

ВЗАИМОСВЯЗЬ ВОСПАЛЕНИЯ, ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И КЛЕТОЧНОГО ЗВЕНА ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ В ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ИНСУЛЬТА

© 2019 г. Э. Ю. Соловьева*, О. А. Баранова, А. В. Чеканов, Е. А. Тютюмова, А. И. Федин

*E-mail: ellasolovieva@yandex.ru

ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, Москва

Поступила: 13.03.2019. Принята: 26.03.2019

Проведено исследование индуцированной агрегации тромбоцитов, уровня маркеров иммунного воспаления, эндотелиальной дисфункции у пациентов в восстановительном периоде инсульта. Установлено, что и в раннем, и в позднем постинсультном периоде сохраняются признаки хронического иммунного воспаления, ассоциированного с эндотелиальной дисфункцией. Выделены группы риска повторного инсульта у пациентов в восстановительном периоде.

Ключевые слова: инсульт, воспаление, миелопероксидаза, sICAM-1

DOI: 10.31857/S102872210006974-6

Адрес: 117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, НИЛ биомедицинских исследований в неврологии, Соловьева Элла Юрьевна. Тел./факс: +7(495) 3700011, 8(903) 5490518 (моб.).

E-mail: ellasolovieva@yandex.ru

Авторы:

Соловьева Э. Ю., д.м.н., профессор кафедры неврологии ФДПО, заведующий НИЛ биомедицинских исследований в неврологии, Москва, Россия;

Баранова О. А., к.б.н., с. н. с. НИЛ биомедицинских исследований в неврологии, Москва, Россия;

Чеканов А. В., к.б.н., с. н. с. НИЛ биомедицинских исследований в неврологии, Москва, Россия;

Тютюмова Е. А., аспирант кафедры неврологии ФДПО; врач-невролог 1 неврологического отделения ЦКБ Святителя Алексия г. Москвы, Москва, Россия;

Федин А. И., д.м.н., профессор, заведующий кафедры неврологии ФДПО, Москва, Россия.

АКТУАЛЬНОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение этиологических и патогенетических механизмов развития инсульта продолжает оставаться важной задачей современной медицины, так как инсульт является одной из основных причин смерти и глубокой и длительной инвалидизации населения. Среди всех нарушений мозгового кровообращения (НМК) ишемические инсульты (ИИ) диагностируются в 75–80% случаев [1]. У пациентов, уже перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку, вероятность повторного инсульта возрастает

в 10 раз, причем наибольший риск наблюдается в течение первого года [2]. Повторные инсульты составляют около 25% от общего количества церебральных инсультов [3].

Одним из центральных звеньев патогенеза ишемического инсульта является активация хронического иммунного воспаления и связанного с ним оксидативного стресса, а также эндотелиальная дисфункция (ЭД), которые, в свою очередь, оказывают существенное влияние на процессы гемостаза, вплоть до развития тромбоза или эмболии. Отсюда вытекает цель данного исследования: выявить изменения в уровнях маркеров эндотелиальной дисфункции, воспаления, межклеточной адгезии и тромбоцитарного звена гемостаза у больных в раннем и позднем восстановительном периодах инсульта с целью выделения группы риска развития повторного острого эпизода нарушения мозгового кровообращения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе кафедры неврологии ФДПО ГБОУ ВПО РНИМУ имени Н. И. Пирогова, заведующий кафедрой профессор, д.м.н. А. И. Федин. Набор материала осуществлялся в период с 2014 по 2018 гг. в неврологическом отделении № 1 ЦКБ Святителя Алексия г. Москва.

В исследование было включено 103 пациента, 73 из которых перенесли ишемический инсульт, атеротромботический подтип, а 30 человек составили группу контроля. Медиана возраста $Me=65$ ($LQ=60$; $UQ=75$). Пациенты, включенные в исследование, были разделены на 2 группы в зависимости от срока давности инсульта: 1-я группа – пациенты с инсультом давностью от 1 до 6 месяцев (ранний восстановительный период), 2-я группа – пациенты с давностью инсульта от 7 до 12 месяцев (поздний восстановительный период).

Оценка сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза проводилась путем исследования агрегации тромбоцитов с индуктором аденозиндифосфат (АДФ) с помощью оптического агрегометра AggRAM, Helena (Великобритания) с использованием реагентов производства НПО «Ренам» (Россия), параметр оценки – степень агрегации (%). Определение концентраций маркера воспаления миелопероксидазы, маркеров эндотелиальной дисфункции ICAM-1, E-селектина проводили ИФА – методом с использованием стандартных наборов реагентов Hucult biotech, Голландия, кат. № НК324 (миелопероксидаза), наборов реагентов Bender MedSystems, Австрия, кат. № BMS241 (sICAM-1) и кат. № BMS205 (sE-селектин).

Статистическая обработка результатов выполнялась с использованием пакета прикладных программ STATISTICA (StatSoft, USA) версия 6. Для оценки характера распределения количественных данных проводился тест Шапиро-Уилка. В качестве критерия достоверности при сравнении двух несвязанных групп применялся критерий Манна-Уитни. Статистически значимыми считались различия при $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

При исследовании агрегации тромбоцитов выявлено усиление АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов в обеих исследуемых группах пациентов, разделенных по сроку давности инсульта (группа 1–6 месяцев 85,6%, группа 7–12 месяцев 81,7%, норма – 50–80%), что свидетельствует о повышении активности тромбоцитов, гемостатической активации у пациентов в восстановительном периоде инсульта.

При оценке активности иммунного воспаления путем определения содержания миелопероксидазы в плазме крови было продемонстрировано достоверное повышение уровня МПО (нг/мл) у постинсультных пациентов по

сравнению с группой контроля (группа условно здоровых лиц $Me=89$ ($LQ=30,7$; $UQ=103,9$), пациенты $Me=544$ ($LQ=490$; $UQ=684,8$), $p<0,05$).

При сравнении уровня МПО в двух группах пациентов, распределенных в зависимости от срока давности инсульта, статически достоверных отличий не выявлено, что указывает на наличие именно хронического иммунного воспаления, отсутствие острого прогрессирования ишемии мозга.

Принимая во внимание сочетание усиления АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов и увеличения уровня МПО, можно предполагать усиление лейкоцитарно-тромбоцитарных взаимодействий с формированием лейкоцитарно-тромбоцитарных агрегатов, их адгезией к поврежденному эндотелию, последующим нарастанием эндотелиальной дисфункции, гиперкоагуляции, усилением развития атеротромбоза.

В связи с тем, что иммунное воспаление в патогенезе атеротромбоза и его осложнений (в том числе и инсульта) ассоциировано с эндотелиальной дисфункцией, проводилось исследование ее маркеров путем определения содержания в плазме крови ICAM-1 (молекул межклеточной адгезии) и E-селектина. Показано, что количество sICAM-1 (нг/мл) в плазме крови был достоверно выше у пациентов по сравнению с группой контроля (группа условно здоровых лиц $Me=230,3$ ($LQ=129,9$; $UQ=297,4$), пациенты $Me=3584,2$ ($LQ=2973,5$; $UQ=4353,7$), $p<0,05$).

При сравнительном анализе концентрации sICAM-1 в исследуемых группах постинсультных пациентов, выявлены достоверные различия – уровень sICAM-1 был достоверно выше в группе пациентов с давностью инсульта 7–12 месяцев ($Me=3338,5$ ($LQ=2900,2$; $UQ=4106,3$), $Me=4214,3$ ($LQ=3584,5$; $UQ=5013$), $p=0,0045$).

Литературных данных, объясняющих возможную причину повышения концентрации молекул межклеточной адгезии у пациентов в позднем восстановительном периоде инсульта, не встречается, но, по нашему мнению, это можно представить следующим образом: в острой фазе инсульта за счет напряжения противовоспалительного ответа организма происходит компенсация воспаления и эндотелиальной дисфункции [4], однако в связи с продолжающейся активностью воспалительных процессов в сосудистой стенке и истощением противовоспалительных механизмов, хроническое эндотелиальное воспаление прогрессирует, что находит свое отражение в виде повышения концентрации молекул адгезии (sICAM-1) в позднем восстано-

вительном периоде инсульта, что может способствовать усугублению процесса развития сосудисто-мозговой недостаточности и реализации острого нарушения мозгового кровообращения. Таким образом, пациенты в позднем восстановительном периоде могут быть выделены в группу повышенного риска повторного инсульта.

При определении содержания sE-селектина ожидаемого повышения его уровня параллельно с sICAM-1 не обнаружено. Напротив, содержание sE-селектина (нг/мл) достоверно ниже у постинсультных пациентов по сравнению с группой контроля (Me=24 (LQ=20,2; UQ=34,2), Me=50,5 (LQ=17,5; UQ=88,1), соответственно). Подобные противоречивые данные встречаются и в литературе [5]. Механизмы снижения уровня sE-селектина у постинсультных пациентов требуют уточнения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Суслина З. А., Танащян М. М., Лагода О. В. Атеросклероз и ишемические нарушения мозгового кровообращения. Атеротромбоз. 2009, 3(2), 60–67.
2. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis.* 2008, 25(5), 457–507. doi: 10.1159/000131083.
3. Панченко Е. П. Атеротромбоз: механизмы развития и реально проводимая терапия. *Атеротромбоз.* 2008, 1, 22–27. [Panchenko E. P. Aterotromboz: mekhanizmy razvitija i real'no provodimaja terapija. *Aterotromboz.* 2008, 1, 22–27].
4. Максимова М. Ю., Комелькова Л. В., Охтова Ф. Р. Факторы межклеточного взаимодействия при ишемическом инсульте. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.* 2014, 2, 15–20. [Maksimova M. Yu, Komel'kova L. V., Okhtova F. R. Factors of intercellular interaction in acute ischemic stroke. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S. S. Korsakova.* 2014, 114(2), 15–20.]
5. Fathollahi A., Massoud A., Amirzargar A. A., Aghili B., Nasli Esfahani E., Rezaei N. sICAM-1, sVCAM-1 and sE-Selectin Levels in Type 1 Diabetes. *Fetal Pediatr Pathol.* 2018, 37(1), 69–73. doi: 10.1080/15513815.2017.1405467.

THE RELATIONSHIP OF INFLAMMATION, ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND CELLULAR LINK HEMOSTASIS IN PATIENTS DURING THE RECOVERY PERIOD OF STROKE

© 2019 E. Yu. Soloveva*, O. A. Baranova, A. V. Chekanov, E. A. Tyutyumova, A. I. Fedin

*E-mail: ellasolovieva@yandex.ru

Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow, Russia

Received: 13.03.2019. Accepted: 26.03.2019

A study of induced platelet aggregation, the level of markers of immune inflammation, endothelial dysfunction in patients during the recovery period of stroke. It has been established that both in the early and in the late post-stroke period, signs of chronic immune inflammation associated with endothelial dysfunction persist. The risk groups for recurrent stroke in patients during the recovery period were identified.

Key words: stroke, inflammation, myeloperoxidase, sICAM-1

Authors:

Solovyova E. Yu., ✉ MD, PhD, Professor of the Department of Neurology, Faculty of Pediatric Surgery, Head of the Laboratory for Biomedical Research in Neurology, Moscow, Russia. **E-mail:** ellasolovieva@yandex.ru;

Baranova O. A., PhD, Senior Researcher, Scientific Research Laboratory of Biomedical Research in Neurology, Moscow, Russia;

Chekanov A. V., Ph.D., Senior Researcher, Scientific Research Laboratory of Biomedical Research in Neurology, Moscow, Russia;

Tyutyumova E. A., Post-Graduate Student, Department of Neurology, FDPO, doctor 1 neurological department of the Central Clinical Hospital of St. Alexis of Moscow, Moscow, Russia;

Fedin A. I., Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Neurology, FDPO, Moscow, Russia.