены на уровне микроциркуляции. Определение различий в возникающих гемостазиологических изменениях при любых из подтипов ИИ принесло бы неоспоримые преимущества в понимании сущности протекающих процессов, и помогло бы прийти к единому мнению в отношении терапии [4—7].

Появление новейших высокоинформативных, стандартизованных подходов для оценки состояния системы гемостаза значительно расширяет диагностические возможности для уточнения механизмов, приводящих к развитию нарушений мозгового кровообращения [1, 5]. Таким образом, на сегодняшний день ни у кого не вызывает сомнения тот факт, что нарушения гемостаза играют очень важную роль в развитии и прогрессировании ишемических инсультов. Однако многие аспекты этой проблемы по сей день остаются неизученными, после окончания исследований встает ряд вопросов, требующих ответов [5, 8].

Целью нашего исследования явилась оценка характера гемореологических изменений и особенности функционирования сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, связь его с клиническими проявлениями у пациентов с ИИ в острый период заболевания.

Материалы и методы. Группу обследованных больных с верифицированным диагнозом (методом компьютерной томографии) впервые развившегося ИИ в острый период заболевания составили 44 человека. Возраст больных от 50 до 78 лет. Средний возраст группы — $60,6 \pm 8,2$ года. Большинство больных составили мужчины — 29 человек (65,9 %).

Критериями исключения больных из проводимого исследования служили: наличие перенесенного инфаркта миокарда, ИИ, мерцательной аритмии в анамнезе, тромбозов глубоких вен, тромбофилий, состояний, при которых больной вынужден был принимать антитромботическую терапию до госпитализации.

Основным сосудистым заболеванием у всех больных был атеросклероз (44 чел. — 100 %) либо его сочетание с гипертонической болезнью (40 чел. — 90,9 %). Синдромологический анализ наших наблюдений обнаружил, что в 77,3 % случаев (34 чел.) в процесс был вовлечен каротидный сосудистый бассейн, а в 22,7 % (10 чел.) — вертебробазилярный сосудистый бассейн.

Для определения степени тяжести ИИ в работе была использована Американская Шкала степени тяжести инсульта (Шкала Национального Института Здоровья — Национального Института Неврологических Расстройств и Инсульта NIH-NINDS), в которой оценивалась в баллах выраженность расстройств высших корковых функций, речевых нарушений, двигательного и чувствительного дефектов. Тяжелая степень заболевания была определена в 42 % случаев, оценка неврологического дефицита при этом составила $23 \pm 1,1$ балла. Средняя степень тяжести заболевания диагностирована в 36 % случаев с неврологическим дефицитом в $10 \pm 1,4$ балла. И в 22 % случаев течение заболевания трактовалось как легкое и было представлено негрубым локальным дефицитом ($5 \pm 0,6$ балла).

Клинические проявления впервые развившегося ИИ отличались разнообразием неврологической симптоматики. Характерной чертой обследованной группы больных являлось превалирование очаговых симптомов над общемозговыми, в некоторых случаях последние вообще отсутствовали. Оценка неврологических нарушений и состояния сосудисто-тромбоцитарного гемостаза проводилась в динамике на 1-е и 21-е сутки от начала заболевания.

Контрольную группу составили 25 практически здоровых людей, сопоставимые по полу и возрасту с основной группой не имеющие на момент обследования признаков сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний.

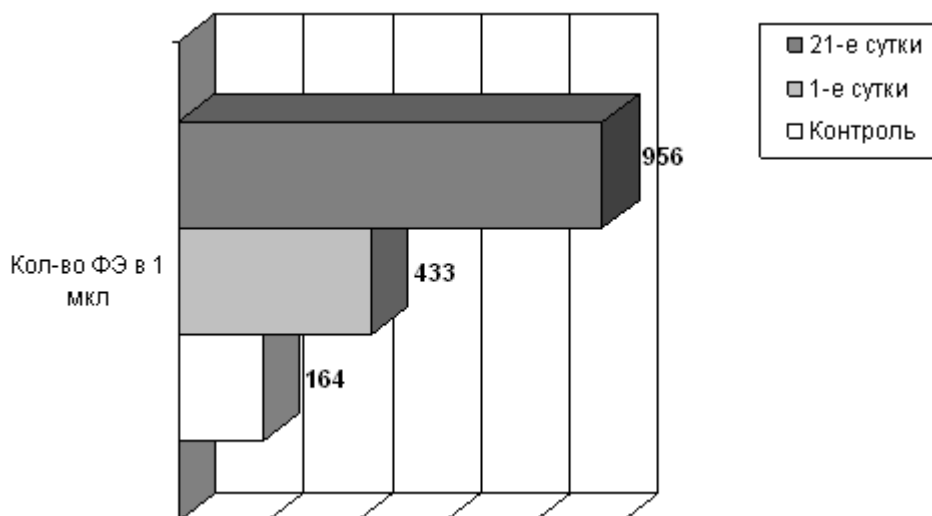
В качестве основного метода исследования, отражающим состояние гемореологии использовали подсчет количества фрагментированных эритроцитов (ФЭ) по разделению эритроцитарного пула в градиенте плотности в 1 мкл крови больных ишемическим инсультом [2]. С помощью данного теста подсчитывали количество эритроцитов, поврежденных в сосудистом русле мелкого диаметра заблокированного микротромбами.

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. Подсчет количества поврежденных форм эритроцитов у больных ИИ в острый период заболевания показал, что имеются различия этого показателя по сравнению с группой здоровых людей (см. рис.). Эти отличия заключались в увеличении числа фрагментированных форм эритроцитов в крови больных основной группы. В контрольной группе количество фрагментированных эритроцитов имело значения $164 \pm 21 \times 10^6/\text{л}$. Среднее количество ФЭ в первый день заболевания составило $433,2 \pm 19,6$ клеток в 1 микролитре, что статистически достоверно ($p = 0,029$) превысило эти же показатели у здоровых лиц. К концу острого периода мозгового инсульта (21-е сутки) произошло нарастание числа поврежденных форм эритроцитов более чем 5,8 раза, до $956,9 \pm 336,8 \times 10^6/\text{л}$, ($p < 0,001$), что свидетельствовало о выраженном нарушении реологии крови в данной группе.

Представлялось важным выяснение зависимости изменений изучаемых показателей от клинических характеристик инсульта — выраженности неврологического дефицита (оценка в баллах по NIH-NINDS).

В острейший период у больных ИИ была выявлена прямая корреляция между количеством поврежденных эритроцитов и степенью выраженности неврологического дефицита и его тяжести в баллах, что подтверждается статистически (коэффициент Спирмена $r = 0,527$, $p = 0,025$). Соответственно, чем тяжелее было течение ИИ, тем большее количество поврежденных эритроцитов обнаруживалось в крови больного.



Показатели гемореологии в группе с ИИ в различные периоды заболевания

Для исследования характера и глубины реологических нарушений и изменений сосудисто-тромбоцитарного гемостаза при различной степени тяжести ИИ в основной группе было выделено две подгруппы с легким (1-я подгруппа) и тяжелым (2-я подгруппа) течением ИИ.

Количество ФЭ в начале острого периода ИИ не превышало нормальных значений, однако с течением заболевания их число возрастало. В отличие от больных с легким течением заболевания, состояние реологических свойств крови у больных с тяжелым течением ИИ было нарушено значительно глубже. Следует отметить, что количество ФЭ у этой подгруппы больных уже с начала острого периода было в 2,5 раза выше, чем у больных с легким течением ИИ, и с течением времени, на 21-е сутки увеличивалось практически вдвое.

Обсуждение. Многими работами российских и зарубежных исследователей подчеркивается значимость гемореологических и сосудисто-тромбоцитарных изменений при ишемических инсультах, а также поиск маркеров, позволяющих прогнозировать течение патологического процесса [5, 8, 9].

Как известно, процессы гемостаза тесно связаны с изменениями реологических свойств крови, особенно на уровне микроциркуляции, соответственно хорошо васкуляризированные органы, с развитой капиллярной сетью (головной мозг) страдают в большей степени. Запуск гемостатических реакций, происходящий в организме больных ИИ, приводит к массивному отложению в мелких сосудах нитей фибрина, которые препятствуют прохождению тромбоцитов и эритроцитов так, что более крупные эритроциты травмируются, теряют часть мембраны и внутреннего содержимого, нередко рассекаются волокнами фибрина на части. Следствием нарушения микроциркуляции является дополнительная внутрисосудистая активация гемостаза, поскольку при этом происходит выход на поверхность эритроцитов или их частей тромбопластического фосфолипидного фактора (аналога фактора-3 тромбоцитов) [1, 5].

Имеющаяся повышенная тромбоцитарная активность у больных ИИ может дополнительно усиливаться факторами, высвобождающимися в циркулирующий кровоток при повреждении эритроцитов, проходящих через микрососуды, заблокированные нитями фибрина. Исследование реологических параметров в микроциркуляторном русле нашло отражение в подсчете ФЭ в крови больных ИИ. Исследований, связанных с изучением этого механизма в условиях развития ишемических нарушений мозгового кровообращения, к сожалению, не проводилось. Но имеются данные, что число поврежденных форм эритроцитов прогрессивно нарастает при синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания. В работах З. С. Баркагана, А. П. Момота (1997) и соавторов приведены сведения о резком возрастании количества эритроцитов в интерфазе с превышением контрольных показателей в 5 раз (до 1400×10^6 клеток/л). У большинства же больных с синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови количество ФЭ превышает $4-5 \times 10^9$ /л и более. Указывается, что степень повреждения эритроцитов надежно коррелирует с тяжестью течения ДВС-синдрома [1, 2].

Имеется несколько работ, посвященных изучению реологических параметров крови при ИИ [3–8]. В них показано ухудшение реологических свойств крови уже на начальных стадиях заболевания и прогрессирование этих изменений в динамике процесса. Результаты нашего исследования не противоречат данным вышеперечисленных исследователей.

Обобщая результаты проделанной работы, можно с достаточной убедительностью заключить, что ИИ развиваются в условиях активации системы гемостаза и микроциркуляторного звена гемореологии. Процессы гемостатической активации, сопровождающие течение ИИ, сопряжены с тяжестью клинического течения заболевания. Комплекс гемореологических параметров может рассматриваться в качестве маркеров тяжести течения ИИ и факторов риска развития повторных ИИ. Мониторинг показателей гемореологии и маркеров активации сосудисто-тромбоцитарного гемостаза следует признать обязательным условием для выбора успешной тактики ведения больных ИИ.

Выводы. Отмечается высокая степень корреляции между количеством поврежденных форм эритроцитов и степенью тяжести заболевания у больных ИИ в остром периоде — $r = 0,527$, $p = 0,025$.

Список литературы

1. Баркаган З. С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза / З. С. Баркаган, А. П. Момот. — Изд. 2-е. — М. : «Ньюдиамед», 2006. — 269 с.
2. Баркаган З. С. Оценка степени повреждения эритроцитов при диссеминированном внутрисосудистом свертывании крови / З. С. Баркаган, И. В. Тамарин // Лабораторное дело. — 1988. — № 4. — С. 35–39.
3. Сравнительное изучение систем гемостаза, фибринолиза и липидного спектра у больных острыми нарушениями мозгового кровообращения и дисциркуляторной энцефалопатией / М. В. Костырева [и др.] // Тромбоз, гемостаз, реология. — 2010. — № 2. — С. 61–68.
4. Орлов С. В. Гемореология и гемостаз при ишемических инсультах у больных с метаболическим синдромом : автореф. дис. ... канд. мед. наук / С. В. Орлов. — М., 2006. — 41 с.
5. Суслина З. А. Ишемический инсульт : кровь, сосудистая стенка, анти-тромботическая терапия / З. А. Суслина, М. М. Танащян, В. Г. Ионова. — М. : Медицинская книга, 2005. — 247 с.

6. Щепанкевич Л. А. Эндотелиальная дисфункция при ишемическом инсульте у больных сахарным диабетом / Л. А. Щепанкевич [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова. — 2011. — Т. 111, вып. 2 Инсульт. — С. 28–31.
7. Щепанкевич Л. А. Ишемический инсульт: оценка параметров сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза в остром периоде заболевания / Л. А. Щепанкевич [и др.] // Кардиолог. — 2011. — № 2–3. — С. 15–19.
8. Fisher M. Hemorheological factors in cerebral ischemia / M. Fisher [et al.] // Stroke. — Vol. 22, N 39. — P. 1164–1169.
9. Lip G. Y. Sequential alterations in haemorheology, endothelial dysfunction, platelet activation and thrombogenesis in relation to prognosis following acute stroke / G. Y. Lip [et al.] // The West Birmingham Stroke Project. Blood Coagul Fibrinolysis. — 2010 Jun. — Vol. 13 (4). — P. 339–347.

ROLE OF HAEMORHEOLOGIC DISTURBANCES AT ACUTE ISCHEMIC STROKES DEVELOPMENT

L.A. Shepankevich, E.V. Vostrikova, P.I. Pilipenko, K.O. Fedorova, L.E. Akhundova

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

The aim of the study was evaluating the neurological disorders and the haemorheologic disorders at patients with acute ischemic stroke. Material and methods: we measured the damaged red blood cells at in patients with acute ischemic stroke (at 1st and 21st days) and associate them with clinical symptoms.

As a result of performed work we defined that there is a high degree of correlation between quantity of erythrocytes damaged forms and severity of disease at patients with ischemic strokes in acute period — $r = 0,527$, $R = 0,025$

Keywords: the ischemic stroke, the damaged red blood cells, hemorheology.

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 at 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 at SEI HPE «Novosibirsk State Medical University Minhealthsocdevelopment», work phone: 8 (383) 355-47-74, e-mail: pilipen@rambler.ru

Fedorova Christina Olegovna — neurologist, clinical attending physician at clinical neurology and algology chair FAT and CE at SEI HPE «Novosibirsk State Medical University Minhealthsocdevelopment», contact phone: 8 (383) 355-47-74, e-mail: shepankevich@rambler.ru

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

List of the Literature:

1. Barkagan Z. S. Diagnostics and controllable therapy of disturbances of hemostasis / Z. S. Barkagan, A. P. Momot. — 2nd ed. — M: «Newdiamed», 2006. — 269 P.
2. Barkagan Z. S. Assessment of degree of erythrocytes damage at disseminated intravascular fibrillation / Z. S. Barkagan, I. V. Tamarin // Laboratory business. — 1988. — № 4. — P. 35-39.
3. Comparative research of hemostasis systems, fibrinolysis and lipid range at patients with acute disturbances of cerebral circulation and dyscirculatory encephalopathy / V. M. Kostyrev [etc.] // Thrombosis, hemostasis, rheology. — 2010. — № 2. — P. 61-68.
4. Orlov S. V. Hemorheology and hemostasis at ischemic strokes at patients with metabolic syndrome: autoref. dis. ... doc. of medical sciences / S. V. Orlov. — M, 2006. — 41 P.
5. Suslina Z. A. Ischemic stroke: blood, vascular wall, anti-thrombotic therapy / Z.A.Suslina, M. M. Tanashyan, V. G. Ionova. — M: Medical book, 2005. — 247 P.
6. Shchepankevich L. A. Endothelial dysfunction at ischemic stroke at patients with diabetes mellitus / L. A.Shchepankevich [etc.] // Journ. of neurology and psychiatry n. a. S. S. Korsakov. — 2011. — V. 111, Is. 2 Insult. — P. 28-31.
7. Shchepankevich L. A. Ischemic stroke: assessment of parameters vascular thrombocytic hemostasis link at acute period of disease / L. A. Shchepankevich [etc.] // Cardiologist. — 2011. — № 2-3. — P. 15-19.
8. Fisher M. Hemorheological factors in cerebral ischemia / M. Fisher [et al.] // Stroke. — Vol. 22, N 39. — P. 1164–1169.
9. Lip G. Y. Sequential alterations in haemorheology, endothelial dysfunction, platelet activation and thrombogenesis in relation to prognosis following acute stroke / G. Y. Lip[et al.] // The West Birmingham Stroke Project. Blood Coagul Fibrinolysis. — 2010 Jun. — Vol. 13 (4). — P. 339–347.