

Содержание плазмина, α 1-антитрипсина и α 2-макроглобулина в крови больных инфарктом мозга и дисциркуляторной энцефалопатией до лечения

Кузнецова Н.А., Чирикова Т.С., Краюшкина Н.А., Зорина В.Н.

Contents of plasmin, α 1-antitrypsin and α 2-macroglobulin in blood of patients with cerebral infarction and discircular encephalopathy before the treatment

Kuznetsova N.A., Chirikova T.S., Krayushkina N.A., Zorina V.N.

*Новокузнецкий институт усовершенствования врачей Минздрава РФ,
Центральная научно-исследовательская лаборатория, г. Новокузнецк*

© Кузнецова Н.А., Чирикова Т.С., Краюшкина Н.А., Зорина В.Н.

Целью настоящего исследования было определение концентраций сывороточной протеиназы — плазмина — и некоторых ингибиторов протеиназ, таких как α 2-макроглобулин (МГ) и α 1-антитрипсин (АТ), для изучения их роли в патогенезе инфаркта мозга (ИМ) и дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ). Были обследованы 30 больных с инфарктом мозга, 30 больных с дисциркуляторной энцефалопатией и 60 образцов сыворотки группы здоровых людей в качестве контроля. Уровни плазмина (ПЛ), АТ и МГ определялись методом ракетного иммуноэлектрофореза. В ходе наблюдений выявлено значительное снижение ПЛ у пациентов обеих групп по сравнению с контролем. Он составил $(95,83 \pm 4,3)$ мкг/мл в сыворотке больных с ИМ, $(83,49 \pm 3,79)$ мкг/мл при ДЭ и $(112,98 \pm 2,66)$ мкг/мл — в контрольной группе. В сыворотке пациентов с ДЭ концентрация АТ была повышена $[(2,44 \pm 0,15) \text{ г/л}]$, МГ концентрация значительно снижалась $[(1,08 \pm 0,09) \text{ г/л}]$ по сравнению с контролем. Напротив, сывороточная концентрация МГ $(1,72 \pm 0,08 \text{ г/л})$ в группе пациентов с ИМ не отличалась от контроля $[(1,64 \pm 0,04) \text{ г/л}]$, но сопровождалась повышением уровней АТ $[(2,50 \pm 0,16) \text{ г/л}]$ у больных и $(1,78 \pm 0,04) \text{ г/л}$ — в группе контроля. Данные различия могут быть использованы при дифференциальной диагностике исследуемых заболеваний.

Ключевые слова: инфаркт мозга, дисциркуляторная энцефалопатия, плазмин, α 1-антитрипсин, α 2-макроглобулин.

The aim of this investigation was to define the concentrations of serum proteinase — plasmin — and some of proteinase inhibitors, such as α 2-macroglobulin (MG) and α 1-antitrypsin (AT), in order to study their role in cerebral infarction (CI) and discircular encephalopathy (DE) pathogenesis. We have investigated 30 patients with cerebral infarction, 30 patients with discircular encephalopathy and 60 serum samples of the healthy people as a control. Plasmin (PI), AT and MG levels have been defined with rocket immunoelectrophoresis method. We have found a significant PI decrease in both group patients as compared to the control. The decrease has been $(95,83 \pm 4,3) \text{ mkg/ml}$ in CI patients' serum, $(83,49 \pm 3,79) \text{ mkg/ml}$ in DE patients and $(112,98 \pm 2,66) \text{ mkg/ml}$ in the control group. AT concentration has been increased in DE patients' serum $[(2,44 \pm 0,15) \text{ g/l}]$, MG concentration has decreased significantly $[(1,08 \pm 0,09) \text{ g/l}]$ as compared to the control. On the contrary, MG serum concentration $(1,72 \pm 0,08 \text{ g/l})$ in CI patient group has not differed from the control $[(1,64 \pm 0,04) \text{ g/l}]$ but it has been accompanied by AT level increase $[(2,50 \pm 0,16) \text{ g/l}]$ at patients and $(1,78 \pm 0,04) \text{ g/l}$ at control. We think that these differences can be used during differential diagnostics of the investigated diseases.

Key words: cerebral infarction, discircular encephalopathy, plasmin, α 1-antitrypsin, α 2-macroglobulin.

УДК 616.127-005.8:616.15:616.831

Введение

Сосудистые поражения нервной системы являются одной из важнейших проблем клинической неврологии. Внимание к сосудистой патологии мозга объясняется ее большой распространенностью, высоким процентом смертности и инвалидизации. В настоящее время в мире около 9 млн человек страдают цереброваскулярными болезнями. Основное место среди них занимают инсульты, каждый год поражающие от 5,6 до 6,6 млн человек и уносящие 4,6 млн жизней. В России инсульт занимает второе место в структуре общей смертности населения и является основной причиной стойкой утраты трудоспособности [3].

Среди всех видов инсультов преобладают ишемические поражения мозга. Изучение механизмов повреждающего действия церебральной ишемии развивалось на протяжении последних десятилетий. В конце 70-х — начале 80-х гг. прошлого века появились первые свидетельства процессуальности церебральной ишемии. Это позволило сформулировать положение о том, что понятие «церебральная ишемия» подразумевает динамический процесс и потенциальную обратимость вызываемых изменений и не является тождественным понятию «инфаркт мозга», отражающему формирование стойкого морфологического дефекта [2].

Материал и методы

Особенности сосудистого повреждения мозга определяются характером нарушения мозгового кровообращения (НМК), механизмом и темпом его развития, локализацией очага поражения, структурными изменениями магистральных артерий головы, состоянием коллатерального кровообращения, общей и церебральной гемодинамики, а также состоянием реологических свойств крови и активностью системы гемостаза. Таким образом, важнейшее значение в патогенезе церебральной ишемии придается нарушению ангиогемических взаимодействий — универсальному механизму в развитии и прогрессировании цереброваскулярной патологии. Дисбаланс в системе гемостаза выяв-

ляется практически при всех подтипах ишемического инсульта, вызывая гиперкоагуляцию с последующей дискоагуляцией в виде ДВС-синдрома, особенно при тяжелых формах острого НМК, и расстройства микроциркуляции как на микро-, так и на макроциркуляторном уровне. При ишемическом инсульте, развивающемся по типу гемореологической микроокклюзии, эти нарушения (гиперфибриногенемия, повышение вязкости крови, увеличение агрегационной активности форменных элементов крови, снижение антиагрегационного потенциала сосудистой стенки) играют ключевую роль в формировании очагового поражения мозга.

При ишемическом инсульте существует несколько механизмов активации системы гемостаза и включение любого из них может привести к прогрессирующему наращиванию коагуляционного потенциала крови, стойкой гиперкоагуляции, за которой неизбежно следует срыв противосвертывающих механизмов, обусловленный разбалансировкой системы гемостаза в целом. Срыв адаптационных возможностей системы гемостаза может характеризоваться нормокоагуляцией вследствие сочетания, с одной стороны, повышенного коагуляционного потенциала (короткая активация факторов VIII, V, наличие активного фактора X и тромбина), а с другой — начинающегося потребления плазменных факторов свертывания (протромбина, фибриногена) и тромбоцитов. Эти процессы очень скоротечны и при обычном течении быстро переходят в стадию выраженной гипокоагуляции и коагулопатии потребления [5]. Активируется фибринолитическая система крови, происходит активация плазминогена и образование плазмина — сериновой протеиназы, основная функция которой в организме заключается в лизисе фибрина. Существуют также и ингибиторы протеолиза, или антипротеиназы (α 2-макроглобулин (МГ), α 2-антиплазмин (АП), α 1-антитрипсин (АТ) и др.), которые содержатся в тканях и крови и являются одним из механизмов защиты организма от протеолитических ферментов. При этом АТ и АП образуют с протеиназами неактивные, длительно циркулирующие комплексы, а комплекс протеиназа МГ полностью выво-

дится из циркуляции за 30 мин. В норме существует динамическое равновесие между протеолитическими ферментами и их ингибиторами [1]. Тем не менее комплексных исследований по изучению изменений данных белков при сосудистых заболеваниях головного мозга не проводилось, а отдельные сведения малочисленны и противоречивы.

Целью данной работы явилось изучение в крови концентрации протеолитического фермента плазмина, а также некоторых ингибиторов протеиназ, а именно $\alpha 1$ -антитрипсина и $\alpha 2$ -макроглобулина, у больных в остром периоде инфаркта мозга (ИМ) и в стадии декомпенсации дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ).

Были обследованы 30 больных с инфарктом мозга в бассейнах средней мозговой и вертебробазилярной артерий III—IV степени клинических проявлений, 30 больных с дисциркуляторной энцефалопатией в стадии декомпенсации III—IV степени клинических проявлений. В контрольную группу были включены 60 условно здоровых человек, отобранных коллективом врачей-экспертов при проведении диспансеризации.

В сыворотке крови исследовалась концентрация плазмина (ПЛ), АТ и МГ методом низковольтного ракетного иммуноэлектрофореза с использованием моноспецифических антисывороток против данных белков [4]. Расчеты концентраций изучаемых белков проводили в системе Log-Logit программы PC Microplate Manager II (Sigma, США). Статистическую обработку полученных результатов осуществляли при помощи сертифицированной программы InStat II (Sigma, США).

Результаты и обсуждение

В группе больных с инфарктом мозга концентрация ПЛ достоверно снижалась в 1,18 раза по сравнению с контролем (см. таблицу). При этом концентрация АТ в группе больных с ИМ значимо возрастала по сравнению с контролем (в 1,4 раза), а количество МГ практически не изменялось.

Концентрация плазмина, $\alpha 2$ -макроглобулина, $\alpha 1$ -антитрипсина

в сыворотке крови больных инфарктом мозга и дисциркуляторной энцефалопатией до лечения

Группа обследованных	ПЛ, мкг/мл	МГ, г/л	АТ, г/л
Контроль	112,98 ± 2,66	1,64 ± 0,04	1,78 ± 0,04
Больные ИМ	95,83 ± 4,31*	1,72 ± 0,08	2,50 ± 0,16*
Больные ДЭ	83,49 ± 3,79*	1,08 ± 0,09 *	2,44 ± 0,15*

* Статистически достоверные различия по сравнению с контрольной группой.

В группе больных с дисциркуляторной энцефалопатией содержание ПЛ также достоверно снижалось (в 1,35 раза), концентрация АТ достоверно возрастала (в 1,37 раза), а содержание МГ достоверно снижалось (в 1,52 раза по сравнению с контролем).

На основании полученных результатов нами были сделаны следующие выводы. При сосудистых заболеваниях головного мозга происходят значительные изменения в системе «протеиназы — ингибиторы». Однако характер этих изменений при инфаркте мозга и дисциркуляторной энцефалопатии различен. Так, несмотря на то, что концентрация основного представителя протеиназ — ПЛ — снижалась в обоих случаях, данные изменения были более выражены при дисциркуляторной энцефалопатии. Изменение концентрации МГ — негативного острофазового реактанта и резервного ингибитора протеиназ — происходило соответственно типичным канонам острой фазы воспалительной реакции только при дисциркуляторной энцефалопатии. Напротив, при инфаркте мозга содержание данного белка в сыворотке крови не изменялось. Повышение концентрации АТ — позитивного реактанта острой фазы воспаления — было однотипным в обеих группах больных.

Данные различия, вероятно, могут объясняться следующим.

При дисциркуляторной энцефалопатии происходит системное поражение за счет обширности процесса. Продукты распада попадают в кровь, где они элиминируются за счет МГ и АТ, кроме того, активируется система фибринолиза, в которой активно участвует и расходуется ПЛ. Повышение концентрации АТ объясняется активным образованием комплексов АТ-протеиназы, которые за счет длительного процесса элиминации накапливаются в

крови. Напротив, комплексы МГ-протеиназы быстро выводятся из организма, так что снижение общей концентрации МГ объясняется в данном случае превалированием скорости экскреции над скоростью синтеза данного белка. Таким образом, заболевание протекает по типу классической воспалительной реакции.

ИМ является в значительной степени локальным процессом. Вследствие этого, изменения картины крови в целом и концентрации изучаемых нами белков, в частности, не столь заметны. Плазмин расходуется не так интенсивно, как при ДЭ. Однако обращает на себя внимание отсутствие изменений в концентрации МГ на фоне роста концентрации АТ. Данное несоответствие может быть объяснено как нарушениями избирательной проницаемости гематоэнцефалического барьера, так и нарушениями биосинтеза МГ, что приводит к образованию молекул, неспособных образовывать комплексы с протеиназами.

Мы считаем, что выявленные различия в концентрациях изучаемых белков могут служить основой для разработки методов дифференциальной диагностики у больных в остром периоде инфаркта мозга и в стадии декомпенсации дисциркуляторной энцефалопатии.

Литература

1. Веремеев К.Н., Голобородько О.П., Кизим А.И. Протеолиз в норме и при патологии // Киев: Здоровье, 1988. С. 5—6.
2. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Платонова И.А. Терапия ишемического инсульта // Consilium medicum. Спец. выпуск. 2003. С. 18—25.
3. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. и др. Эпидемиология инсульта в России // Consilium medicum. Спец. выпуск. 2003. С. 5—7.
4. Зорин Н.А., Жабин С.Г., Лыкова О.Ф. и др. Белки плазмы и сыворотки крови доноров // Клин. лабораторная диагностика. 1992. № 9—10. С. 13—15.
5. Пряникова Н.А., Ефремова Н.М., Стаховская Л.В., Скворцова В.И. Фибринолитическая антикоагулянтная терапия в остром периоде ишемического инсульта // Consilium medicum. Спец. выпуск. 2003. С. 26—30.

Поступила в редакцию 11.05.2004 г.