

На правах рукописи



СМЕРТИНА ЕЛЕНА ГЕННАДЬЕВНА

**СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА В ОСТРОМ И ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ
ПЕРИОДАХ ИШЕМИЧЕСКИХ ИНСУЛЬТОВ**

14.00.13 – первые болезни

03.00.04 – биохимия

Авторферат диссертации

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Москва 2009

Работа выполнена
в Учреждении Российской академии медицинских наук
Научном центре неврологии РАМН

Научные руководители:

доктор медицинских наук

доктор медицинских наук, профессор

Ташапья Марина Моисеевна

Иопова Виктория Григорьевна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

доктор медицинских наук, профессор

Каджков Альберт Серафимович

Савин Алексей Алексеевич

Ведущая организация: Московский областной научно-исследовательский
клинический институт им. М.В. Владимирского (МОНИКИ)

Защита диссертации состоится «10» ноября 2009 года в 12 часов на заседании
диссертационного совета Д 001.006.01 при Научном центре неврологии Российской
академии медицинских наук по адресу: 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, 80.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИИИ РАМН

Автореферат разослан «8» 10 2009 года.

Ученый секретарь совета

по защите докторских и кандидатских диссертаций

кандидат медицинских наук

М.А. Домашенко

2009А

21477

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы Инсульт – одна из наиболее сложных медико-социальных проблем современности. Несмотря на предпринимаемые медицинским сообществом меры, в России продолжается рост заболеваемости инсультом. Так, за период 2001–2006 гг. число лиц, перенесших инсульт, возросло на 10,9% – с 450 до 499 тысяч в год. Соответственно, наблюдается ухудшение показателей смертности и инвалидности после перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) (Виленский Б.С., 2008; Суслина З.А., Пирадов М.А., 2009).

Приоритетные научные исследования, выполненные в Научном центре неврологии РАМН, подтвердили концепцию гетерогенности патогенеза ОНМК (Верещагин Н.В. и соавт., 2002). Однако независимо от причин и механизмов развития ишемического цереброваскулярного заболевания (ЦВЗ), одним из центральных звеньев патофизиологии является усиление гемостатической активации с изменением реологических свойств крови и эндотелиальная дисфункция (Ионова В.Г., 1994; Тапашян М.М., 1997; Суслина З.А. и соавт., 2005, 2006). Установлена сопряженность процессов активации гемостаза с тяжестью клинического течения и стадией ишемического ЦВЗ (Файнберг Г.Ф., 1991; Ионова В.Г., 1994, 2003; Ваизова О.Е., 2006).

Хроническая сосудистая патология также характеризуется повышенном интенсивности внутрисосудистого свертывания крови, маркерами которого признаны продукты деградации фибриногена–фибрина, растворимые комплексы фибрин–мономер, D–димеры фибрина (Rallidis L.S. et al., 2008; Napoli M.D. et al., 2009; Gregory J. del Zoppo et al., 2009). При этом, пролонгированное повышение концентрации D–димера предполагает первичную и ведущую роль коагулологических нарушений в патогенезе повторных ишемических инсультов (Тапашян М.М., 1997; Montaner J. et al., 2008; Dong–Wha Kang et al., 2009).

Важнейшим пусковым моментом дисрегуляции гемостаза считают нарушения структуры и функции эндотелия (Чазов Е. И., 1994; Грацианский Н. А., 1997; Баркаган З.С., Костюченко Г.И., 2006; Домашенко М. А., 2006). Эндотелий регулирует местные процессы гемостаза, пролиферации, миграции клеток в сосудистую стенку и сосудистый тонус. Эндотелиальная дисфункция может быть

определена как дисбаланс между релаксирующими и констрикторными факторами, анги- и прокоагулянтными медиаторами. Снижение атромбогенных свойств сосудистой стенки может привести к усиленной адгезии тромбоцитов на эндотелии стенки сосудов, активации системы гемостаза и тромбозу (Суслина З.А. и соавт., 2005).

Ключевая роль тромбоцитов в системе гемостаза определяется не только свойством инициации свертывания крови, но и их возможностью синтеза ряда основных факторов плазменного звена гемостаза (Баркаган З.С., Момот А.П., 2001). При этом все виды функциональной активности тромбоцитов тесно взаимосвязаны – так, их способность к агрегации в значительной степени зависит от состояния рецепторов, которое, в свою очередь, определяется состоянием внутриклеточной метаболической системы (Frelinger F.L., 2008, Tsakiris S., 2009). В настоящее время известно, что функциональная активность тромбоцитов зависит от pH среды, интенсивности транспорта ионов Ca^{2+} , K^{+} и Na^{+} (Баркаган З.С., Момот А.П., 2001; Gulliksson H. et al., 2001). В то же время, состояние основных метаболических процессов в тромбоцитах до сих пор не изучено.

Важное место в развитии внутрисосудистого тромбообразования при ишемических инсультах занимает окислительный стресс, причем доказана взаимосвязь этих процессов с тяжестью клинического течения и исходом заболевания (Федорова Т.Н., 2000).

Учитывая значимость эндотелиально–тромбоцитарных взаимодействий в прогрессировании и/или реализации ишемических ИМК, чрезвычайно актуальными представляются исследования их сопряженности с клиническими характеристиками течения инсульта в остром и восстановительном периодах.

Понимание биохимизма тромбоцитов, характеризующего функциональные особенности в различные временные периоды ишемического ЦВЗ, позволит расширить существующие представления о патофизиологии и широком спектре компенсаторных механизмов гемостаза, способствующих восстановлению неврологического дефицита в остром и восстановительном периодах ишемических инсультов.

Цель работы:

Исследование особенностей функционального состояния системы гемостаза у пациентов в остром и восстановительном периодах ишемических инсультов.

Задачи исследования:

1. Изучить особенности функции системы гемостаза у больных в остром и раннем восстановительном периодах ишемических инсультов в зависимости от ведущего патогенетического механизма (подтипа) их развития.

2. Определить возможности антиагрегационного и антикоагулянтного звеньев атромбогенного потенциала сосудистого эндотелия в остром и раннем восстановительном периодах гетерогенных ишемических инсультов.

3. Оценить динамику восстановления утраченных функций у больных, перенесших ишемический инсульт, в остром и восстановительном периодах (через 3 месяца) в зависимости от особенностей изменений характеристик всех звеньев системы гемостаза.

4. Разработать оптимальный алгоритм исследований состояния системы гемостаза и атромбогенного потенциала сосудистого эндотелия в динамике ишемического инсульта.

Научная новизна:

Впервые проведен сравнительный анализ состояния системы гемостаза с динамикой восстановления утраченных функций у больных в остром и раннем восстановительном периодах гетерогенных ишемических инсультов. Установлено, что степень выраженности гемостатической активации взаимосвязана с динамикой восстановления утраченных неврологических функций, причем наиболее существенно в остром периоде ишемического инсульта.

Впервые установлено, что прогноз заболевания зависит от исходного состояния гемореологии и системы гемостаза.

В остром периоде ишемического инсульта отмечены свойственные каждому из патогенетических подтипов особенности гемостатической активации в пределах однонаправленных протромбогенных изменений крови и сосудистой стенки, получены данные о сопряженности степени эндотелиальной дисфункции и гемостатической активации.

Впервые проведено исследование особенностей метаболизма тромбоцитов у больных с ишемическим инсультом в динамике лечения. Выявленные взаимосвязи между уровнями активности внутриклеточных ферментов энергетического обеспечения тромбоцитов и количественными параметрами отдельных показателей гемостаза отражают характерные для каждого периода заболевания патохимические процессы.

Практическая значимость:

1. Обнаруженная в работе сопряженность процессов активации гемостаза с тяжестью заболевания и степенью обратимости неврологической симптоматики позволяет оценить состояние компенсаторных механизмов системы кровь—сосудистая стенка у больных в динамике острого и восстановительного периодов ишемических инсультов, а также прогнозировать их течение и исход.

2. Разработан алгоритм гемостазиологического обследования, в реабилитационном периоде инсульта обосновано динамическое наблюдение за маркерами системы гемокоагуляции, прогностически важными в отношении тромботических осложнений. Такой подход повысит эффективность терапии, поможет выбору адекватного лечения при различных по гемостазиологическому профилю подтипах ишемических инсультов с целью оптимизации лечения, минимизации неврологического дефицита и профилактики повторных ОНМК.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Острый период ишемического инсульта вне зависимости от подтипа характеризуется выраженными нарушениями гемореологии и гемостаза, а также эндотелиальной дисфункцией.

2. Среди адаптационных механизмов, обеспечивающих обратимость неврологического дефицита при ишемическом инсульте, важное место занимают степень гемостатической активации и сохранность атромбогенного потенциата сосудистой стенки.

3. В раннем восстановительном периоде ишемического инсульта сохраняется выраженная активация системы гемостаза, по сравнению с острым периодом нарастает нарушение атромбогенной активности эндотелия, независимо от патогенетического подтипа инсульта.

Апробация работы состоялась 14 мая 2009 г. на совместном заседании научных сотрудников 1-го, 2-го, 3-го неврологических, ангиопейрохирургического и нейрореанимационного отделений, научно-консультативного отделения, отдела лучевой диагностики, научно-координационного отдела, лабораторий эпидемиологии и профилактики сосудистых заболеваний мозга, клинической нейрохимии, гемореологии и гемостаза Научного центра неврологии РАМН.

Публикации. По теме исследования опубликовано 8 научных работ.

Объем и структура диссертации.

Диссертация изложена на 155 страницах машинописного текста, состоит из введения, четырех глав, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя, состоящего из 80 работ отечественных и 120 работ зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 23 таблицами и 20 рисунками.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены 125 человек, из них 96 перенесли ОНМК (средний возраст $57,8 \pm 6,9$ лет, 64 мужчин и 32 женщины). Группу контроля составили 29 человек, сопоставимых по полу и возрасту (средний возраст $52,2 \pm 4,4$ года), не имеющие в анамнезе церебральной, кардиальной патологии. У 66 (68,8%) из обследованных больных диагностирован ишемический инсульт (средний возраст $57,4 \pm 0,8$ года, 50 мужчин и 16 женщин), они составили основную группу. В качестве группы сравнения обследованы 30 (31,3%) пациентов с преходящим нарушением мозгового кровообращения (средний возраст $59,6 \pm 2,1$ года, 14 мужчин и 16 женщин). Через 3 месяца после возникновения инсульта обследованы 39 (59%) пациентов основной группы.

Всем обследованным проводилось комплексное клинико-инструментальное исследование. Помимо детальной неврологической оценки больных в работе использовались следующие инструментальные методы исследования:

- 24-часовое мониторирование ЭКГ (с возможностью непрерывной регистрации сигнала);
- трансторакальная эхокардиография;
- для определения состояния МАГ и интракраниальных сосудов - ДС МАГ, МР-ангиография (МРА);

– нейровизуализационные методы – КТ, МРТ головного мозга.

В результате анализа анамнестических данных, клинической картины дебюта и последующего течения острого сосудистого заболевания головного мозга, сопоставления клинических признаков с выявленной патологией прецеребральных артерий и сердца, данными КТ/МРТ головного мозга у пациентов определялся ведущий патогенетический подтип ишемического инсульта. Кардиоэмболический инсульт (КЭИ) диагностирован у 17 (26%), атеротромботический (АТИ) – у 25 (37%), лакунарный (ЛИ) – у 19 (28%) пациентов, у 5 (8%) пациентов подтип инсульта не уточнен.

Исходя из основной цели работы подробное исследование системы гемостаза выполнялось в первые 24 часа, на 14-е сутки заболевания и через 3 месяца.

Исследование сосудисто-тромбоцитарного гемостаза. Агрегацию тромбоцитов оценивали с помощью лазерного двухканального анализатора агрегации «БИОЛА». Кроме традиционного метода регистрации светопропускания (метод Борна), агрегация тромбоцитов оценивалась на основании анализа флукуаций светового потока, проходящего через образец. Относительная дисперсия таких флукуаций пропорциональна среднему радиусу агрегатов (CPA), что позволяет исследовать образование микроагрегатов, содержащих менее 100 тромбоцитов, а также устранять влияние светопоглощающей активности плазмы и процесса изменения формы тромбоцитов на точность регистрации, что особенно важно для исследования спонтанной агрегации.

Способность к образованию агрегатов малого размера (от 3 до 100 клеток) изучали по спонтанной и индуцированной 0,1 мкмоль АДФ агрегации с помощью метода регистрации CPA. Образование агрегатов большого размера (свыше 100 клеток) в ответ на 5,0 мкмоль АДФ оценивали по Борну. Исследование проводили не позднее 2 часов после взятия крови. Пределы нормальных значений показателей агрегации, характерных для здоровых лиц, определяли согласно предложенным правилам (Toshima H. et al., 2008). В бедной тромбоцитами плазме определяли ристоцетин ко-факторную активность фактора фон Виллебранда (vWF).

Исследование коагуляционного гемостаза заключалось в определении концентрации фибриногена в плазме по Клауссу, протромбинового времени по

Квику, МНО, тромбинового времени, АПТВ, протенина С (клоттинговым методом), антитромбина III (методом с использованием хромогенных субстратов), D-димера (иммунохимическим методом) на анализаторе «STA-COMPACT» с использованием реактивов фирмы «Diagnostica stago» (Швеция), растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) по ортофенапролиновому тесту.

Для исследования атромбогенного потенциала сосудистой стенки использована функциональная «манжеточная» проба, направленная на выявление антиагрегационной и антикоагулянтной активности эндотелия (Балуда В.П. и соавт., 1987). В венозной крови до и после венозной окклюзии определяли агрегационную активность тромбоцитов, уровень активности vWF, антитромбина III.

Исследование активности метаболитических ферментов тромбоцитов.

Для проведения исследований по определению активности метаболитических ферментов тромбоцитов нами на примере крови здоровых добровольцев модифицированы методы выделения тромбоцитов с использованием различных отмывающих буферов и режимов центрифугирования. В итоге были выбраны оптимальные составляющие для отмывающих растворов и периодичность центрифугирования, что привело к получению чистой фракции тромбоцитов. Чистота выделенных тромбоцитов составляла 98–100 %.

Для определения активности НАД- и НАДФ-зависимых дегидрогеназ из забранного суспенданта с тромбоцитами отбирали объем, содержащий 10^7 клеток. Разрушали тромбоциты методом осмотического лизиса с доведением общего объема до 2,5 мл (конечная концентрация клеток составила 4×10^6 /мл). Активность НАД- и НАДФ-зависимых дегидрогеназ определяли с помощью биоломфесцентного анализа (Савченко А.А., Сунцова Л.Н., 1989). Биоломфесцентный анализ проводили с использованием биферментного препарата, выделенного из *Photobacterium leognathi*, (получен в Институте биофизики СО РАН, Красноярск) и биохемилуминесцентного анализатора БХЛ-3606М (СКИБ «Наука», Красноярск). Активность дегидрогеназ выражали в мкЕ/мг белка (1 Е=1 мкмоль/мин). Содержание белка определяли по методу Брэдфорда (Досон Р. и соавт., 1991).

Характеристика статистических методов исследования. Статистическая обработка полученных результатов проводилась при помощи программы Statistica 6.0. Результаты представлены в виде медиан (Me) и межквартильного интервала [25%; 75%]. В сравнительном анализе для проверки гипотезы о различии двух зависимых выборок использовали критерий Вилкоксона, для независимых выборок – критерий Манна-Уитни. Различия считались значимыми при $p \leq 0,05$. Для сравнения показателей в нескольких группах применялся дисперсионный анализ Краскала-Уоллиса, Фридмана. Для исследования взаимосвязи количественных признаков использовали непараметрический корреляционный анализ Спирмена. Сравнение качественных признаков в независимых выборках проводилось с использованием критерия Пирсона (χ^2) и точного критерия Фишера, в зависимых выборках – критерия Мак-Немара.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая характеристика обследованных больных

В результате проведенного клинического обследования инсульт в каротидной системе диагностирован у 59 (89,4%) пациентов, в вертебрально-базиллярной – у 7 (10,6%). Анализ факторов риска показал, что артериальная гипертензия (АГ) была наиболее частой причиной развития инсульта – у 83,3% больных. Другие сосудистые факторы риска встречались реже, чем АГ: наличие ишемической болезни сердца у 69,7% больных, курение у 50,0%, инсульт в анамнезе у 34,8%, фибрилляция предсердий у 25,7%. Среди лабораторных маркеров, относящихся к доказанным факторам риска ИИ, активность vWF в подгруппе больных с КЭИ оказалась на 21,7% выше по сравнению с ЛИ ($p=0,029$) и на 12,7% ($p=0,044$) по сравнению с АТИ. В то же время в подгруппе с АТИ концентрация фибриногена превысила на 14,7% данный показатель по сравнению с ЛИ ($p=0,043$).

Определение степени тяжести у пациентов с ОНМК, проведенное с помощью унифицированных шкал оценки неврологического статуса, показало, что при поступлении тяжесть неврологической симптоматики в среднем составила $5,03 \pm 0,37$ по NIHSS, $78,83 \pm 1,98$ баллов по ESS. Тяжелую степень выраженности неврологического дефицита (10 баллов и более по шкале NIHSS и/или 60 и менее баллов по шкале ESS) имели 16 (16,7%) пациентов. Средняя степень тяжести (от 4

до 9 баллов по шкале NIHSS и/или от 61 до 80 баллов по шкале ESS) выявляла у 36 (37,5%) пациентов и легкая степень тяжести (менее 4 баллов по шкале NIHSS и/или более 80 баллов по шкале ESS) у 44 (45,8%) пациентов. Таким образом, состояние большинства пациентов при поступлении оценивалось как средней и легкой степени тяжести.

Тяжесть состояния при поступлении коррелировала с площадью очага поражения мозга по данным КТ ($r=-0,63$, $p=0,001$ при оценке по шкале ESS, $r=0,66$, $p=0,0002$ при оценке по шкале NIHSS), а также с наличием геморрагического компонента ($r=-0,38$, $p=0,029$ при оценке по шкале ESS). При оценке неврологического статуса на 14-е сутки связь с размером очага ишемии сохранялась ($r=-0,59$, $p=0,0003$ при оценке по шкале ESS, $r=0,61$, $p=0,0006$ при оценке по шкале NIHSS).

В остром периоде инсульта осложнения в виде острого инфаркта миокарда развились у 2 (2,1%) больных, тромбоз периферических артерий у 1 (1,0%) больного. За период наблюдения в течение 3 месяцев из 39 пациентов у 2 (5,1%) развились тромбоз периферических артерий и острый инфаркт миокарда, смерть от сосудистых причин наступила у 3 (7,6%) больных.

При сравнительной характеристике клинических особенностей ОИМК необходимо отметить, что максимальная выраженность неврологического дефицита в дебюте заболевания и быстрый регресс симптоматики в остром периоде (на 50,9%) отмечался при КЭИ. В остром периоде у пациентов с ЛИ происходило лучшее восстановление неврологических функций в сравнении с больными с АТИ и КЭИ. Клинически пациенты с ЛИ характеризовались инсультом легкой и средней степени тяжести. При этом у 47,4% из них НМК протекало по типу малого инсульта. Течение заболевания по типу малого инсульта наблюдалось во всех группах больных (у 9 (47,4%) больных с ЛИ, у 6 (24%) больных с АТИ и у 2 (11,8%) больных с КЭИ), тогда как прогрессирующее течение инсульта отмечено лишь у 4 (16%) больных только в подгруппе с АТИ. При оценке неврологического статуса в раннем реабилитационном периоде не выявлено различия между изучаемыми подгруппами.

Характеристика системы гемостаза и функциональной активности эндотелия у больных с ОНМК в остром и восстановительном периодах заболевания в зависимости от ведущего патогенетического подтипа

Проведенные исследования показали, что в остром периоде ОНМК изменение показателей тромбоцитарного гемостаза носят разнонаправленный характер. Уровень спонтанной и индуцированной малыми дозами индуктора агрегационной активности пластинок превышал контрольные показатели. В то же время степень агрегации, индуцированная высокими дозами индукторов, в группе больных была в норме или значительно снижена по сравнению с контрольными величинами. Биологический смысл активации тромбоцитов заключается в секреции ими большого количества субстанций, которые модулируют морфологию и функцию эндотелиальных клеток. В условиях длительно существующей эндотелиальной дисфункции тромбоцит обладает механизмами, ограничивающими ненужную активацию, приводящую к необратимому повреждению. В проспективном исследовании Caerphilly в 1993 г. была продемонстрирована низкая чувствительность тромбоцитов на высокую дозу АДФ, прогнозирующая высокий риск инсульта (Elwood P.C. et al., 2001).

Предполагая, что исходная степень активации тромбоцитов может быть связана с нарушением регуляции внутритромбоцитарного метаболизма, нами проведено исследование активности ряда ферментов, участвующих в ключевых реакциях энергетического обеспечения кровяных пластинок. В 1-е сутки имеет место снижение активности ферментов цикла Кребса (НАДФГДГ, НАДФН-ГДГ, НАДФИЦДГ, НАДН-МДГ) при росте Г6ФДГ, что свидетельствует об угнетении аэробного дыхания и компенсаторном повышении активности пентозофосфатного пути. Г6ФДГ – ключевой фермент пентозофосфатного цикла, быстрое включение которого необходимо для активации синтеза макроэргов (АТФ, АДФ) в условиях энергодиффицита. Это ведет к снижению функциональной активности тромбоцитов, так как недостаточно энергии для полноценного участия в агрегации. К 14-м суткам снижение активности дегидрогеназ было еще более выражено на фоне повышенной активности фермента Г6ФДГ (Таблица 1).

Таблица 1

Активность НАДФ- и НАД-зависимых дегидрогеназ (мкЕ) в тромбоцитах у больных с ишемическим инсультом в динамике заболевания (Ме [25%-75%])

Показатели	Больные с ишемическим инсультом (n=39)						Контроль (n=29)	
	1-е сутки		14-е сутки		Через 3 месяца		Ме	25%-75%
	Ме	25%-75%	Ме	25%-75%	Ме	25%-75%		
Г6ФДГ	326,90	81,95-1339,94	248,00	30,58-1020,83	325,65	58,97-2224,83	43,74	19,19-978,82
	P1<0,05		P1<0,05		P1<0,05			
НАДФМДГ	3,52	0,00-44,29	3,15	0,00-46,77	1,25	0,14-8,24	5,94	2,23-17,42
НАДФГДГ	0,01	0,00-4,16	2,14	0,00-6,52	0,31	0,00-6,56	3,01	0,15-10,10
	P1<0,05							
НАДФН-ГДГ	22,49	14,32-163,93	16,82	7,12-26,30	51,25	20,29-72,05	116,16	33,37-293,96
	P1<0,05		P1<0,001					
НАДФИЦДГ	10,49	0,00-68,09	17,61	2,79-63,65	44,79	7,36-120,00	85,82	37,05-160,23
	P1<0,05		P1<0,001		P3<0,05			
ГЗФДГ	4,35	0,00-52,05	8,66	3,34-29,24	0,01	0,00-25,31	30,08	4,89-86,00
					P1<0,05			
МДГ	338,89	142,11-399,91	149,52	85,02-293,41	244,21	0,00-535,04	489,90	0,00-1448,54
			P1,2<0,01					
НАДИЦДГ	30,51	0,00-114,46	61,16	0,00-120,27	25,70	0,00-120,06	44,70	0,00-145,79
НАДН-ЛЦДГ	25,79	9,11-69,57	18,56	7,55-50,03	40,02	27,20-94,77	119,49	19,68-454,3
	P1<0,05		P1<0,01		P3<0,01			
НАДН-МДГ	240,63	44,04-358,92	62,85	39,90-140,21	196,61	100,12-476,53	432,48	165,72-965,33
	P1<0,05		P1<0,001, P2<0,01					

Примечание: P1 - статистически значимые различия с показателями контрольной группы; P2 - // - с уровнями активности ферментов тромбоцитов больных в 1-е сутки заболевания; P3 - // - на 14-е сутки заболевания

Через 3 месяца выявлена нормализация активности указанных ферментов при сохраняющейся высокой активности Г6ФДГ. Метаболический статус тромбоцитов улучшается, но не приближается к контрольным показателям.

У лиц контрольной группы между уровнями активности исследуемых ферментов и параметрами сосудисто-тромбоцитарного гемостаза обнаружены преимущественно отрицательные корреляционные связи. Можно предположить, что в норме функциональное состояние тромбоцитов реализуется при низкой активности ферментов.

У больных в 1-е сутки заболевания выявлена прямая связь активности Г6ФДГ и уровней САТ и vWF (рис.1).

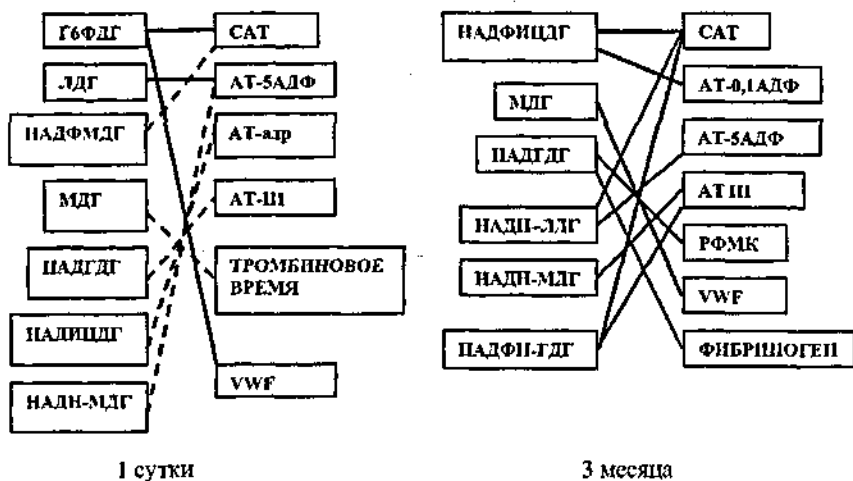


Рис.1. Корреляционная взаимосвязь значений активности дегидрогеназ тромбоцитов с величинами отдельных параметров системы гемостаза у больных с ишемическим инсультом в остром и восстановительном периодах заболевания.

Сплошной линией обозначены прямые корреляционные связи; пунктиром – обратные.

Как известно, степень агрегационной активности тромбоцитов зависит от состояния эндотелиальной стенки сосудов. Соответственно, развитие эндотелиальной дисфункции с повышением уровня экспрессии vWF у больных с ишемическими инсультами приводит к повышению САТ и сопровождается высоким уровнем активности Г6ФДГ.

Через 3 месяца после перенесенного инсульта у обследованных больных обнаружены только положительные корреляционные связи между уровнями активности НАД- и НАДФ-зависимых дегидрогеназ тромбоцитов и показателями гемостаза (рис.1).

Так, уровень спонтанной агрегации тромбоцитов положительно связан с активностью НАДФИЦДГ ($r=0,54$, $p=0,045$), НАДН-ЛДГ ($r=0,60$, $p=0,039$) и НАДФН-ГДГ ($r=0,65$, $p=0,021$). Выявляются различия в корреляционных связях АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов с активностью внутрипластиночных ферментов: при добавлении АДФ (0,1 мкМ) степень агрегации коррелирует с НАДФИЦДГ ($r=0,57$, $p=0,034$); АДФ (5 мкМ) – с НАДН-ЛДГ ($r=0,72$, $p=0,008$).

Анализируя связь уровней активности дегидрогеназ тромбоцитов с параметрами агрегации тромбоцитов можно сделать вывод, что, вероятно, в зависимости от введенной в пробу концентрации АДФ изменяется метаболический, прежде всего энергетический процесс, в значительной степени определяющий характеристики индуцированной агрегации тромбоцитов. Показано, что при низкой концентрации АДФ в пробе агрегация тромбоцитов зависит в большей степени от цикла Кребса, что свидетельствует о способности клетки «справляться» малым количеством энергии для активации тромбоцита. При более высокой концентрации индуктора агрегация зависит от анаэробного гликолиза, энергии для полной и необратимой агрегации не хватает и можно предполагать «гипоэргоз» кровяной пластинки. Таким образом, мы фиксируем низкую агрегацию тромбоцитов в ответ на высокие дозы индукторов и сохраняемую или повышенную – на низкие, пороговые дозы. Это свидетельствует о сохраняющемся протромботическом состоянии при энергетическом истощении тромбоцитов и может рассматриваться как прогностически неблагоприятный критерий.

Одновременное исследование способности тромбоцитов формировать агрегаты различного размера позволяет увидеть как гипер-, так и гипоактивность кровяных пластинок. Это связано с появлением в крови тромбоцитов с гипофункцией, неспособных взаимодействовать друг с другом и участвовать в образовании агрегатов даже в ответ на высокие дозы индукторов. В связи с тем, что в норме показатели спонтанной и индуцированной низкими дозами АДФ

агрегации на кривых записи имеют узкий коридор значений, с их помощью выявить гипоактивность тромбоцитов трудно. Возможности выявления повышенной и сниженной агрегационной активности тромбоцитов больных ОНМК в зависимости от способа индукции агрегации представлены на рис.2.

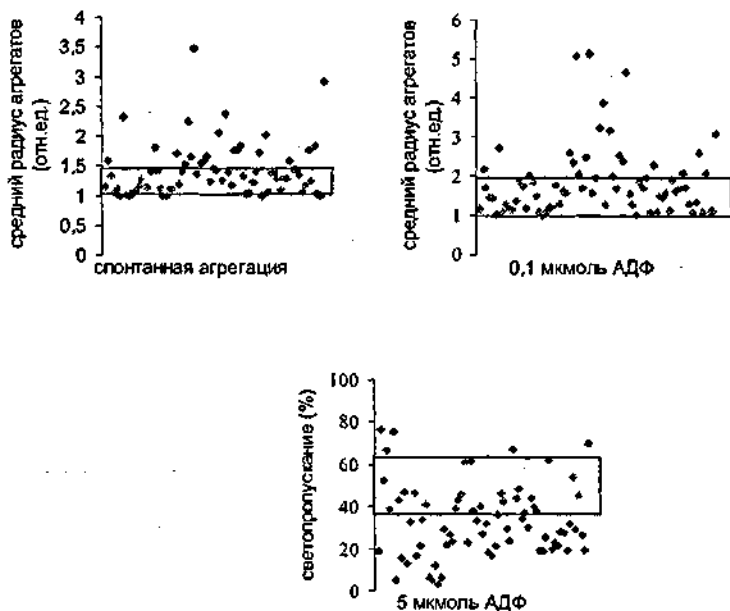


Рис.2. Разброс индивидуальных показателей агрегации тромбоцитов у больных ОНМК в 1-е сутки заболевания в зависимости от способа индукции процесса агрегации и метода регистрации.

Выделенная зона соответствует пределам значений агрегации у здоровых лиц. Точки соответствуют показателям у отдельных больных.

Использование комплексного подхода к исследованию функции тромбоцитов, включающего одновременную оценку спонтанной агрегации кровяных пластинок и их ответ на низкие и высокие дозы индуктора, позволяет обнаружить как повышенный, так и сниженный функциональный статус тромбоцитов больного.

Как известно, повышенная функциональная активность тромбоцитов может проявляться в присутствии воспалительных процессов в организме, сопровождающихся появлением в крови маркеров воспаления. Выявленные нами

обратная корреляционная связь активности протенина С со спонтанной агрегационной активностью тромбоцитов – САТ ($r=-0,43$; $p=0,042$), а также более высокая степень отрицательной корреляции с АТ-0,1АДФ ($r=-0,66$; $p=0,001$) демонстрируют, что при снижении активности протенина С происходит рост спонтанной агрегации тромбоцитов и АТ-0,1АДФ, и, наоборот, при росте активности протенина С наблюдается снижение САТ и АТ-0,1АДФ. При исследовании связи степени агрегации тромбоцитов с другими биохимическими показателями было выявлено что АТ-5АДФ коррелировала с уровнем фибриногена ($r=-0,39$, $p=0,001$) и РФМК ($r=-0,30$, $p=0,029$), также являющихся маркерами воспаления. В острейшем периоде ОНМК выявленные нами обратные корреляционные связи указывали на сопряженность процессов рефрактерного или сниженного ответа тромбоцитов на воздействие АДФ (5 мкМ) и выраженности активации гемостаза.

Оценка агрегационной активности тромбоцитов через 3 месяца показала, что по сравнению с 1-ми сутками заболевания на фоне постоянного приема антиагрегационных средств увеличилось число пациентов с повышенной САТ и АТ-0,1АДФ. Наряду с этим, у 58,9% больных агрегация тромбоцитов в ответ на большие дозы АДФ была подавлена (Таблица 2).

Таблица 2

Распределение больных с высокой и низкой агрегационной активностью тромбоцитов в различные периоды ишемического инсульта (n=39)

Характеристики агрегации тромбоцитов	Период наблюдения		
	1-е сутки	14-е сутки	3 месяца
САТ (n%)			
ВААТ	13 (33,3%)	19 (48,7%)	19 (48,7%)
0,1мкмоль АДФ			
ВААТ	11 (28,2%)	15 (38,5%)	16 (41,0%)
5мкмоль АДФ			
ВААТ	6 (15,4%)	4 (10,6%)	4 (10,6%)
НААТ	17 (43,5%)	23 (58,9%)	23 (58,9%)

Примечание: ВААТ – высокая агрегационная активность тромбоцитов; НААТ – низкая агрегационная активность тромбоцитов; САТ – спонтанная агрегация тромбоцитов.

Уровень САТ не зависит от добавления индуктора в исследованиях *in vitro*, но связан с высокой функциональной активностью тромбоцитов *in vivo* вследствие воздействия на них всего комплекса активаторов, экспрессирующихся в потоке крови (Toshima H. et al., 2008). Надо полагать, что регистрация САТ способна помочь в выявлении более широкого круга лиц с повышенной склонностью к тромботическим событиям. Это положение подтверждается выявленной нами взаимосвязью между развитием спонтанной агрегации и vWF, а также уровнем протенина С, снижение которого связывают с развитием провоспалительной реакции эндотелия (Stephenson D.A. et al., 2006; Mosnier L.O. et al., 2007; Thiyagarajan M. et al., 2008; Pérez-Casal M. et al., 2009).

Нарушения в тромбоцитарно-сосудистом гомеостазе, имеющие место у больных с ишемическими инсультами в остром периоде, отличались по выраженности при различных патогенетических подтипах. Исследование агрегационной активности тромбоцитов с применением АДФ (0,1 мкМ) с учетом гетерогенности инсульта показало, что у больных с АТИ увеличение АТ-0,1АДФ на 14-е сутки заболевания на 21,7% превысило данный показатель у больных в группе с ЛИ. Таким образом, низкие дозы индукторов, в отличие от высоких доз, позволили выявить изменения в тромбоцитарном звене гемостаза при АТИ в сторону повышения агрегирующей способности тромбоцитов, сохраняющейся в течение острого периода.

Уровень vWF, являясь важным кофактором тромбоцитарной адгезии и агрегации, а также одним из наиболее важных маркеров дисфункции эндотелия, был выше у обследованных больных в 1-е сутки ОНМК по сравнению с контролем на 31,7% ($p=0,002$). Установлена положительная корреляция роста значений vWF с величинами концентраций фибриногена ($r=0,31$, $p=0,004$), РФМК ($r=0,26$, $p=0,006$), D-димера ($r=0,59$, $p=0,0004$), а также со спонтанной агрегацией тромбоцитов после проведения МП ($r=0,22$, $p=0,025$). Эти наблюдения могут свидетельствовать об однонаправленности процессов развития эндотелиальной дисфункции и активации гемостаза у пациентов с острым ишемическим инсультом.

В остром периоде НМК у пациентов выявлялось повышенное содержание маркеров гиперкоагуляции – фибриногена и РФМК, проявляющих тенденцию к увеличению и на фоне лечения, что свидетельствовало о сохранении

гиперкоагуляционного потенциала. Обращает внимание факт, что в 1-е сутки заболевания у пациентов с АТИ концентрации фибриногена и РФМК были выше, чем у больных с ЛИ на 2,8% и 12,5 % соответственно. Важно подчеркнуть, что к 14-м суткам заболевания уровень тромбинемии возрастал только в подгруппе пациентов с КЭИ и на 18% превышал данный показатель у пациентов с ЛИ. При этом острый период инсульта у всех больных характеризовался снижением концентрации естественных антикоагулянтов крови (антитромбина III), в большей степени выраженным при КЭИ.

В последующие 3 месяца после перенесенного инсульта такие прогностически важные маркеры гемостатической активации как vWF, фибриноген и РФМК оставались в равной мере повышенными без существенных различий, за исключением показателя активности vWF у больных с ЛИ, который оказался на 12% ниже по сравнению с показателями пациентов с АТИ и КЭИ.

Сформированные в соответствии с клиническими критериями группы больных характеризовались различной реакцией эндотелия на маложеточную пробу. При поступлении у пациентов с КЭИ антиагрегантный эффект при проведении МП отсутствовал, увеличение степени агрегации в ходе пробы составило 7,5%. На 14-е сутки происходило улучшение антиагрегантной составляющей, парадоксальные проагрегантные реакции эндотелия исчезали. Напротив, в подгруппе с АТИ в процессе заболевания происходили изменения в сторону ухудшения антиагрегационной активности сосудистой стенки (рис. 3).

В то же время, у пациентов с ЛИ антиагрегационная функция эндотелия улучшалась. Снижение степени агрегации тромбоцитов в ходе МП составило 7% и приближалось к показателю здоровых лиц, тогда как через 3 месяца в данной подгруппе происходило более значимое истощение метаболических резервов сосудистой стенки по сравнению с острым периодом, проявляющееся отсутствием адекватных эндотелиальных реакций в ответ на ишемическую пробу. Наблюдение в отдаленном периоде выявило нарушение антиагрегационной функции эндотелия вне зависимости от подтипа перенесенного инсульта.

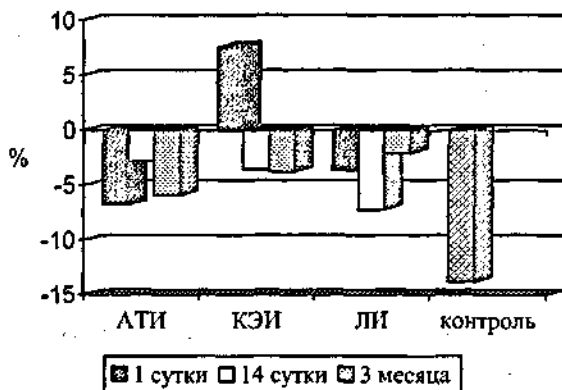


Рис.3. Оценка антиагрегационной активности эндотелия у пациентов в остром и восстановительном периодах при различных подтипах ишемического инсульта.

При оценке динамики уровня АТ III в ходе манжеточной пробы в подгруппе КЭИ отмечено резкое угнетение антикоагулянтной активности эндотелия в остром периоде и ослабление – в восстановительном (рис.4).

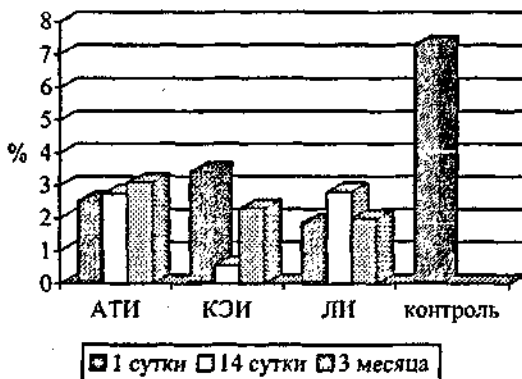


Рис. 4. Оценка антикоагулянтной активности эндотелия у пациентов в остром и восстановительном периодах при различных подтипах ишемического инсульта.

На 1-е и 14-е сутки наблюдения в подгруппах ЛИ и АТИ результаты пробы не имели межгрупповых различий, по свидетельствовали о большей сохранности антикоагулянтпродуцирующей способности эндотелия в данных подгруппах по сравнению с КЭИ. Через 3 месяца антикоагулянтная функция эндотелия сохранялась сниженной во всех подгруппах. Таким образом, межгрупповые различия касались только острого периода инсульта и исчезали в восстановительном периоде.

Течение и исход инсульта в зависимости от состояния системы гемостаза

Сравнение изучаемых показателей у пациентов с различной степенью тяжести показало, что уровень фибриногена и растворимых фибрин-мономерных комплексов возрастает в зависимости от тяжести состояния, что указывает на усиление коагуляционных сдвигов (Таблица 3).

Таблица 3

Показатели системы гемостаза в зависимости от степени тяжести заболевания в 1-е сутки заболевания (Ме [25%-75%])

Показатель гемостаза	Легкая степень (n=44)	Средняя степень (n=36)	Тяжелая степень (n=16)	Контроль (n=29)
Фибриноген г/л	3,38* [3,08;3,70]	3,62* [3,14;4,17]	3,76*# [3,54;4,71]	2,82 [2,53;3,10]
РФМК · 10 ⁻² г/л	14,00* [11,00;16,00]	13,00* [11,50;15,00]	17,00*#° [15,00;19,00]	9,75 [7,5;12,0]
АТ III %	93,00* [86,50;101,00]	89,50* [82,50;97,50]	97,00 [94,00;99,00]	100,50 [96,50;107,0]
Тромбоциты · 10 ⁹	221,00 [192,00;253,00]	232,00 [211,50;283,0]	228,00 [174,00;270,00]	198,00 [189,00;240,00]
САТ отп.ед.	1,35* [1,10;1,66]	1,29 [1,13;1,47]	1,25 [1,10;1,44]	1,10 [1,03;1,25]
АТ-0,1АДФ отп.ед.	1,69* [1,28;2,31]	1,67 [1,27;1,96]	1,48 [1,13;1,70]	1,45 [1,17;1,72]
АТ-5АДФ %	35,35 [26,40;46,20]	26,30* [18,75;38,95]	23,10*# [16,60;33,10]	41,65 [35,10;49,60]
АТ-адр. %	31,15 [17,35;46,80]	16,30* [10,30;32,20]	20,20* [16,50;29,30]	46,00 [34,7;49,60]
vWF %	140,00* [121,50;159,50]	136,00* [107,00;162,0]	143,00* [120,00;156,00]	104,0 [94,0;128,0]

Примечание: * – значимость различий $p < 0,05$ по отношению к контролю, # – значимость различий $p < 0,05$ между подгруппами больных с тяжелой и легкой степенью тяжести, ° – значимость различий $p < 0,05$ между подгруппами больных с тяжелой и средней степенью тяжести

При анализе зависимости факторов гемостаза от степени выраженности неврологического дефицита, выявлены слабые корреляционные связи с фибриногеном и РФМК ($r=-0,34$, $p=0,003$; $r=-0,29$, $p=0,012$ при использовании шкалы ESS) и ($r=0,27$, $p=0,019$; $r=0,23$, $p=0,04$ при использовании шкалы NIHSS), свидетельствующие о нарастании свертывающей активности крови при увеличении степени тяжести заболевания. Также выявлена прямая связь объема ишемического очага по данным КТ головного мозга с уровнем РФМК ($r=0,59$, $p=0,008$). Связь между степенью неврологического дефицита и уровнем vWF, появляющаяся в конце острого периода инсульта ($r=-0,31$, $p=0,001$ при оценке по шкале ESS и $r=0,30$, $p=0,045$ при оценке по шкале NIHSS) может свидетельствовать о намечающемся улучшении клинического состояния.

Сравнение агрегации тромбоцитов (спонтанной и индуцированной) у пациентов с различной степенью тяжести заболевания показало, что тромбоциты больных легкой степени тяжести оказались более чувствительны к низким дозам индуктора АДФ по сравнению с тромбоцитами здоровых людей (Таблица 3). Тромбоциты больных с тяжелой степенью неврологического дефицита имели самый низкий ответ на индуктор. Таким образом, агрегационная способность тромбоцитов к высоким дозам АДФ и адреналина наибольшая в группе с легкой степенью тяжести и снижена в группах средней и тяжелой степени.

Снижение степени агрегации АТ-5АДФ от легкой к тяжелой степени выраженности неврологического дефицита составило 35%. По мере нарастания тяжести состояния больного увеличивалась дисфункция тромбоцитов, которая выражалась в снижении их функциональной активности на фоне «типоэргоза» клеток.

При исследовании активности НАД- и НАДФ-зависимых дегидрогеназ тромбоцитов в 1-е сутки заболевания вне зависимости от степени тяжести наблюдалось выраженное снижение интенсивности анаэробных и аэробных энергетических процессов на фоне повышения активности пентозофосфатного цикла, что можно определить как наличие компенсаторных реакций. Через 2 недели лечения состояние энергетических процессов в тромбоцитах практически не изменялось. При этом выявлялись более выраженные нарушения в системе субстратного взаимодействия между циклом трикарбоновых кислот и реакциями

аминокислотного обмена. У пациентов, состояние которых в остром периоде инсульта расценивалось как легкой степени тяжести, через 3 месяца на фоне сохранения ряда метаболических нарушений в тромбоцитах восстанавливалась интенсивность анаэробных и аэробных энергетических процессов, а также повышался уровень функционирования пентозофосфатного цикла, что дополнительно улучшало состояние функционально-метаболического статуса клеток. В то же время, у больных с более тяжелым течением острого периода сохранялась недостаточность анаэробной и аэробной энергетики в тромбоцитах, но при повышенном уровне ферментативных реакций, определяющих анаболические процессы.

При проведении сравнительного анализа гемостазиологических показателей у пациентов с обратимым (ТИА) и стойким неврологическим дефицитом (ИИ) обнаружена большая заинтересованность тромбоцитарного звена гемостаза при относительной сохранности его коагуляционного этапа у больных, перенесших ТИА. Регистрировалась максимальная выраженность изучаемых характеристик крови в группе с ТИА непосредственно в момент развития НМК.

При оценке малых агрегатов (САГ и АТ-0,1АДФ) в двух изучаемых группах отмечена высокая агрегация в группе больных с ТИА на протяжении всего периода лечения. В группе с ТИА по сравнению с группой пациентов с инсультами в 1-е сутки САГ и АТ-0,1АДФ оказались выше на 12,8% ($p=0,036$). На 14-е сутки лечения в группе с ТИА сохранялась гиперагрегабельность тромбоцитов в ответ на низкие дозы индуктора и нормальная агрегация к высоким дозам АДФ. В отличие от этого, у больных с ИИ снижалась чувствительность тромбоцитов к воздействию высоких и низких доз АДФ, что сопровождалось снижением способности их к агрегации. На возможность исследования агрегации тромбоцитов как фактора прогнозирования течения и исхода ишемических ЦВЗ указывается также в работах М.М.Танашия (1997), М. Tatti (2006), S. Fatch-Moghadam (2007).

В группе с ТИА, по сравнению с группой ИИ, к 14-м суткам происходило снижение значений маркеров гемостатической активации. При поступлении уровень vWF в обеих группах не различался и превышал контрольную величину на 31,7%. Следует отметить факт значительного снижения активности vWF в группе

больных с ТИА через 14 суток – на 9,1% ($p=0,024$), тогда как в группе больных с ИИ имело место увеличение на 4,9% ($p=0,001$) активности данного показателя.

Наличие тромбообразования в группе с ИИ подтверждалось гиперфибриногемией и резким увеличением продуктов распада фибрина (РФМК). Уровень фибриногена и РФМК при первичном исследовании в группе больных с ИИ был выше по сравнению с группой ТИА на 8,3% ($p=0,029$) и 25% ($p=0,012$) соответственно. К 14-м суткам указанная разница сохранялась. Уровень физиологических антикоагулянтов оказался более низким по сравнению с контрольными показателями в обеих группах – на 8,6% в группе с ИИ ($p=0,0005$) и на 6,9% в группе с ТИА ($p=0,007$).

Для изучения возможной предикторной роли гемореологических и коагулологических параметров было выделено 3 группы пациентов с различной степенью восстановления неврологических функций в остром периоде инсульта. В группу больных, у которых восстановление утраченных функций расценивалось как слабое или отмечены признаки прогрессирующего инсульта, вошли 14 пациентов (21%). У них при оценке неврологического статуса на 14-е сутки заболевания по шкале ESS разница в баллах по сравнению с первичным осмотром составила менее 9 баллов. В группу с восстановлением средней степени (от 9 до 14 баллов по шкале ESS) вошли 17 пациентов (26%). Группу с хорошим восстановлением (15 и более баллов по шкале ESS) составили 26 пациентов (39%).

На 14-е сутки заболевания только в группе, восстановление в которой расценивалось как слабое – происходило нарастание уровня фибриногена на 11% ($p=0,040$), РФМК – на 6% ($p=0,023$), активности vWF – на 35% ($p=0,028$). Наряду с этим, в группе с лучшим и быстрым восстановлением неврологического дефицита уровень vWF оказался ниже на 23% по сравнению с группой со слабым восстановлением ($p=0,011$), что свидетельствовало о меньшей степени эндотелиальной дисфункции. Кроме того, нарастал уровень антикоагулянтного потенциала – так, увеличение АТ III на фоне лечения только в этой группе составило 5% ($p=0,013$) на фоне отсутствия подобного увеличения в двух других группах.

При оценке тромботической активности сосудистой стенки в группе со слабым восстановлением утраченных функций, относительно сохранился в 1-е

сутки антиагрегационный ответ эндотелия на 14-е сутки сменяется резко выраженной проагрегантной реакцией. Наряду с этим, в группах с лучшим восстановлением прослеживалось улучшение антиагрегационных свойств сосудистой стенки (рис.5).

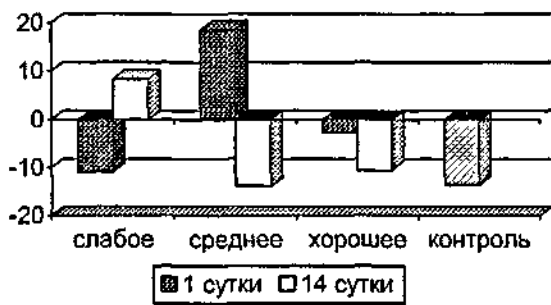


Рис. 5. Оценка антиагрегационной активности эндотелия (АТ-5АДФ) у пациентов с различной степенью восстановления в остром периоде ишемического инсульта.

По мере улучшения клинических характеристик инсульта, потребление антитромбина III при проведении пробы уменьшалось, не достигая контрольных значений. В группе с хорошим клиническим восстановлением в отличие от двух других групп пациентов происходило улучшение антикоагулянтной реакции к 14-м суткам и увеличение АТ III в ходе пробы составило 4% ($p=0,007$) (рис.6).

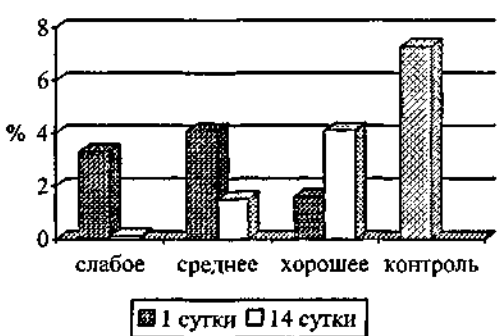


Рис. 6. Оценка антикоагулянтной активности эндотелия (антитромбин III) у пациентов с различной степенью восстановления в остром периоде ишемического инсульта.

Установлено, что в группе больных с педостаточно эффективным восстановлением неврологического дефицита к 14-м суткам происходило нарастание уровней фибриногена, тромбинемии, vWF, агрегационной активности тромбоцитов с увеличением образования малых агрегатов. Тогда как в группе с быстрой нормализацией функций наблюдалось увеличение уровня антикоагулянтного потенциала, снижение концентрации vWF, а при исследовании агрегационных свойств тромбоцитов не отмечено нарастания степени агрегации.

Функциональная манжеточная проба в сочетании с методами исследования плазменных и эндотелиальных факторов позволила выявить декомпенсированное состояние эндотелия, характеризующееся значительным угнетением антиагрегационных и антикоагулянтных свойств сосудистого эндотелия в группе пациентов, у которых не происходило значительного восстановления утраченных функций или отмечалось нарастание неврологической симптоматики. Выраженное потребление антитромбина III на 14-е сутки, связанное с увеличенной генерацией тромбина в ходе манжеточной пробы, отмечено в группе больных с восстановлением средней степени. Наконец, при исследовании пациентов с максимальным клиническим восстановлением к 14-м суткам заболевания обнаружена сохранность реакций, характеризующих атромбогенную функцию эндотелия.

ВЫВОДЫ

1. Острый период ишемического инсульта, независимо от основного механизма его реализации, характеризуется повышенным содержанием маркеров гиперкоагуляции и нарушением атромбогенных функций эндотелия. Установлены особенности нарушения атромбогенных функций эндотелия у пациентов с гетерогенными ишемическими инсультами. У больных с атеротромботическим инсультом выявлено наиболее выраженное нарушение антиагрегационной активности сосудистой стенки, тогда как кардиоэмболический инсульт характеризовался резким угнетением антикоагулянтной активности эндотелия. Относительная сохранность атромбогенной активности сосудистой стенки (ее антиагрегационного и антикоагулянтного звеньев) отмечена в группе больных с лакунарным инсультом.

2. В раннем восстановительном периоде ишемического инсульта сохраняется стойкая активация гемостаза с выраженной тромбоинемией и гиперфибриногемией на фоне дальнейшего нарастания склонности к агрегатообразованию тромбоцитами. Эти изменения не являются специфическими для какого-либо подтипа ишемического инсульта. В восстановительном периоде заболевания ухудшение атромбогенной активности эндотелия, проявляемое более значимым ростом проагрегантных ответов на воздействие манжеточной пробы в сравнении с острым периодом заболевания, сохраняется независимо от патогенетического подтипа инсульта.

3. Выявлено стойкое повышение основного маркера эндотелиальной дисфункции – фактора фон Виллебранда у больных, перенесших атеротромботический и кардиоэмболический инсульт, тогда как у больных с лакунарным инсультом в динамике лечения ОНМК происходит нормализация активности данного показателя.

4. В каждом клиническом периоде ишемического инсульта выявлены определенные взаимосвязи между уровнями метаболизма внутрислеточных ферментов тромбоцитов и количественными характеристиками показателей системы гемостаза, характеризующие их сопряженность с неврологической симптоматикой.

5. Установлено, что усиление гемостатической активации связано с динамикой восстановления неврологических функций, особенно в остром периоде инсульта. У пациентов с плохим восстановлением неврологической симптоматики отмечена более выраженная фибриноген- и тромбоинемия, гиперагрегация тромбоцитов с увеличением образования малых агрегатов, угнетение атромбогенного потенциала сосудистой стенки с повышением активности фактора фон Виллебранда по сравнению с пациентами с лучшими клиническими характеристиками.

6. Выявлены оптимальные прогностические критерии клинико-лабораторных (коагулологических) взаимосвязей: фибриноген, РФМК, уровень активности фактора Виллебранда, агрегационная активность тромбоцитов и возможность образования малых и больших агрегатов, исследование антиагрегационной и антикоагулянтной активности эндотелия сосудистой стенки.

Практические рекомендации

1. Мониторинг основных параметров коагуляционного и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза позволяет оценить состояние компенсаторных механизмов системы кровь-сосудистая стенка, резерва гемокоагуляции у больных в динамике острого периода ишемического инсульта с целью своевременной коррекции гемостатических нарушений, что может способствовать минимизации неврологического дефицита.
2. Выявленные различия в степени агрегации тромбоцитов в зависимости от способа запуска агрегации, взаимосвязанные с изменением внутриклеточной активности ферментов, позволяют рекомендовать в клинической практике комплексный подход к исследованию гемостаза. Оценка спонтанной агрегации и индуцированной низкими и высокими дозами индуктора позволит обнаружить как повышенный, так и сниженный функциональный статус тромбоцитов у больного и поможет в подборе терапии и снижении риска нежелательных осложнений.

Список научных работ, опубликованных по теме диссертации

1. Состояние системы гемостаза в остром периоде ишемического инсульта (Соавт. ИONOBA B.Г., Танащян М.М., Хало Н.В.) // Журнал Украинской ассоциации борьбы с инсультом, – 2007 – №. 4 – с. 60–62.
2. Изучение агрегационной активности сосудистой стенки у больных в остром периоде ишемического инсульта (Соавт. ИONOBA B.Г., Потьмина В.В.) // Клинико-лабораторный консилиум – 2007 – №16 – Материалы Всероссийской конференции с межд. уч. – Тромбозы в клинической практике: факторы риска, диагностика, терапия – Санкт-Петербург, – 2007 – с.88.
3. Состояние сосудисто-тромбоцитарного гемостаза в остром и восстановительном периодах ишемического инсульта (Соавт. ИONOBA B.Г., Танащян М.М., Потьмина В.В.) // Актуальные вопросы неврологии. Нейрореабилитация. Материалы межрегиональной Сибирской конференции неврологов – Красноярск – 2008 – с. 203–210.
4. Состояние функции эндотелия и агрегационной активности тромбоцитов в остром и восстановительном периодах ишемического инсульта (Соавт. ИONOBA B.Г., Танащян М.М., Петрова М.М., Хало Н.В., Шимохина Н.Ю.) // Сибирское медицинское обозрение – 2008 – № 4 – с. 56–59.

5. Особенности системы гемостаза у больных с осложненным течением гипертонической болезни (ишемический инсульт или транзиторная ишемическая атака) в сочетании с ишемической болезнью сердца (Соавт. Петрова М.М., Шимохина Н.Ю.) // Актуальные вопросы охраны здоровья населения регионов Сибири. Материалы 6-ой научно-практической конференции молодых ученых – Красноярск – 2008 – с. 134–136.
6. Особенности динамики эхокардиографических показателей у больных с осложненным течением гипертонической болезни (ишемический инсульт) в сочетании с ишемической болезнью сердца (Соавт. Петрова М.М., Шимохина Н.Ю.) // Кубанский научный вестник – 2009.
7. Состояние системы гемостаза и функции эндотелия при различных подтипах ишемического инсульта в остром и восстановительном периодах (Соавт. Прокопенко С.В., Тапашян М.М., Илова В.Г., Потьлицина В.В.) // Бюллетень сибирской медицины – 2009 – № 1(2) – с. 72–77.
8. Особенности динамики показателей системы гемостаза у больных с осложненным течением гипертонической болезни (ишемический инсульт) в сочетании с ишемической болезнью сердца (Соавт. Петрова М.М., Шимохина Н.Ю., Савченко А.А.) // Материалы Российского национального конгресса кардиологов – Москва – 2009.

Условные сокращения

- АГ – артериальная гипертензия
АДФ (АТФ) – аденозиндифосфат (аденозинтрифосфат)
АТ – (АДФ, адр) агрегация тромбоцитов, (индуцированная АДФ, адреналином)
АТ-0,1 (5АДФ) – агрегация тромбоцитов, индуцированная 0,1 мкМ (5 мкМ) АДФ
АТ III – аптитромбин III
АТИ – атеротромботический инсульт
ГЗФДГ – глицерол-3-фосфатдегидрогеназа
Г6ФДГ – глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы
ИИ – ишемический инсульт
КТ – компьютерная томография
КЭИ – кардиоэмболический инсульт
ЛИ – лакунарный инсульт
ДС МАГ – дуплексное сканирование магистральных артерий головы
МП – мажущая проба
МРТ – магнитно-резонансная томография
НАД- и НАДИ-МДГ – НАД- и НАДИ-зависимые малатдегидрогеназы
НАД- и НАДИ-ГДГ – НАД- и НАДИ-зависимые глутаматдегидрогеназы
НАД- и НАДИ-ЛДГ – НАД- и НАДИ-зависимые лактатдегидрогеназы
НАД- и НАДФ-ИЦДГ – НАД- и НАДФ-зависимые изоцитратдегидрогеназы
НАДФ- и НАДФИ-ГДГ – НАДФ- и НАДФИ-зависимые глутаматдегидрогеназы
НАДФ-МДГ – НАДФ-зависимые малатдегидрогеназы
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы
САТ – спонтанная агрегация тромбоцитов
ТИА – транзиторная ишемическая атака
ЦВЗ – цереброваскулярные заболевания
VWF – фактор фон Виллебранда

Подписано в печать 02.10.2009 г.

Усл. печ. л. 1,75

Заказ № 616

Тираж 100 экз.

«Городская типография»

ИИИ 2460002113

660021, г. Красноярск, ул. Бограда, 93а

(391) 2-21-76-76

2009A

21477

09-21477