

ВНУТРИСОСУДИСТЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ, ОСЛОЖНЕННОЙ ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ

Доренская О. В.¹, Коричкина Л. Н.²

Цель. Изучить интенсивность и характер внутрисосудистого ауторозеткообразования и определить толщину интима-медиа внутренней сонной артерии у больных АГ, осложненной ишемическим инсультом.

Материал и методы. Обследовано 102 (мужчин — 39, женщин — 63, средний возраст — 67,1 года) больных АГ, осложненной ишемическим инсультом. Группу сравнения составил 121 больной неосложненной АГ II–III стадии (мужчин — 61, женщин — 60, средний возраст — 63,9 года). У всех пациентов в стандартных условиях производили забор капиллярной крови, в мазках крови определяли общее количество лейкоцитов, общее число ауторозеток и ауторозеток с лизисом и оценивали толщину интима-медиа внутренней сонной артерии (аппарат PHILIPS IU-22, Голландия). Контрольную группу составили 44 здоровых лица (мужчин — 21, женщин — 23, средний возраст — 47,45 года).

Результаты. Выявлено, что у больных АГ при развитии ишемического инсульта интенсивность внутрисосудистого ауторозеткообразования (соответственно, в 21,7 и 1,2 раза) и толщина интима-медиа внутренней сонной артерии (соответственно в 1,6 и 1,2 раза) были выше, чем у здоровых лиц и больных несложненной АГ. Впервые при ишемическом инсульте в периферической крови отмечены розеткообразующие палочкоядерные нейтрофилы, базофилы и в большом количестве — тромбоциты. Обнаружена статистически значимая корреляционная связь между частотой ауторозеткообразования и толщиной интима-медиа внутренней сонной артерии у больных неосложненной АГ ($r=0,45$; $p=0,005$) и осложненной ИИ ($r=0,78$; $p=0,001$).

Заключение. Можно полагать, что розеткообразующие клетки крови принимают участие не только в патогенезе ишемического инсульта, микроциркуляции, но и в структурной перестройке сосудов головного мозга у больных АГ.

Российский кардиологический журнал 2014, 8 (112): 53–56

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ишемический инсульт, ауторозеткообразование, ауторозетка, толщина интима-медиа внутренней сонной артерии.

¹ООО Клиника «Эксперт Тверь», Тверь; ²ГБОУ ВПО Тверская ГМА Минздрава России.

Доренская О. В. — главный врач, Коричкина Л. Н.* — профессор кафедры госпитальной терапии и профессиональных болезней.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): Inkor@yandex.ru

АГ — артериальная гипертензия, АРО — ауторозеткообразование, ВСА — внутренняя сонная артерия, ИИ — ишемический инсульт.

Рукопись получена 17.05.2014

Рецензия получена 20.05.2014

Принята к публикации 27.05.2014

INTRAVASCULAR CHANGES IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION COMPLICATED WITH ISCHEMIC STROKE

Dorenskaya O. V.¹, Korichkina L. N.²

Aim. To study the extensiveness and character of intravascular auto rosette formation and to measure the thickness of intima-media of internal carotid artery in patients with AH complicated with stroke.

Material and methods. Totally 102 patients included (39 males, 63 females, mean age 67,1) with AH, complicated with ischemic stroke. Comparison group consisted of 121 patient with non-complicated AH of 2–3 stage (61 males, 60 females, mean age 63,9). All patients underwent laboratory sampling of capillary blood, and in blood smears the following were evaluated: total leucocytes, total number of auto rosettes and autorosettes with lysis. Also the intima-media thickness was measured in intrinsic carotid artery (by Philips IU-22, Netherlands). Control group consisted of 44 healthy volunteers (men 21, women 23, mean age 47,45).

Results. It was shown that in AH with ischemic stroke extensiveness of intravascular auto rosette formation (21,7 and 1,2 times, resp.) and intima-media thickness (1,6 and 1,2 times, resp.) were higher than in healthy volunteers and patients with non-

complicated AH. First time there were rosette forming stab neutrofiles found in ischemic stroke, basophils and in quite large amounts platelets. The significant correlation is found for auto rosette formation and intima-media thickness of intrinsic carotid artery in non-complicated AH ($r=0,45$; $p=0,005$) and complicated by ischemic stroke ($r=0,78$; $p=0,001$).

Conclusion. It can be suggested that rosette forming cells of the blood take part not only in pathogenesis of ischemic stroke and microcirculation, but in structural remodeling of brain vessels in patients with arterial hypertension.

Russ J Cardiol 2014, 8 (112): 53–56

Key words: arterial hypertension, ischemic stroke, auto rosette formation, auto rosette, intima-media thickness of intrinsic carotid artery.

¹LLC Clinic "Expert Tver"; ²SBEI HPE Tver SMA of the Ministry of Health, Tver, Russia.

Артериальная гипертензия (АГ) является главным фактором развития инсульта и по результатам эпидемиологических исследований отмечается у 89,2% больных [1, 2]. Установлено, что при АГ развиваются структурные изменения средней оболочки сосудов в виде ее утолщения за счет лейкоцитарного пропитывания [3] и увеличения внеклеточного матрикса, что может свидетельствовать о прогрессировании атеросклероза [4] и ремоделировании сосудов различного калибра. При этом увеличение толщины

интима-медиа сонных артерий считается независимым фактором риска [3] мозговых инсультов. Определенный интерес в этом плане вызывает изменение внутрисосудистых межклеточных взаимодействий в периферической крови [5, 6] у больных как неосложненной АГ, так и осложненной ишемическим инсультом (ИИ). Внутрисосудистое ауторозеткообразование (АРО) наблюдается у здоровых лиц и под воздействием различных эндогенных и экзогенных факторов изменяет свою интенсивность и характер [7]. АРО

изучено при многих заболеваниях [8–12], установлено его участие в нарушении микроциркуляции [13], элиминации модифицированных эритроцитов из кровотока [11–13], тромбообразовании [5, 15]. Известно, что эритроциты в гемоциркуляции адсорбируют на своей поверхности иммунные комплексы, ксеногенные антигены [14], при этом модифицируются и удаляются из кровотока лейкоцитами посредством АРО. Завершающим этапом процесса АРО является экзоцитарный лизис эритроцитов. Не исключено, что изменение межклеточных соотношений в крови и внутрисосудистый экзоцитарный лизис эритроцитов розеткообразующими клетками способствуют структурной перестройке сосудистой стенки микроциркуляторного русла.

Целью исследования стало изучение интенсивности и характера АРО в периферической крови и определение толщины интима-медиа у больных неосложненной АГ и осложненной ИИ.

Материал и методы

Обследовано 102 больных АГ, осложненной ИИ (мужчин — 39, женщин — 63, средний возраст — 67,1 года). Диагноз ИИ при АГ был верифицирован на основании клинических, лабораторных и инструментальных данных. Группу сравнения составил 121 пациент неосложненной АГ II–III стадии (мужчин — 61, женщин — 60, средний возраст — 63,9 года). Все больные неосложненной АГ постоянно получали показанную лекарственную терапию, пациенты с осложненной АГ до развития ИИ гипотензивную терапию получали нерегулярно. Давность заболевания у пациентов АГ II стадии составила в среднем 5,0 лет, АГ III стадии — 10,8 года, АГ III стадии с ИИ — 12,4 года.

У всех больных в стандартных условиях производили забор капиллярной крови, в мазках крови (окраска по Романовскому-Гимзе) определяли общее количество лейкоцитов и число ауторозеток. За ауторозетку (рис. 1) принимали клеточное образование, состоящее из лейкоцита с плотно прикрепленными к его поверхности тремя и более эритроцитами, подсчитывали ауторозетки с экзоцитарным лизисом эри-

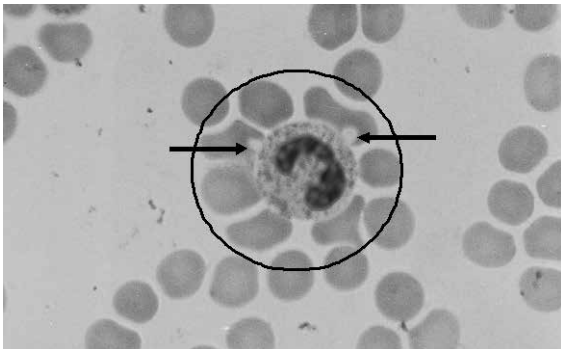


Рис. 1. Ауторозетка.

троцитов. Оценивали толщину интима-медиа внутренней сонной артерии (ВСА; дуплексное исследование, аппарат PHILIPS IU-22, Голландия). Контрольную группу составили 44 здоровых лица (мужчин — 21, женщин — 23, средний возраст — 47,45 года). Статистическую обработку проводили с использованием пакета программы Microsoft-Excel, Statistica 6, проверка нормальности распределения проводилась с помощью критерия Шапиро-Уилка, для сопоставления данных применяли критерий Стьюдента (Реброва О. Ю., 2003), взаимосвязь между количественными признаками выявляли с помощью корреляционного анализа. Данные представлены как среднее (M) ± стандартное отклонение (SD). Достоверность различий между группами определяли при уровне безошибочного прогноза более 95% ($p < 0,05$).

Результаты

Как видно из таблицы 1, у обследованных КГ общее число лейкоцитов составило $4,8 \times 10^{12}$ /л, количество ауторозеток — $0,75 \pm 0,21$ (на 100 Л). Ауторозеток с лизисом было 53% от их общего числа. Преобладали нейтрофильные ауторозетки (81%), менее часто отмечались моноцитарные (19%). Толщина интима-медиа ВСА была равна в среднем $0,88 \pm 0,17$ мм, при этом у мужчин и женщин она не имела различий.

У больных неосложненной АГ, по отношению к КГ, общее число лейкоцитов было увеличено в 1,1 раза, число ауторозеток — в 19,7 раза (абс.), число ауторозеток с экзоцитарным лизисом — в 11,1 раза (все $p = 0,001$). При этом доминировали нейтрофильные ауторозетки, моноцитарные ауторозетки наблюдались реже и крайне редко обнаруживались эозинофильные ауторозетки (3,0%). Наблюдалось увеличение толщины интима-медиа ВСА в 1,3 раза ($p = 0,001$), у мужчин и женщин она не различалась.

У больных АГ с ИИ при поступлении в стационар, по отношению к КГ, общее число лейкоцитов увеличилось в 1,5 раза, количество ауторозеток — в 21,7 раза (все $p = 0,001$), ауторозеток с лизисом — в 14,6 раза (все $p = 0,001$). Количество нейтрофильных ауторозеток резко уменьшилось (на 31,5%; $p = 0,001$), число моноцитарных не различалось. Впервые были обнаружены палочкоядерные ауторозетки (2,5%), базофильные (2,5%), в значительном количестве тромбоцитарные (32%) и выявлено отсутствие эозинофильных ауторозеток. При этом наблюдалось увеличение толщины интима-медиа ВСА в 1,6 раза ($p = 0,001$), у мужчин она была в 1,15 раза больше, чем у женщин ($p = 0,001$). Следует отметить, что при ИИ с тяжелым неврологическим дефектом количество ауторозеток резко возрастало (до $23,4 \pm 5,1$; $p = 0,001$) за счет увеличения тромбоцитарных ауторозеток.

По отношению к больным неосложненной АГ при развитии ИИ общее число лейкоцитов увеличи-

Таблица 1

Содержание лейкоцитов ($\times 10^9$ /л), ауторозеток (10^9 /л, на 100 лейкоцитов и % от общего числа ауторозеток), показатель толщины интима-медиа (мм) внутренней сонной артерии у больных неосложненной артериальной гипертензией и осложненной ишемическим инсультом и в контрольной группе (M \pm SD)

Показатель в системе СИ	КГ (n=44)	Неосложненная АГ (n=121)	Осложненная АГ (n=102)
Лейкоциты	4,8 \pm 0,2	5,25 \pm 0,93*	7,35 \pm 0,67* [#]
Ауторозетки абс.	0,036 \pm 0,01	1,003 \pm 0,67*	1,198 \pm 0,3* [#]
– на 100 лейкоцитов	0,75 \pm 0,21	14,8 \pm 2,7*	16,3 \pm 8,0*
Ауторозетки с ЭЛ абс.	0,001 \pm 0,001	0,294 \pm 0,52*	0,418 \pm 0,1* [#]
– на 100 лейкоцитов	0,39 \pm 0,01	4,34 \pm 2,1*	5,7 \pm 1,3
–% от общ.ч. АР	53%	29,3%	34,9%
Нейтрофильные АР%	81%	80,1%	48,5%* [#]
Моноцитарные АР%	19%	16,9%	14,5%
Палочкоядерные АР%	-	-	2,5%
Базофильные АР%	-	-	2,5%
Эозинофильные АР%	-	3,0%	-
Тромбоцитарные АР%	-	-	32,0%
ТИМ внутренней сонной артерии (мм)	0,88 \pm 0,17	1,15 \pm 0,19*	1,4 \pm 0,23* [#]
– мужчины	0,89 \pm 0,16	1,2 \pm 0,17*	1,5 \pm 0,24* [#]
– женщины	0,87 \pm 0,19	1,1 \pm 0,21*	1,3 \pm 0,22* [#]

Примечание: * — статистически значимое различие между обследованными контрольной группы и больными неосложненной и осложненной артериальной гипертензией, [#] — статистически значимое различие между больными неосложненной и осложненной артериальной гипертензией.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АР — ауторозетка, общ.ч. — общее число, ТИМ — толщина интима-медиа, ЭЛ — экзосцитарный лизис.

лось в 1,4 раза, число ауторозеток — в 1,2 раза, количество ауторозеток с лизисом — в 1,3 раза (все $p=0,001$). Процентное содержание нейтрофильных ауторозеток уменьшилось на 31,6%, моноцитарных — на 2,4%. Впервые были выявлены палочкоядерные ауторозетки, базофильные, тромбоцитарные, при исчезновении эозинофильных. Отмечено увеличение толщины интима-медиа ВСА в 1,2 раза ($p=0,001$).

У больных неосложненной АГ ($r=0,45$, $p=0,005$) и осложненной ИИ ($r=0,78$, $p=0,001$) прослеживалась статистически значимая корреляционная связь между частотой АРО и толщиной интима-медиа ВСА. Кроме того, статистически значимая прямая корреляционная связь наблюдалась у больных АГ с ИИ между числом ауторозеток и количеством лейкоцитов ($r=0,34$, $p=0,04$), числом тромбоцитов ($r=0,57$, $p=0,001$) и обратная корреляционная связь выявлена между числом ауторозеток и количеством эритроцитов ($r=-0,35$, $p=0,002$).

Обсуждение

Полученные результаты показали, что у больных осложненной и неосложненной АГ на фоне увеличения общего числа лейкоцитов интенсивность внутрисосудистого АРО значительно выше, чем у здоровых лиц, максимальное повышение количества эндогенных ауторозеток наблюдается при развитии ИИ. При этом у больных в периферической крови резко изменяется соотношение розеткообразующих клеток. Следует отметить, что у здоровых лиц выяв-

ляются ауторозетки, образованные только нейтрофилами и моноцитами. У больных неосложненной АГ наряду с нейтрофильными и моноцитарными ауторозетками в периферической крови регистрируются эозинофильные ауторозетки. При возникновении ИИ в гемодинамике появляются ауторозетки, образованные палочкоядерными нейтрофилами, базофилами и в большом количестве — тромбоцитами. Появление палочкоядерных ауторозеток, вероятно, отражает острую воспалительную реакцию в мозговой ткани и их увеличение в крови указывает на более значительные размеры очага некроза. При этом отмечено резкое уменьшение числа ауторозеток, образованных сегментоядерными нейтрофилами, что, возможно, связано с повышением их потребления при инфаркте мозга. Появление базофильных ауторозеток остается неясным. Тромбоциты, наряду с лейкоцитами, активно включаются в процесс АРО, формируют в гемодинамике мелкие, средние и большие агрегаты и осуществляют экзосцитарный лизис эритроцитов. Все это позволяет считать, что тромбоциты не только принимают непосредственное участие в патогенезе ИИ у больных АГ, но и поддерживают иммунный гомеостаз. В целом внутрисосудистые межклеточные взаимодействия, возникающие при осложненной АГ, показывают, что система крови очень быстро реагирует на патологические изменения в организме, связанные с развитием инфаркта мозга. Клеткой-мишенью для розеткообразующих лейкоцитов и тромбоцитов являются аутологичные эритроциты. Вероятно, удалению

из гемоциркуляции подлежат эритроциты с адсорбированными на них ксенобиотиками (лекарственными веществами), антигенами, антителами. Такие эритроциты распознаются лейкоцитами чужеродными и выводятся из циркуляции посредством внутрисосудистого разрушения в образованных ауторозетках. Можно полагать, что именно с повышением числа измененных эритроцитов при ИИ интенсивность процесса АРО в крови усиливается. При этом увеличивается общее число ауторозеток, ауторозеток с лизисом и наблюдается клинически невыраженное снижение количества эритроцитов. Следует отметить, что изучение эндогенного АРО постепенно расширило его функциональные возможности — помимо удаления модифицированных эритроцитов из кровотока, установлено его участие в тромбообразовании, нарушении микроциркуляции, поддержании иммунного статуса. Не исключено также, что образованные ауторозетки и экзоцитарный лизис эритроцитов в них, происходящий непосредственно в гемоциркуляции, прямо воздействуют на стенку кровеносных сосудов и могут являться провоцирующим фактором их структурной перестройки. Об этом косвенно свидетельствует однонаправленный характер изменений толщины интима-медиа ВСА

и частоты ауторозеток в крови и служит подтверждением их взаимосвязи. Все это дает основание полагать, что внутрисосудистые изменения, представленные феноменом АРО и ремоделированием сосудистой стенки, являются фактором сосудистого риска у больных АГ. В этом направлении необходимы дальнейшие исследования.

Таким образом, у здоровых лиц в крови выявляются единичные нейтрофильные и моноцитарные ауторозетки. У больных неосложненной АГ на фоне лекарственной терапии интенсивность АРО резко возрастает и впервые появляются эозинофильные ауторозетки. При развитии ИИ впервые отмечаются ауторозетки, образованные палочкоядерными нейтрофилами, базофилами и тромбоцитами. Кроме того, у всех больных АГ существенно увеличивается толщина интима-медиа ВСА. При этом прямая корреляционная связь толщины интима-медиа ВСА и частоты эндогенных ауторозеток позволяет расценивать их как показатель внутрисосудистых изменений. Судя по полученным результатам, можно предположить, что АРО принимает участие не только в патогенезе ишемического инсульта, нарушении микроциркуляции, но и структурной перестройке сосудов головного мозга у больных АГ.

Литература

- Oganov RG, Timofeyeva TN, Koltunov IE, et al. Epidemiology of an arterial hypertension in Russia. *Epidemiology of an arterial hypertension in Russia. Results of federal monitoring of 2003–2010. Cardiovascular Therapy and Prevention* 2011; 1:9–13. Russian (Оганов Р.Г., Тимофеева Т.Н., Колтунов И.Е. и др. Эпидемиология артериальной гипертонии в России. Результаты федерального мониторинга 2003–2010 гг. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011; 1:9–13).
- Shalnova SA, Deyev AD, Konstantinov VV. Arterial hypertension and assessment of total cardiovascular risk: results of epidemiological monitoring of a hypertension. *Consilium Medicum* 2007; 9 (11):31–4. Russian (Шальнова С.А., Деев А.Д., Константинов В.В. Артериальная гипертония и оценка суммарного сердечно-сосудистого риска: результаты эпидемиологического мониторинга гипертонии. *Consilium Medicum* 2007; 9 (11):31–4).
- Ostroumova OD, Zhukov OV, Erofeev AG, et al. Tolshchina of a complex of erotic media of carotids at sick AG — possibilities of the fixed combination of Logimaks. *RMZh* 2009; 17 (8):548–52. Russian (Остроумова О.Д., Жукова О.В., Ерофеева А.Г. и др. Толщина комплекса интима-медиа сонных артерий у больных АГ — возможности фиксированной комбинации Логимакс. *PMЖ* 2009; 17 (8): 548–52).
- Baydina TV, Danilov, GG, Freynd, et al. Markers of an inflammation of blood at atherosclerotic defeat of carotids. *The Neurologic magazine* 2012; 17 (5):29–33. Russian (Байдина Т.В., Данилова М.А., Фрейд Г.Г. и др. Маркеры воспаления крови при атеросклеротическом поражении сонных артерий. *Неврологический журнал* 2012; 17 (5):29–33).
- Belchenko DI. Not lymphoid cages in maintenance of an anti-gene homeostasis of system of blood. *Hematology and transfusiology* 2011; 4:36–40. Russian (Бельченко Д.И. Нелимфоидные клетки в поддержании антигенного гомеостаза системы крови. *Гематология и трансфузиология* 2011; 4:36–40).
- Belchenko DI. Charakter of participation of cages of not lymphoid system in immunopathological reactions. *Immunology* 2010; 2:93–7. Russian (Бельченко Д.И. Характер участия клеток нелимфоидной системы в иммунопатологических реакциях. *Иммунология* 2010; 2:93–7).
- Korichkina LN., Tofilo EL. Endogenous autorozetkoobrazovaniye and the endoeologichesky status at young faces. *Upper Volga medical magazine* 2009; 7 (2):21–4. Russian (Коричкина Л.Н., Тофило Е.Л. Эндогенное ауторозеткообразование и эндоекологический статус у молодых лиц. *Верхневолжский медицинский журнал* 2009; 7 (2):21–4).
- Korichkina LN, Solovyova AV, Rogova ZSh. Of feature of an autorozetkoobrazovaniye in peripheral blood at patients with a sharp myocardial infarction. *Russ J Cardiol* 2004; 6:71–3. Russian (Коричкина Л.Н., Соловьева А.В., Рогова З.Ш. и др. Особенности ауторозеткообразования в периферической крови у больных острым инфарктом миокарда. *Российский кардиологический журнал* 2004; 6:71–3).
- Korichkina LN, Lavrinenko LV, Vinogradov TS, et al. Features of a phenomenon of an endogenous autorozetkoobrazovaniye in peripheral blood at patients with malignant new growths. *Oncology questions* 2008; 54 (1):62–4. Russian (Коричкина Л.Н., Лавриненко Л.В., Виноградова Т.С. и др. Особенности феномена эндогенного ауторозеткообразования в периферической крови у больных злокачественными новообразованиями. *Вопросы онкологии* 2008; 54 (1):62–4).
- Volkov VS, Korichkina LN. Dinamika of an autorozetkoobrazovaniye in peripheral blood at patients with a hypertensive illness against treatment. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2007; 7:10–2. Russian (Волков В.С., Коричкина Л.Н. Динамика ауторозеткообразования в периферической крови у больных гипертонической болезнью на фоне лечения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2007; 7:10–2).
- Volkov VS, Korichkina LN, Solovyova AV. Of a role of an intra vascular autorozetkoobrazovaniye in anemia formation at patients with chronic heart failure. *Therapeutic archive* 2006; 78 (11):54–5. Russian (Волков В.С., Коричкина Л.Н., Соловьева А.В. О роли внутрисосудистого ауторозеткообразования в формировании анемии у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Терапевтический архив* 2006; 78 (11):54–55).
- Volkov VS, Korichkina LN. A phenomenon of an endogenous autorozetkoobrazovaniye in blood and its role in patogeneze toxic anemia. *Medicine of work and industrial ecology* 2006; 11:39–41. Russian (Волков В.С., Коричкина Л.Н. О феномене эндогенного ауторозеткообразования в крови и его роль в патогенезе токсической анемии. *Медицина труда и промышленная экология* 2006; 11:39–41).
- Volkov VS, Korichkina LN, Solovyova AV, et al. To pathogenesis microcirculation violations at patients with coronary heart disease. *Regional blood circulation and microcirculation* 2005; 4:58–60. Russian (Волков В.С., Коричкина Л.Н., Соловьева А.В. и др. К патогенезу нарушения микроциркуляции у больных ишемической болезнью сердца. *Региональное кровообращение и микроциркуляция* 2005; 4:58–60).
- Karalnik BV. Erythrocytes, their receptors and immunity. *Achievements of modern biology* 1992; 112 (1):52–61. Russian (Каральник Б.В. Эритроциты, их рецепторы и иммунитет. *Успехи современной биологии* 1992; 112 (1):52–61).
- Belchenko DI. Tsitotoksicheskaya activity of cages of trombositarny system. *Immunology* 2001; 1:55–7. Russian (Бельченко Д.И. Цитотоксическая активность клеток тромбоцитарной системы. *Иммунология* 2001; 1:55–7).