Лейкоцитозы и исходы острого нарушения мозгового кровообращения

Д.м.н., проф. Б.И. КУЗНИК, И.Ю. МОРОЗОВА, О.С. РОДНИНА, Н.Н. СТРАМБОВСКАЯ, Ю.А. ШИРШОВ

Leukocytosis and outcomes of acute stroke

B.I. KUZNIK, I.YU. MOROZOVA, O.S. RODNINA, N.N. STRAMBOVSKAYA, YU.A. SHIRSHOV

Кафедра нормальной физиологии и кафедра нервных болезней Читинской государственной медицинской академии

Проведен ретроспективный анализ 300 историй болезни пациентов с инсультом, госпитализированных в 1-е сутки от начала заболевания. Оценивались наличие и выраженность лейкоцитоза в зависимости от исхода заболевания. У части пациентов определялось содержание лейкоцитарно-эритроцитарных агрегатов в мазках крови. Анализ показал, что чем выше лейкоцитоз, тем тяжелее протекает инсульт и тем чаще наступают летальные исходы. Среди больных инсультом значительно чаще встречается нейтрофилез, чем моноцитоз. При нейтрофильном лейкоцитозе прогноз заболевания хуже, чем при моноцитарном. Особенно неблагоприятен прогноз при геморрагическом инсульте у больных с лейкоцитозом. Чем выше число лейкоцитов, тем больше вероятность летального исхода в 1-й месяц после инсульта. У больных с инсультом в периферической крови резко увеличено содержание лейкоцитарно-эритроцитарных агрегатов, что способствует нарушению микроциркуляции и значительно ухудшает прогноз заболевания.

Ключевые слова: *ишемический и геморрагический инсульт, лейкоцитоз, нейтрофилез, моноцитоз, лейкоцитарно-эритроцитарные агрегаты.*

We carried out the retrospective analysis of 300 disease histories of patients with stroke hospitalized in the first 24 h of the disease. The presence of leukocytosis and its severity were evaluated as predictors of outcome. The level of leukocyte-erythrocyte aggregations in the blood film was determined in some patients. The analysis revealed that the higher was leukocytosis, the more severe was the course of stroke and the higher was frequency of fatal outcomes. Patients with stroke more often had neutrophilic leukocytosis than monocytosis, the former was the predictor of worse prognosis. The most unfavorable prognosis was observed in patients with hemorrhagic stroke and leukocytosis. The higher was the number of leukocytes, the higher was the probability of fatal outcome in the first month of stroke. The level of leukocyte-erythrocyte 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, neutrophilic leukocytosis, monocytosis, leukocyte-erythrocyte aggregates.*

Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) остаются актуальнейшей медико-социальной проблемой, что обусловлено их высокой долей в структуре заболеваемости, смертности и первичной инвалидизации населения. Важной вехой в ангионеврологии стала разработка концепции дизрегуляции системы гемостаза как универсального патогенетического фактора развития и течения ишемических ОНМК [10]. Однако в последние годы появились сообщения, что в механизме развития инфарктов миокарда, ишемических и геморрагических инсультов важная роль отводится лейкоцитам [6, 11, 13]. Более того, B. Coller [12], обобщив данные литературы и материалы собственных исследований, приходит к выводу, что снижение числа лейкоцитов до нижней границы нормы может привести к улучшению прогнозов при ишемической болезни сердца (ИБС), инсультах и других заболеваниях, сопровождающихся тромбообразованием.

Учитывая сказанное, целью настоящего исследования стала оценка влияния количества лейкоцитов на исход заболевания у пациентов с ишемическим и геморрагическим инсультом.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ 300 историй болезни пациентов с ОНМК, госпитализированных в отделения неврологии и интенсивной терапии областной клинической больницы Читы в 1-е сутки от начала заболевания. Диагноз ОНМК устанавливался на основании жалоб, анамнеза заболевания, данных клинического неврологического обследования и, в большинстве случаев, был подтвержден нейровизулизационными методами исследования. Среди обследованных были 147 женщин и 153 мужчины. Возраст пациентов колебался от 28 до 83 лет. Доля больных ишемическим инсультом составила 74% (116 мужчин и 106 женщин), геморрагическим — 26% (43 мужчины и 35 женщин). Летальный исход отмечен в 29% случаев (48 мужчин и 39 женщин).

© Коллектив авторов, 2010

E-mail: bi_kuznik@mail.ru

Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova 2010;110:3:10

Среди сопутствующих заболеваний и осложнений инсульта у больных были зарегистрированы хроническая обструктивная болезнь легких, внебольничная и внутрибольничная пневмонии, экссудативный плеврит, ИБС, хроническая ревматическая болезнь сердца, хронический пиелонефрит, острый цистит, хронический панкреатит, хронический холецистит и гастрит, язвенная болезнь желудка, кандидоз кишечника, преэклампсия, острые тромбофлебиты, сахарный диабет, злокачественные новообразования желудка и слепой кишки.

Всем больным в день поступления в стационар забирали кровь на общий анализ. Оценивались наличие и выраженность лейкоцитоза, а также его характер в зависимости от исхода заболевания. У части пациентов в день поступления в стационар в мазке крови, окрашенном по Романовскому—Гимзе, подсчитывалось общее количество лейкоцитов, способных присоединять к себе эритроциты, то есть образующих лейкоцитарно-эритроцитарные агрегаты («розетки», ЛЭА). При этом за ЛЭА принимали клеточные ассоциации, состоящие из 2—7, иногда больше, эритроцитов, контактирующих с центрально расположенным лейкоцитом.

Все больные разделены на 2 основные группы: 1-я (187 человек) включала больных с нормальным числом лейкоцитов в периферической крови в 1-е сутки заболевания; 2-я (113 человек) — пациентов с лейкоцитозом в эти же сроки. По возрастному составу группы больных с нормальным числом лейкоцитов и лейкоцитозом были идентичны. У больных 2-й группы сопутствующие заболевания зарегистрированы у 41,5% пациентов (26 мужчин и 18 женщин). В 1-й группе сопутствующие заболевания встречались в 25% случаев (23 мужчины и 25 женщин).

Полученные данные обработаны методом вариационной статистики для связанных и несвязанных между собой наблюдений с помощью пакетов программ Microsoft Excel 2001 с определением достоверности различий при достигнутом уровне значимости $p<0,05$. Для сравнения частот применялись: при нормальном распределении признака — критерий Стьюдента (t-тест), при ненормальном распределении признака — критерий Манна—Уитни (U-тест).

Результаты и обсуждение

Лейкоцитоз (количество лейкоцитов более $9\cdot10^9$/л) у больных с инсультом был зарегистрирован в 35% случаев (62 мужчины и 44 женщины). У 26% пациентов (18 мужчин и 8 женщин) количество лейкоцитов было менее $12\cdot10^9$/л, у 16% (8 мужчин и 8 женщин) оно составило от 12—$15\cdot10^9$/л, а у 18% (14 мужчин и 4 женщины) — свыше $15\cdot10^9$/л (табл. 1).

Среди мужчин с лейкоцитозом умерли 38 (61%), выжили 24 (39%) больных. При лейкоцитозе до $12\cdot10^9$/л среди мужчин число выживших и умерших было приблизительно одинаковым (15 и 16 человек соответственно). В дальнейшем, чем сильнее был выражен лейкоцитоз, тем больше летальных исходов наблюдалось. Число выживших женщин при лейкоцитозе до $12\cdot10^9$/л было в 2 раза выше, чем умерших (p=0,001). При лейкоцитозе 12—$15\cdot10^9$/л число умерших женщин оказалось в 2 раза больше, чем выживших, а при числе лейкоцитов выше $15\cdot10^9$/л все 4 женщины погибли (см. табл. 1).

Приведенные в таблице данные свидетельствуют о том, что с увеличением количества лейкоцитов у больных с ОНМК увеличивается число летальных исходов. Вместе с тем, создается впечатление, что при нейтрофильном лейкоцитозе исходы заболевания при ОНМК несколько хуже, чем при моноцитарном. Однако этот вопрос требует дальнейшего изучения при наборе большего клинического материала.

Таблица 1. **Исходы ОНМК в зависимости от содержания лейкоцитов**

Показатель	Выжившие		Умершие	
	абс.	%	абс.	%
Общее число случаев	213	71	87	29
мужчины	114	75	39	25
женщины	99	67	48	33
Число лейкоцитов в норме	167	86	27	14
мужчины	78	87	12	13
женщины	83	82	14	18
Лейкоцитоз (более $9\cdot10^9$/л)	46	43	60	57
мужчины	24	39	38	61
женщины	22	50	22	50
Лейкоцитоз (9—$12\cdot10^9$/л)	33	57	25	43
мужчины	15	48	16	52
женщины	18	66	9	34
Лейкоцитоз (12—$15\cdot10^9$/л)	8	32	17	68
мужчины	4	33	8	67
женщины	4	31	9	69
Лейкоцитоз (более $15\cdot10^9$/л)	5	22	18	78
мужчины	5	26	14	74
женщины	0	—	4	100
Нейтрофильный лейкоцитоз	29	36	55	64
мужчины	16	36	29	64
женщины	13	33	26	67
Моноцитоз	16	43	21	57
мужчины	8	40	12	60
женщины	8	47	9	53

В дальнейшем мы проследили, как зависит исход ишемического и геморрагического инсультов от количества лейкоцитов в периферической крови (табл. 2). При ишемическом инсульте доля случаев с лейкоцитозом составила 28% (37 мужчин и 25 женщин), тогда как при геморрагическом — 57% (20 мужчин и 16 женщин). В то же время летальность при ишемическом инсульте составила 37%, а при геморрагическом — 63% (p<0,001). Нормальное число лейкоцитов при ишемическом инсульте зарегистрировано в 72% случаев (79 мужчин и 81 женщина), у них в 90% случаев (70 мужчин и 74 женщины) исход заболевания был относительно благоприятным. При геморрагическом инсульте число лейкоцитов в норме сохранялось у 43% больных (11 мужчин и 16 женщин), из них выживших оказалось 63% (8 мужчин и 9 женщин), а умерших — 37% (3 мужчины и 7 женщин), p<0,01. Лейкоцитоз при геморрагическом инсульте выявлен у 36 (57%) больных. Из них летальный исход зарегистрирован в 81% случаев (19 мужчин и 10 женщин), тогда как число выживших составило всего лишь 19% (1 мужчина и 6 женщин, p<0,001). Если количество лейкоцитов сохраняется в пределах нормы, то при ишемическом инсульте летальность составляет 18%, а при геморрагическом — 37% (p<0,001), тогда как при наличии лейкоцитоза независимо от степени его выраженности эти цифры равны 37 и 81% соответственно (p<0,001).

Чем выраженнее лейкоцитоз, тем хуже прогноз как при ишемическом, так и при геморрагическом инсульте. При лейкоцитозе выше $15 \cdot 10^9$/л летальный исход в 1-й месяц после возникновения геморрагического инсульта наблюдался в 100% случаев.

Не вызывает сомнений, что у значительной части больных дополнительным фактором, приведшим к летальному исходу, явилось наличие тяжелых сопутствующих заболеваний. Однако у большинства погибших пациентов с повышенным числом лейкоцитов сопутствующие воспалительные заболевания отсутствовали. Полученные данные позволяют предположить, что одним из важнейших факторов, приведшим к летальному исходу, служит сам лейкоцитоз.

Одним из свойств лейкоцитов является способность взаимодействовать с эритроцитами, образуя ЛЭА. За последние годы показано, что резкое увеличение в крови ЛЭА является неблагоприятным фактором, способствующим нарушению микроциркуляции и осложняющим течение основного заболевания [1—3, 6].

Нами изучено содержание ЛЭА в мазках крови 17 больных с ишемическим и 8 с геморрагическим инсультом (табл. 3).

При исследовании мазков контрольной группы здоровых (n=16) было выявлено, что в процесс образования ЛЭА вступают 1—2% лейкоцитов, при этом экзоцитарный лизис отмечался крайне редко. В крови больных с ОНМК относительное количество ЛЭА увеличивается в 5—10 раз (p<0,001), а абсолютное — в 10 и даже в 20 раз (при ишемическом инсульте). При этом приблизительно в четверти случаев ЛЭА происходит экзоцитарный лизис эритроцитов, что приводит к поступлению эритроцитарных прокоагулянтов в циркулирующую кровь. Одновременно значительно возрастает число лейкоцитов, присоединивших 3, 4, 5 и более эритроцитов. Такое большое количество агрегатов является одним из важнейших факторов расстройства микроциркуляции как при ишемическом, так и при геморрагическом инсультах. Более того, на данном сравнительно небольшом материале выявляется прямая зависимость между числом агрегатов у больного и тяжестью патологического процесса.

Обсуждение

Известно, что основным триггером развития внутрисосудистого свертывания крови является тканевой фактор (TF), экспрессируемый активированными эндотелиальными клетками, моноцитами и макрофагами [7—9, 15, 16]. В последнее время высказываются предположения, что экспрессировать TF способны также и нейтрофилы

Таблица 2. **Исходы ишемического и геморрагического инсультов в зависимости от содержания лейкоцитов**

Показатель	Ишемический инсульт				Геморрагический инсульт			
	выжившие		умершие		выжившие		умершие	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Общее число случаев	183	82	39	18	39	50	39	50
мужчины	95	82	21	21	21	49	22	51
женщины	88	83	18	17	18	18	17	48
Число лейкоцитов в норме	144	90	16	10	17	63	10	37
мужчины	70	89	9	11	8	73	3	27
женщины	74	91	7	9	9	56	7	44
Лейкоцитоз (независимо от степени выраженности)	39	63	23	37	7	19	29	81
мужчины	25	68	12	32	1	5	19	95
женщины	14	56	11	44	6	38	10	62
Лейкоцитоз ($9—12 \cdot 10^9$/л)	39	63	23	37	4	33	8	67
мужчины	23	66	12	34	1	14	6	86
женщины	16	64	9	36	3	60	2	40
Лейкоцитоз ($12—15 \cdot 10^9$/л)	5	56	4	44	3	25	9	75
мужчины	4	57	3	43	0	—	3	100
женщины	1	50	1	50	3	33	6	67
Лейкоцитоз (более $15 \cdot 10^9$/л)	5	56	4	44	0	—	12	100
мужчины	5	71	2	39	0	—	10	100
женщины	0	—	2	100	0	—	2	100

Таблица 3. **Содержание лейкоцитарно-эритроцитарных агрегатов у больных с ОНМК**

Показатель	Здоровые (n=16)	Ишемический инсульт (n=17)	Геморрагический инсульт (n=8)
Лейкоцит с 2 эритроцитами			
%	0,19±0,03	1,58±0,71	2,0±1,03
абсолютное количество в 1 мкл	13,3±2,2	151,8±61	280±142
Лейкоцит с 3 эритроцитами			
%	0,5±0,05	3,76±1,24	4,0±1,07
абсолютное количество в 1 мкл	35±3,5	362,5±119	560±135
Лейкоцит с 4 эритроцитами			
%	0,25±0,03	3,41±1,26	4,25±0,77
абсолютное количество в 1 мкл	17,5±2,1	331,6±107,0	595,4±88,0
Лейкоцит с 5 эритроцитами			
%	0,44±0,06	1,94±0,68	2,25±0,65
Лейкоцит с 6 эритроцитами			
%	0,12±0,02	1,24±0,73	1,63±0,74
абсолютное количество в 1 мкл	8,4±1,6	119,2±67,0	368,5±136,0
Лейкоцит с 7 эритроцитами			
%	—	0,41±0,53	0,13±0,33
абсолютное количество в 1 мкл	—	39,4±42,6	18,2±40,3
Общее количество лейкоцитов, вступивших в процесс образования ЛЭА			
%	1,5±1,13	12,35±2,71	14,25±1,28
абсолютное количество в 1 мкл	105±73	1186±239	1996±179

[14]. С увеличением числа лейкоцитов, как нейтрофилов, так и моноцитов, экспрессия TF усиливается, что способствует повышению прокоагулянтных свойств крови. Более того, в исследованиях H. Barron и соавт. [11] показано, что с увеличением числа лейкоцитов возрастает резистентность тромбов к действию фибринолитических агентов. Исходя из сказанного становится понятным, почему с увеличением числа лейкоцитов повышается летальность в группе больных как с ишемическим, так и с геморрагическим инсультом.

Неблагоприятным фактором в развитии ОНМК следует считать увеличение числа ЛЭА, способствующих закупориванию капилляров и нарушению мозгового кровообращения. Образовывать ЛЭА способны лишь активированные лейкоциты, экспрессирующие TF [6, 14—16]. При этом лейкоциты экспрессируют адгезивные молекулы и выделяют протеолитические ферменты, что способствует разрушению окружающих тканей и усилению процессов коагуляции. Неблагоприятным фактором в развитии ОНМК является наличие экзоцитарного лизиса эритроцитов, ведущего к отрыву клеточных мембран с образованием микровезикул, несущих отрицательно заряженные фосфолипиды, на которых развертываются процессы образования фибриновых сгустков [4, 7].

Вместе с тем, наличие высокой смертности при лейкоцитозе у больных с ОНМК объясняется способностью белых клеток крови не только экспрессировать TF [14], но и оказывать повреждающее влияние на эндотелий сосудов при атеросклерозе [12]. Это действие может осуществляться благодаря усилению нейтрофильными гранулоцитами и моноцитами свободно-радикальных процессов. В частности, установлено, что высвобождение миелопероксидазы из азурофильных гранул нейтрофилов ведет к перераспределению активных форм кислорода, благодаря чему возрастает цитотоксическая активность клеток. Кроме того, миелопероксидаза участвует в образовании в нейтрофилах мощного окислителя — хлорноватистой кислоты, при взаимодействии которой с липидными радикалами могут образовываться активные галоидные радикалы. Все это в конечном итоге может сопровождаться не только подавлением гликолиза и разобщением окислительного фосфорилирования, но и угнетением основных мембрансвязанных ферментов. Наконец, снижение активности глютатионредуктазы 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 [5, 12]. Не менее сильное повреждающее действие непосредственно на ткань мозга оказывают протеиназы лейкоцитов.

В свою очередь высвобождение из разрушающихся эритроцитов АДФ и появление осколков клеточных мембран (микровезикуляция), обладающих свойствами парциального тромбопластина [8, 9], замыкает порочный круг, способствующий агрегации тромбоцитов, формированию фибриновых сгустков и, как следствие, ухудшению течения патологического процесса.

Полученные данные свидетельствуют о чрезвычайно важной роли лейкоцитов в процессе развития ОНМК.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бельченко Д.И., Есипов А.В., Кривошеина Е.Л.* Активация межклеточных взаимодействий в циркулирующей крови и микроциркуляция. Региональное кровообращение и микроциркуляция 2005; 4: 53—57.
2. *Волков В.С., Коричкина Л.Н., Соловьёв А.В.* О роли внутрисосудистого розеткообразования в формировании анемии у больных с хронической сердечной недостаточностью. Тер арх 2006; 11: 54—55.
3. *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—12.
4. *Зубаиров Д.М., Зубаирова Л.Д.* Роль микровезикул в гемостазе — новое направление в изучении патофизиологии гемостаза. Вестн гематол 2005; 2: 15—20.
5. *Кратнов А.Е., Хабарова И.В.* Изменение внутриклеточного метаболизма нейтрофилов и смертельный исход при ишемической болезни сердца. Клин лаб диагн 2009; 1: 20—22.
6. *Кузник Б.И.* Защитная и патологическая роль тканевого фактора и сериновых протеиназ при развитии гиперкоагуляции и ДВС-синдрома. В кн. Проблемы патологии системы гемостаза. Барнаул 2007; 99—111.
7. *Кузник Б.И., Кузменко Е.Л.* Сравнительное действие лейкоцитов здоровых людей и больных хроническим лимфаденозом и миелозом на свертываемость крови. Пробл гематол и перелив крови 1971; 6: 31—35.
8. *Кузник Б.И., Васильев Н.В., Цыбиков Н.Н.* Иммуногенез, гемостаз и неспецифическая резистентность организма. М: Медицина 1989; 320.
9. *Кузник Б.И., Скипетров В.П.* Форменные элементы крови, сосудистая стенка, гемостаз и тромбоз. М: Медицина 1974; 308.
10. *Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Верещагин Н.В.* Сосудистые заболевания головного мозга. Эпидемиология. Основы профилактики 2006; 28—55.
11. *Barron H.V., Harr S.D., Radford M.J. et al.* The association between white blood cell count and acute myocardial infarction mortality in patients > or = 65 years of age. J Am Coll Cardiol 2001; 38: 1654—1661.
12. *Coller B.S.* Leukocytosis and Ischemic Vascular Disease Morbidity and Mortality. Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology 2005; 25: 658—685.
13. *Jia E., Yang Z., Yuan B. et al.* Relationship between leukocyte count and angiographical characteristics of coronary atherosclerosis. Acta Pharmacol 2005; 9: 1057—1062.
14. *Nakamura S., Imamura T., Okamoto K.* Tissue factor in neutrophils: yes! J Thrombosis and Haemostasis 2004; 2: 2: 214—217.
15. *Osterud B., Bjorklid E.* The tissue factor pathway in disseminated intravascular coagulation. Semin Thromb Hemost 2001; 27: 605—617.
16. *Osterud B., Rao L.V., Olsen J.O.* Induction of tissue factor expression in whole blood: lack of evidence for the presence of tissue factor expression in granulocytes. Thromb Haemost 2000; 83: 861—867.

* * *

Новые книги по психиатрии и смежным областям науки, изданные в 2009—2010 гг.

Антропов Ю.А., Антропов А.Ю., Незнанов Н.Г. Основы диагностики психических расстройств. Руководство для врачей. М: Геотар-Медиа 2010; 384.

Бехтерева Н.П. Здоровый и больной мозг человека. Под ред. С.В. Медведева. Ст-Петербург: АСТ 2010; 399.

Егоров А.Ю., Игумнов С.А. Клиника и психология девиантного поведения. Ст-Петербург: Речь 2010; 398.

Левин О.С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике. М: МЕД-прессинформ 2010; 256.

Петрухин А.С. Детская неврология. Учебник. 2 тома. М: Геотар-Медиа 2009; 832.

Рачин А.П., Михайлова Е.В. Депрессивные и тревожные расстройства. М: Геотар-Медиа 2010; 104.

Свош М., Джесика Дж. Неврология в фокусе. Пер. с англ. М: Геотар-Медиа 2010; 208.

Сергеев И.И., Басова А.Я. Бредовая деперсонализация. М: Цифровичек 2009; 192.

*Судаков К.В., Умрюхин П.Е.*Системные основы эмоционального стресса. М: Геотар-Медиа 2009; 112.