

Морозова И.Ю., Страмбовская Н.Н., Кузник Б.И.

АДГЕЗИВНО-АГРЕГАЦИОННАЯ АКТИВНОСТЬ ФОРМЕННЫХ ЭЛЕМЕНТОВ КРОВИ В ПАТОГЕНЕЗЕ ОСТРЫХ НАРУШЕНИЙ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

ГБОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия, г. Чита

Резюме. *Обследовано 210 пациентов с мозговым инсультом, у которых в 1-е сутки от начала заболевания оценивали выраженность лейкоцитоза, содержание лейкоцитарно-эритроцитарных, лейкоцитарно-тромбоцитарных и эритроцитарно-тромбоцитарных агрегатов, а также агрегацию тромбоцитов. Установлено, что чем выше лейкоцитоз, тем тяжелее протекает мозговой инсульт и чаще регистрируется летальный исход в 1-й месяц заболевания. У больных инсультом в первые сутки от начала заболевания в периферической крови резко увеличено абсолютное содержание ЛЭА, ЭТА, ЛТА, что усугубляет нарушение микроциркуляции и значительно ухудшает прогноз заболевания.*

Ключевые слова: *ишемический и геморрагический инсульт, лейкоцитоз, лейкоцитарно-эритроцитарные агрегаты, лейкоцитарно-тромбоцитарные агрегаты, эритроцитарно-тромбоцитарные агрегаты.*

Morozova I.YU., Strambovskaia N.N., Kuznik B.I.

ADHESIVE AND AGGREGATION ACTIVITY OF BLOOD CELLS IN PATHOGENESIS OF STROKE

Summary. *We examined 210 patients with stroke hospitalized in the first 24 h of the disease. The presence of leukocytosis, its severity, the level of leukocyte-erythrocyte aggregations, erythrocyte aggregations and platelet aggregations were evaluated as predictors of outcomes. The analysis revealed that the higher was leukocytosis, the more severe was the course of stroke and the higher was frequency of fatal outcomes in the first month of stroke. The level of leukocyte-platelet aggregations, leukocyte-erythrocyte aggregations and erythrocyte-platelet aggregations dramatically increased in the blood of stroke patients that promoted the disturbance of microcirculation and worsened significantly the disease prognosis.*

Key words: *ischemic stroke, hemorrhagic stroke, leukocytosis, leukocyte-erythrocyte aggregations, leukocyte-platelet aggregations, erythrocyte-platelet aggregations.*

Введение. В настоящее время, несмотря на значительные усилия ученых всего мира, одной из сложнейших и актуальных медико-социальных проблем остается инсульт. В 2004 г. от инсульта умерли 5,9 млн. человек, что составило 9,7% всех умерших. По прогнозам экспертов ВОЗ, к 2015 г. число летальных случаев вследствие инсульта в мире превысит 6 млн, а в 2030 г. — 7,8 млн. [1] На фоне постоянно снижающейся смертности и увеличивающейся продолжительности жизни в передовых странах Запада в России показатель смертности от цереброваскулярной патологии один из самых высоких в мире (247,2 на 100 тыс. населения) и занимает второе место в общей структуре смертности населения [9]. Сосудистая патология находится на первом месте (40—50%) среди заболеваний нервной системы, являющихся причиной инвалидизации населения, причем в 60% определяется инвалидность II группы, а в 25—30% - I группы, лишь 15—17% больных трудоспособного возраста, перенесших инсульт, возвращаются к труду без ограничений. [8].

Одним из важнейших факторов, имеющих прямое отношение к детерминированию особенностей кровообращения в любых органах и тканях, является сама кровь, её морфологические и функциональные характеристики. В литературных данных последних лет появилась информация с доказательствами того, что нарушения сосудисто-тромбоцитарного гемостаза являются одним из основных патогенетических факторов «сосудистых катастроф», каковыми являются ишемические инсульты [10]. Также в настоящее время имеются сообщения, что в возникновении инфарктов миокарда, ишемических и геморрагических инсультов важная роль отводится лейкоцитам [6,7, 16]. Более того, В. Coller [14], обобщив данные литературы и материалы собственных исследований, пришел к выводу, что снижение числа лейкоцитов до нижней границы нормы может привести к улучшению прогнозов при ишеми-

ческой болезни сердца (ИБС), инсультах и других заболеваниях, сопровождающихся тромбообразованием. Таким образом, не вызывает сомнений тот факт, что клетки крови взаимодействуют между собой и тем самым влияют на течение заболеваний. Данный феномен исследован при ИБС и сахарном диабете, однако, не изучался при ОНМК.

Учитывая сказанное, **целью настоящего исследования** явилось изучение лейкоцито-за и адгезивно-агрегационной активности тромбоцитов, лейкоцитов и эритроцитов в крови у больных мозговым инсультом, а также оценка взаимосвязи последних с течением и исходом заболевания.

Материалы и методы. Методом сплошной выборки в исследование были включены 210 больных: ишемическим инсультом – 169 пациентов (87 мужчин (51,5%) и 82 женщины (48,5%)), 41 пациент с геморрагическим инсультом (20 мужчин (48,8%) и 21 женщина (51,2%)). Средний возраст наблюдаемых в клинической группе составил $60,9 \pm 11,2$ лет. Все исследуемые нами больные находились на стационарном лечении в отделение неврологии и блоке интенсивной терапии Краевой клинической больницы г. Чита в период с 2009 по 2013 год. В контрольную группу методом сплошной выборки были включены 106 человек (62 женщины и 44 мужчины), проживающих в Чите и считающих себя относительно здоровыми, средний возраст которых составил $39,5 \pm 14,3$ лет.

Критерии включения в клиническую группу:

- ишемический инсульт, развившийся на фоне сочетания атеросклероза и гипертонической болезни (атеротромботический вариант);
- ишемический инсульт, развившийся вследствие наличия потенциального источника кардиальной эмболии (кардиоэмболический вариант);
- геморрагический инсульт, ведущим фактором развития которого явилась гипертоническая болезнь;
- обращение за медицинской помощью в стационар в первые сутки от начала заболевания.

Критерии исключения из клинической группы:

- злокачественные новообразования, в том числе заболевания крови;
- беременность;
- острые воспалительные заболевания и хронические болезни в стадии обострения;
- ишемический инсульт, развившийся на фоне факторов, вызывающих нестабильность системной гемодинамики (гемодинамический вариант).

Клиническое обследование включало в себя сбор жалоб, анамнеза заболевания, анализ данных клинического неврологического обследования. В 96,2% случаев (96 женщин и 106 мужчин) диагноз ОНМК был подтверждён нейровизуализационными методами исследования. Среди сопутствующих заболеваний у пациентов были зарегистрированы хроническая обструктивная болезнь лёгких вне обострения, стенокардия напряжения I-II функционального классов, хроническая ревматическая болезнь сердца (пороки), хронический пиелонефрит, хронический панкреатит, хронический холецистит, гастрит, язвенная болезнь желудка вне обострения, сахарный диабет, последствия черепно-мозговых травм, болезнь Паркинсона.

Все больные по степени тяжести инсульта (согласно шкале NIHSS) были разделены на три группы:

1-я группа (49 человек) включала больных с легким течением заболевания – до 5 баллов,

2-я (113 человек) – пациентов, у которых регистрировалась средняя степень тяжести инсульта – от 5 до 10 баллов,

3-я группа (48 человек) – пациентов с тяжелым инсультом с оценкой более 10 баллов.

Выжившие к 21 суткам пациенты по уровню бытовой активности и повседневной жизнедеятельности (шкала Бартела) были разделены также на три группы:

Группа А (135 человек) включала больных с оценкой нарушения функций от 100 до 70 баллов – легкой социальной зависимостью,

Группа В (50 человек) – пациенты, у которых нарушение функций оценивалось от 70 до 50 баллов – умеренной социальной зависимостью,

Группа С (15 человек) – пациенты с оценкой нарушения функций менее 50 баллов – выраженной социальной зависимостью.

Всем больным в день поступления в стационар в общем анализе крови оценивалось наличие и выраженность лейкоцитоза в зависимости от характера, степени тяжести и исхода заболевания. В мазке крови, окрашенной по Романовскому-Гимзе, подсчитывалось общее количество лейкоцитов, способных присоединять к себе эритроциты, то есть количество лейкоцитарно-эритроцитарных агрегатов (ЛЭА). При этом за ЛЭА принимали клеточные ассоциации, состоящие из 3-7, иногда больше, эритроцитов, контактирующих с центрально расположенным лейкоцитом. У всех пациентов были исследованы некоторые показатели тромбоцитарного (агрегометр «BIOLA») гемостаза.

Исследование процессов лейкоцитарно-тромбоцитарной и эритроцитарно-тромбоцитарной адгезии проводилось методом проточной цитофлюориметрии. Кровь для оценки лейкоцитарно-тромбоцитарных и эритроцитарно-тромбоцитарных взаимодействий забирали в первые сутки болезни из локтевой вены в пробирку VACUTAINER (BD), содержащую 3,8% цитрата натрия объемом 4,5 мл. Получали богатую тромбоцитами плазму, центрифугируя кровь при скорости 1000g в течение 10 мин. Для выявления субпопуляций клеток периферической крови были использованы моноклональные антитела различной специфичности (к антигенам CD41, CD62P, CD45, CD14, CD235a). Использовали следующую процедуру подготовки образцов для оценки взаимодействий лейкоцитов и эритроцитов с тромбоцитами с помощью анализатора Cytomics FC 500 («Beckman Coulter», США). В пробирку 12 X 75 мм вносили 100 мкл богатой тромбоцитами плазмы, затем – биотинилированные моноклональные антитела к соответствующим антигенам, выдерживали в течение 20 мин в темном месте. Далее добавляли 900 мкл фосфатного буферного раствора (PBS, pH7,4), содержащего 1% параформальдегида, инкубировали в течение 15 минут и проводили подсчет агрегатов на проточном цитофлюориметре. Регистрировали суммарно не менее 1000000 событий. Данные анализировали с помощью программы СХР Cytometer («Beckman Coulter», США).

Полученные результаты обработаны методом вариационной статистики для связанных и несвязанных между собой наблюдений с помощью пакетов программ Microsoft Excel 2007 с определением значимости различий при достигнутом уровне $p < 0,05$. Для сравнения частот применялись: при нормальном распределении признака – критерий Стьюдента, при ненормальном распределении признака – критерий Манна-Уитни. Анализ взаимосвязи показателей проведен с помощью коэффициента корреляции Пирсона.

Результаты. Лейкоцитоз (количество лейкоцитов более 9×10^9 /л крови) у больных инсультом был зарегистрирован в 43% случаев (91 человек). Среди больных ишемическим инсультом лейкоцитоз наблюдался у 40,2% (35 мужчин и 33 женщины), тогда как при геморрагическом – у 56,1% (12 мужчин и 11 женщин). У 28% пациентов (27 мужчин и 32 женщины) количество лейкоцитов было менее 12×10^9 /л, у 10,5 % (13 мужчин и 9 женщин) – от 12 до 15×10^9 /л, а у 4,8 % (7 мужчин и 3 женщин) – свыше 15×10^9 /л. Среди пациентов с количеством лейкоцитов от 9 до 12×10^9 /л в первые сутки от начала заболевания летальный исход болезни зарегистрирован в 5 из 59 случаев, при уровне лейкоцитов от 12 до 15×10^9 /л – в 3 случаях из 22, а при лейкоцитозе свыше 15×10^9 /л – в 2 случаях из 10. При этом летальный исход заболевания у пациентов с уровнем лейкоцитов в периферической крови менее 9×10^9 /л в первый день заболевания не отмечался. Таким образом, отмечено, что повышенное количество лейкоцитов крови в первые сутки от начала заболевания, ассоциируется с неблагоприятным прогнозом острого нарушения мозгового кровообращения. Не вызывает сомнений, что у части больных дополнительным фактором, увеличения количества лейкоцитов крови, явилось наличие тяжёлых сопутствующих заболеваний. Однако у большинства больных с лейкоцитозом сопутствующие воспалительные заболевания отсутствовали, либо находились вне обострения. Полученные данные позволяют предположить, что одним из факторов, влияющим на исход заболевания, служит сам лейкоцитоз.

Одним из свойств лейкоцитов является способность взаимодействовать с эритроцитами, образуя ЛЭА. За последние годы показано, что резкое увеличение в крови ЛЭА явля-

ется неблагоприятным признаком, способствующим нарушению микроциркуляции и осложняющим течение основного заболевания.

В контрольной группе в процесс образования ЛЭА в среднем вступает $0,19 \pm 0,11 \times 10^9$ лейкоцитов в литре крови. По данным нашего исследования, у больных ОНМК в первые сутки заболевания количество ЛЭА увеличивалось в 4-5 раз и соответствовало $0,85 \pm 0,63 \times 10^9$ ($p < 0,005$). В то же время при легком течении заболевания (1-я клиническая группа) среднее количество лейкоцитов в крови составило $7,71 \pm 2,62 \times 10^9$ /л, а ЛЭА – $0,75 \pm 0,47 \times 10^9$ /л; у пациентов 2-й группы – $8,67 \pm 2,83 \times 10^9$ /л и $0,79 \pm 0,63 \times 10^9$ /л соответственно; при тяжелом течении инсульта (3-я группа) – $10,42 \pm 3,34 \times 10^9$ /л и $1,29 \pm 0,89 \times 10^9$ /л, соответственно ($p < 0,001$).

Наибольший коэффициент корреляции между выраженностью лейкоцитоза и количеством ЛЭА отмечался в 3-й клинической группе ($r = 0,72$, $p < 0,001$), в меньшей степени эти показатели коррелировали при легкой степени тяжести ОНМК ($r = 0,65$, $p < 0,001$) и при среднетяжелом течении заболевания ($r = 0,64$, $p < 0,001$).

Кроме этого, при рассмотрении взаимосвязи количества агрегатов с исходом заболевания (индекс Бартела) анализ показал, что увеличение абсолютного количества ЛЭА, усиление спонтанной агрегации, сопровождаемой уменьшением индуцированной агрегации в первые сутки болезни происходит в группе пациентов с оценкой по шкале Бартела менее 50 баллов и в группе с неблагоприятным исходом.

Сильная корреляционная связь обнаружена в группе с летальным исходом заболевания между уровнем ЛЭА и спонтанной агрегацией тромбоцитов ($r = 0,76$, $p < 0,001$), в этой же группе уровень ЛЭА и показатели индуцированной агрегации коррелируют слабо ($r < 0,3$, $p < 0,01$). В группе выживших пациентов вне зависимости от степени социальной адаптации показатели спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов с процессом образования ЛЭА коррелируют слабо ($r < 0,3$, $p < 0,01$) (табл. 1).

Таблица 1

Агрегация тромбоцитов (максимальное значение, опт. ед.) и количество ЛЭА у больных ОНМК с разным исходом заболевания, $m \pm \sigma$

	Группа контроля n=106	Больные ОНМК (шкала Бартела)			Пациенты с летальным исходом n=10
		Группа А, n=135	Группа В, n=50	Группа С, n=15	
Количество ЛЭА в 1 л. крови (абс.)	$0,19 \pm 0,11$	$0,70 \pm 0,47^{***}$	$0,68 \pm 0,58^{***}$	$1,42 \pm 2,98^{**}$ *	$2,20 \pm 0,92^{***}$
Спонтанная агрегация	$1,26 \pm 0,28$	$1,18 \pm 0,42$	$1,26 \pm 0,36$	$1,8 \pm 0,85^{***}$	$1,5 \pm 0,57^{**}$
индукторы	Показатели индуцированной агрегации тромбоцитов				
АДФ (2,5 мкг/мл)	$9,11 \pm 3,45$	$5,36 \pm 1,98^{**}$	$8,29 \pm 3,11^{**}$	$8,29 \pm 3,19$	$6,13 \pm 4,04^{**}$
адреналин (1,25 мкг/мл)	$7,59 \pm 2,21$	$5,19 \pm 1,98^{**}$	$5,32 \pm 2,17^{**}$	$5,09 \pm 3,28^{**}$ *	$5,55 \pm 2,34^{**}$
коллаген (1 мг/мл)	$6,87 \pm 2,43$	$5,11 \pm 3,29^{**}$	$4,87 \pm 2,22^{**}$	$5,67 \pm 1,74$	$4,69 \pm 1,71^{**}$
ристомин (0,8 мг/мл)	$6,63 \pm 2,12$	$6,64 \pm 2,29$	$6,48 \pm 2,39$	$6,45 \pm 2,74$	$5,08 \pm 1,57^{**}$

Примечание: U, *** - $p < 0,001$, ** - $p < 0,01$ – значимость различий между показателями у исследуемых группы контроля и больными ОНМК.

Для более детального исследования межклеточных взаимодействий методом проточной флуориметрии нами изучен процесс лейкоцитарно-тромбоцитарной и эритроцитарно-тромбоцитарной адгезии. В результате исследования выявлено, что увеличение количества лейкоцитарно-тромбоцитарных агрегатов (ЛТА) и эритроцитарно-тромбоцитарных агрегатов

(ЭТА) относительно здоровых испытуемых отмечалось во всех трёх группах наблюдения, при этом максимальное количество агрегатов зарегистрировано в группе с тяжёлым течением инсульта (табл.2). Также необходимо отметить, что в двух случаях летального исхода в первые сутки заболевания уровень ЛТА составил 6,38 и 9,07%, а уровень ЭТА 2,73 и 3,88%, соответственно.

Таблица 2

Лейкоцитарно-тромбоцитарная и эритроцитарно-тромбоцитарная адгезия в 1 сутки от начала заболевания в зависимости от степени тяжести ОНМК, $m \pm \sigma$

Показатели адгезии	Группа контроля, n=38	Степень тяжести инсульта (NIHSS)		
		1 группа, n=7	2 группа, n=12	3 группа, n=14
ЛТА,%	3,2±1,11	4,6±0,61**	4,9±1,12**	6,1±1,9***
ЭТА,%	1,38±0,47	1,96±0,26	2,08±0,5**	2,7±0,84***

Примечание: U, *** - $p < 0,001$, ** - $p < 0,01$ – значимость различий между показателями у исследуемых группы контроля и больными ОНМК.

При определении взаимосвязи между количеством лейкоцитов крови в первые сутки заболевания и показателями адгезии выявлено, что при нормальном количестве лейкоцитов определяется слабая обратная связь с уровнем ЛТА и ЭТА, а при повышенном количестве лейкоцитов данная связь прямая, средней степени ($r = 0,5$, $p < 0,01$).

В следующей серии экспериментов мы попытались выявить взаимосвязь количества ЛТА, ЭТА, агрегационной активности тромбоцитов в первые сутки заболевания и исхода инсульта. Анализ показал, что относительное увеличение количества ЛТА и ЭТА, усиление спонтанной агрегации, сопровождаемой уменьшением индуцированной агрегации происходит в группе пациентов со средней степенью тяжести инсульта и при тяжёлом ОНМК (табл. 3). Слабая положительная корреляционная связь отмечалась между уровнем ЛТА и ЭТА и спонтанной агрегацией тромбоцитов во всех трёх группах ($r = 0,3$, $p < 0,01$). При этом между уровнем ЛТА и ЭТА и показателями индуцированной агрегации в 1 и 2 группах выявлена слабая отрицательная корреляционная связь ($r = 0,3$, $p < 0,01$), а в 3 группе – сильная отрицательная связь ($r = 0,7$, $p < 0,001$).

Таблица 3

Агрегация тромбоцитов (максимальное значение, опт. ед.) и количество ЛЭА у больных ОНМК с различной степенью тяжести заболевания, $m \pm \sigma$

	Группа контроля, n=38	Степень тяжести инсульта (NIHSS)		
		1 группа, n=7	2 группа, n=12	3 группа, n=14
ЛТА,%	3,2±1,11	4,6±0,61**	4,9±1,12**	6,1±1,9***
ЭТА,%	1,38±0,47	1,96±0,26	2,08±0,5**	2,7±0,84***
Спонтанная агрегация	1,11±0,34	1,00±0,33	1,68±1,22**	1,39±0,47
индукторы	Показатели индуцированной агрегации тромбоцитов			
АДФ (5 мкг/мл)	8,52±2,91	8,59±4,33	8,63±4,36	7,14±3,71**
АДФ (1,25мкг/мл)	7,41±2,62	8±5,41**	5,76±3,43**	5,2±2,63***
адреналин (1,25мкг/мл)	6,38±2,28	4,99±1,83**	5,33±2,37	5,09±1,52**

Примечание: U, ***- $p < 0,001$, **- $p < 0,01$ – значимость различий между показателями у исследуемых группы контроля и больными ОНМК.

Ещё с середины прошлого века было известно, что на участках повреждённого эндотелия при атеросклерозе наряду с тромбоцитами адгезируют и лейкоциты. При этом и те и другие клетки взаимно влияют на процессы взаимодействия с сосудистой стенкой. Так, серотонин, высвобождаемый тромбоцитами, не только суживает сосуды, но и повышает способность лейкоцитов к адгезии, индуцируя выброс из них лизосомальных ферментов, повреж-

дающих эндотелий. Сами же лейкоциты, высвобождая PAF и другие агрегирующие агенты, вовлекают в агрегацию новые кровяные пластинки. В то же время адгезированные к эндотелию лейкоциты, содержащие прокоагулянты и ингибиторы фибринолиза, нередко служат центром, стимулирующим микротромбоз и отложение фибрина в сосудистой стенке, что усугубляет течение основного заболевания [3].

Известно, что лейкоциты по своим размерам не только больше капилляра, но и обладают жёсткой структурой, благодаря чему в меньшей мере, чем эритроциты и тромбоциты, способны изменять свою форму. Вот почему скорость вхождения лейкоцитов в капилляр в 2-3 раза превышает аналогичный процесс для эритроцитов. Но разные лейкоциты имеют неодинаковый размер, что создаёт условия для неравномерного движения крови в артериолах, капиллярах и венах. В физиологических условиях неравномерность движения крови не сказывается в целом на процессе её перемещения по сосудам. В то же время уже при сравнительно невысоком лейкоцитозе скорость продвижения белых клеток крови резко замедляется, что вызывает также уменьшение скорости движения эритроцитов, вплоть до кратковременной их приостановки. Особенно опасны заболевания, сопровождающиеся выраженной анемией, ишемией, гипоксемией, а, следовательно, развитием ДВС. Одним из свойств лейкоцитов является способность адгезировать на своей поверхности кровяные пластинки, благодаря чему их общий объём возрастает, что ещё больше затрудняет их прохождение через мелкие сосуды и особенно капилляры и вены. При этом одновременно возрастает активность молекул, образуются кластеры, состоящие из лейкоцитов и тромбоцитов, что способствует их застреванию в капиллярах, артериолах и венах и, следовательно, к усилению блокады микроциркуляторного русла [4].

Кроме того, одним из факторов, способствующих активации тромбоцитов могут служить и эритроциты. Эритроциты содержат на мембране большое количество молекул адгезии, необходимых для их взаимодействия с лейкоцитами, тромбоцитами и эндотелием [11]. Нативные эритроциты при нормальных условиях не взаимодействуют с другими циркулирующими клетками крови и сосудистой стенкой, что свидетельствует о недоступности их молекул адгезии к своему лиганду, но в условиях патологии инертные эритроциты приобретают способность к взаимодействию с другими клетками крови. Образование ЭТА приводит к дальнейшей активации тромбоцитов и увеличению проагрегантной активности внеклеточной среды в результате освобождения из этих клеток биологически активных субстанций, таких как тромбоксан А₂ и АДФ. В то же время секретируемые тромбоцитами вещества вызывают запуск прокоагулянтной активности эритроцитов [17]. Свойство эритроцитов образовывать агрегаты зависит от гемодинамических, плазменных, электростатических, механических, мембранных и других причин. Такие факторы риска развития атеротромбоза как гиперлипидемия, диабет, гипертония, воспаление и гиперфибриногенемия способствуют усилению агрегации не только тромбоцитов, но и эритроцитов, что приводит к нарушению реологии крови. Наиболее существенно на агрегацию эритроцитов влияет повышение содержания триглицеридов и фибриногена [15]

Одно из крупнейших исследований по изучению влияния лейкоцитоза на течение и прогноз инсульта было проведено в 2004 году [12]. В результате исследования были сделаны следующие выводы: во-первых, количество лейкоцитов, преимущественно нейтрофилов, может рассматриваться, как самостоятельный фактор риска ишемических событий в популяции с повышенным риском, а также лейкоцитоз увеличивает риск вторичных осложнений у пациентов с перенесенным инсультом и инфарктом. Во-вторых, резкое увеличение количества лейкоцитов знаменует собой период повышенного риска, который длится около недели. Кроме того, в исследованиях, изучающих влияние количества лейкоцитов на объём ишемизированной ткани при остром инсульте, также была выявлена прямая корреляционная связь.

Известно, что основным триггером развития внутрисосудистого свёртывания крови является тканевой фактор (TF), экспрессируемый активированными эндотелиальными клетками, моноцитами и макрофагами. С увеличением числа лейкоцитов, как нейтрофилов, так и моноцитов, экспрессия TF усиливается, что способствует повышению прокоагулянтных свойств крови. Более того, исследованиями H.V. Waegon и соавт. [13] показано, что с увели-

чением числа лейкоцитов возрастает резистентность тромбов к действию фибринолитических агентов. Исходя из сказанного становится понятным, почему с увеличением числа лейкоцитов возрастает летальность в группе больных, как с ишемическим, так и геморрагическим инсультом. Вместе с тем, неблагоприятное течение заболевания при лейкоцитозе у больных с ОНМК объясняется способностью белых клеток крови не только экспрессировать ТФ, но и оказывать повреждающее влияние на эндотелий сосудов при атеросклерозе [6, 7]. Это действие может осуществляться благодаря усилению нейтрофильными гранулоцитами и моноцитами свободно-радикальных процессов. Всё это в конечном итоге может сопровождаться не только подавлением гликолиза и разобщением окислительного фосфорилирования, но и угнетением основных мембрансвязанных ферментов. Наконец, снижение активности глутатионредуктазы в нейтрофилах может быть обусловлено торможением гликолиза и ферментов пентозофосфатного пути соединениями альдегидной природы, что сопровождается накоплением лактата в клетках и снижением уровня НАДФН, необходимого для восстановления окисленного глутатиона. В то же время падение уровня глутатиона приводит к окислению сульфгидрильных групп белков эритроцитарных мембран и внутрисосудистому разрушению эритроцитов. В свою очередь высвобождение из разрушающихся эритроцитов АДФ и появление осколков клеточных мембран (микровезикул), обладающих свойствами парциальной тромбопластина [7, 16], замыкает порочный круг, способствующий агрегации тромбоцитов, формированию фибриновых сгустков, клеточных агрегатов и, как следствие, ухудшению течения патологического процесса.

В ходе нашей работы выявлено усиление спонтанной агрегации тромбоцитов, сопровождаемой уменьшением индуцированной агрегации у пациентов с более тяжёлым течением ОНМК. Изменение показателей спонтанной и индуцированной агрегации также изучалось в группе пациентов с ишемической болезнью сердца [5]. Результаты этого исследования показали уменьшение степени спонтанной агрегации тромбоцитов по кривой светопропускания у больных по сравнению со здоровыми донорами. Вероятно, образующиеся при этом агрегаты имели низкую плотность, чем и были обусловлены низкие значения показателей. Также у больных ИБС было выявлено увеличение степени агрегации по кривой светопропускания, индуцированной АДФ в концентрации 5 мкг/мл. Указанное изменение показателя свидетельствует о том, что при ишемической болезни сердца тромбоцитарные агрегаты, образующиеся при воздействии АДФ в высоких концентрациях, являются более плотными. Однако при изучении данных показателей в группе пациентов с нестабильной стенокардией и при остром инфаркте миокарда выявляются изменения, схожие с полученными в нашем исследовании, в виде повышения спонтанной агрегации и вторичного снижения агрегации на АДФ, коллаген и адреналин [2]. Мы полагаем, что уменьшение агрегационной активности тромбоцитов на действие различных лигандов «in vitro» у пациентов с тяжёлым течением инсульта, а также при нестабильной стенокардии и остром инфаркте миокарда может быть связано с увеличением их спонтанной агрегации «in vivo». Таким образом, прослеживается различие показателей агрегационной активности тромбоцитов в группах пациентов с острыми сосудистыми катастрофами и при хроническом течении заболевания. Характер выявленных изменений требует дальнейшего изучения агрегационной активности тромбоцитов с целью уточнения их роли в патогенезе церебрального инсульта.

Полученные данные свидетельствуют о чрезвычайно важной роли форменных элементов крови и их взаимодействия в процессе развития и течения острого нарушения мозгового кровообращения.

Выводы:

1. У больных ОНМК наличие лейкоцитоза является фактором неблагоприятного исхода заболевания. Чем более выражен лейкоцитоз, тем хуже прогноз церебрального инсульта. Также отмечено, чем выше лейкоцитоз, тем большее количество лейкоцитов вступает в образование ЛЭА, ЛТА.
2. У пациентов с ОНМК увеличена способность лейкоцитов адгезировать на себе эритроциты, кроме этого, усилена адгезивно-агрегационная способность тромбоцитов с образова-

нием лейкоцитарно-тромбоцитарных и эритроцитарных-тромбоцитарных агрегатов. Причем, чем тяжелее заболевание и хуже его прогноз там большее количество клеток входит друг с другом во взаимодействие.

3. У больных ОНМК зарегистрирована спонтанная гиперагрегация тромбоцитов, в то же время наблюдается вторичное снижение индуцированной агрегации при использовании в качестве индукторов АДФ и адреналина, что может быть связано с увеличением их спонтанной агрегации «in vivo».

Литература:

1. Виленский Б.С. Инсульт – современное состояние проблемы // Неврологический журнал. – 2008. – №2. – С. 4-10.
2. Витковский Ю.А. Система гемостаза, лейкоцитарно-тромбоцитарные взаимоотношения, белки острой фазы воспаления и цитокины у больных с различными формами ишемической болезни сердца / Ю.А. Витковский [и др.] // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2009. – №1. – С.49-63.
3. Габриелян Э.С. Клетки крови и кровообращение / Э.С. Габриелян, С.Э Акопов. – Ереван, 1985. – 236 с.
4. Иванов К.П. Физиологические проблемы биологической эволюции. «Ошибки» в развитии физиологических функций // Успехи физиол. наук. – 2005. – № 1. – С.85-96.
5. Кологривова И.В. Агрегационная активность тромбоцитов у пациентов с ишемической болезнью сердца / И.В. Кологривова // Всероссийская 66-ая итоговая конференция им. Н.И. Пирогова : материалы конф. – Томск, 2007. – С. 192-194.
6. Кузник Б.И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляция системы гемостаза в норме и патологии / Б.И. Кузник. – Чита. – Экспресс-издательство – 2010. – 828 с.
7. Кузник Б.И. Лейкоцитозы и исходы острого нарушения мозгового кровообращения / Б.И. Кузник // Журнал неврологии и психиатрии. – 2010. – №3. – С.10 – 14.
8. Макаров А.Ю. Клиническая неврология с основами медико-социальной экспертизы / А. Ю. Макаров , В.Г. Помников. – СПб. : Медлайн, 2006. – 685с.
9. Скворцова В.И. Снижение заболеваемости, смертности и инвалидности от инсультов в Российской Федерации / В.И. Скворцова // Журнал неврологии и психиатрии (Инсульт), спецвыпуск. – 2007. – С. 25-29.
10. Танащян М. М. Гемореология и гемостаз у больных с ишемическим инсультом при различной степени поражения магистральных артерий головы / М.М. Танащян, З.А. Суслина, В. Г. Ионова // Неврологический журнал. – 2001. – № 6. – С. 17 – 21.
11. Andrews D.A. Role of red blood cells in thrombosis / D.A. Andrews, P.S. Low // Curr. Opin. Hematol. – 1999. – P. 76 – 82.
12. Armin J. Grau. Leukocyte count an independent predictor of recurrent ischemic events / Armin J. Grau, Alexander W. Boddy, Deborah A. Dukovic // Stroke. – 2004. – № 35. – P. 1147-1159.
13. Barron H.V. The association between white blood cell count and acute myocardial infarction mortality in patients >or = 65 years of age / H.V. Barron // J. Am. Coll, Cardiol. – 2001. – № 38. – P. 1654-1661.
14. Collier B.S. Leukocytosis and Ischemic Vascular Disease Morbidity and Mortality / B.S. Collier // Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology. – 2005. – № 25. – P. 658 – 685.
15. Fusman R. The concomitant appearance of aggregated erythrocytes, leukocytes and platelets in the peripheral blood of patients with risk factors for atherothrombosis / R. Fusman, R. Rotstein, S. Berliner // Clin. Hemorheol. Microcirc. – 2001. – Vol. 25, № 3-4. – P. 165-173.
16. Jia E. Relationship between leucocyte count and angiographical characteristics of coronary atherosclerosis / E. Jia // Acta phannacol. – 2005. – № 9. – P. 1057 -1062.
17. Valles J. Erythrocytes metabolically enhance collagen-induced platelet responsiveness via increased thromboxane production, ADP release, and recruitment / J. Valles, M.T. Santos, J. Aznar // Blood. – 1991. – Vol. 78. – P. 154 – 162.