

CHOROBY NACZYNIOWE

Małgorzata Pawełczyk, Henryk Chmielewski, Zbigniew Baj,
Andrzej Klimek, Beata Kaczorowska

Received: 04.01.2008

Accepted: 04.01.2008

Published: 30.04.2008

Hiperlipidemia a markery aktywacji płytek krwi u pacjentów po przebyłym udarze niedokrwiennym mózgu

Hyperlipidemia and platelet activation markers in patients after ischemic stroke

II Katedra Chorób Układu Nerwowego, Klinika Neurologii i Epileptologii USK nr 2 im. WAM, ul. Żeromskiego 113, 90-549 Łódź, tel.: 042 639 35 91

Praca finansowana przez Uniwersytet Medyczny w Łodzi, grant nr 502-15-385

Streszczenie

Wstęp: Nasiloną aktywność płytek krwi i gotowość koagulacyjną są czynnikami zwiększającymi ryzyko incydentów naczyniowych. Związek, jaki występuje pomiędzy hiperlipidemią a nadmierną aktywacją i reaktywnością płytek, może mieć istotne znaczenie kliniczne z powodu zwiększonego ryzyka wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu. **Cel pracy:** Celem pracy jest ocena wpływu hiperlipidemii na wybrane markery aktywności płytek krwi u pacjentów po przebyłym udarze niedokrwiennym mózgu. **Materiał i metodyka:** Badaniem objęto 41 pacjentów po przebyłym udarze niedokrwiennym mózgu (>3 miesięcy) potwierdzonym badaniem TK głowy. U pacjentów z hiperlipidemią (HL=21) i normolipidemią (NL=20) oraz u 20 zdrowych osób stanowiących grupę porównawczą oceniano płytkową P-selektynę oraz agregaty leukocytno-płytkowe przy użyciu cytometrii przepływowej, stosując przeciwciała monoklonalne anti-CD61, anti-CD62 i anti-CD45. Ponadto oceniano MPV oraz stężenie fibrynogenu w osoczu. **Wyniki:** W grupie HL obserwowano najwyższy odsetek płytek krwi CD62P⁺ znacząco wyższy niż w grupie NL ($p < 0,05$) i grupie porównawczej ($p = 0,005$). Stężenie fibrynogenu w osoczu w grupie pacjentów udarowych NL i HL było znacząco wyższe od stężenia fibrynogenu w grupie porównawczej ($p < 0,001$). Nie wykazano istotnych różnic w odsetku agregatów leukocytno-płytkowych oraz w średniej objętości płytek krwi pomiędzy poszczególnymi grupami. **Wnioski:** U wszystkich pacjentów po przebyłym udarze niedokrwiennym mózgu obserwowano stan zagrożenia trombozą pod postacią zwiększonego stężenia fibrynogenu oraz nadmierną aktywację płytek krwi, bardziej nasiloną w grupie pacjentów z hiperlipidemią.

SŁOWA KLUCZOWE: hiperlipidemia, udar niedokrwienny mózgu, P-selektyna, agregaty leukocytno-płytkowe, fibrynogen

Summary

Background: Platelet hyperactivity and coagulation readiness are additional predictors increasing risk of vascular events. The association between hyperlipidemia, excessive platelets activation and reactivity may be clinically significant because of increasing risk of ischemic stroke. **Aim:** The aim of our study was to investigate the influence of hyperlipidemia on platelet activation markers (platelet P-selectin, leukocyte-platelet aggregates) in patients after ischemic stroke. **Methods:** The study group consist of 41 patients after ischemic stroke (>3 months) confirmed by CT. We assessed platelet P-selectin and leukocyte-platelet aggregates in hyperlipidemic (HL, n=21), normolipidemic (NL, n=20) group and 20 healthy subjects served as controls using monoclonal antibodies anti-CD61, anti-CD62 and anti-CD45 on flow cytometer. We also assessed MPV and fibrinogen

level. **Results:** We observed the highest percentage of platelets CD62P⁺ in HL and it was significantly higher compared to NL ($p < 0,05$) and control group ($p = 0,005$). The fibrinogen serum concentration was significantly higher in HL and NL in comparison with control group ($p < 0,001$). There were no significant differences in the percentage of leukocyte-platelet aggregates and MPV between study group. **Conclusion:** We observed the risk of thrombosis in the shape of the increase of fibrinogen serum concentration in all patients after ischemic stroke. What's more we noticed that the platelet activation is more intensive in patients with hyperlipidemia.

KEY WORDS: hyperlipidemia, ischemic stroke, P-selectin, leukocyte-platelets aggregates, fibrinogen

WSTĘP

Wpatogenezie udaru niedokrwiennego mózgu istotną rolę odgrywają zmiany miażdżycowe naczyń oraz ich powikłania zatorowo-zakrzepowe. Patogeneza miażdżycy rozpatrywana jest w aspekcie choroby zapalnej, w której dochodzi do licznych interakcji pomiędzy leukocytami, komórkami śródbłonka i płytkami krwi, oraz przewlekłego uszkodzenia śródbłonka naczyń^(1,2). Wśród czynników aterogennych wymienić należy wysokie stężenie cholesterolu zawartego we frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (LDL). Stężenie lipidów we krwi modyfikuje skład błon lipidowych i w istotny sposób wpływa na funkcjonowanie komórek krwi, w tym aktywując na płytki krwi, co ma istotny wpływ na patogenezę miażdżycy⁽³⁾. Podwyższona zawartość cholesterolu w błonach płytek wiąże się z większą podatnością tych komórek na działanie agonistów (m.in. kolagenu, trombiny, TxA₂), ze zwiększonym metabolizmem kwasu arachidonowego i zmienioną płynnością błon lipidowych^(4,5).

Tworzenie agregatów leukocytarno-płytkowych warunkowane jest interakcją pomiędzy płytkową glikoproteiną GMP 140 (selektyna P), a obecną na leukocytach cząsteczką PSGL-1 (*P-selectin glycoprotein ligand*)⁽⁶⁾. Interakcja ta indukuje uwalnianie czynników tkankowych, wielu cytokin zawartych w leukocytach oraz produkcję działających prozakrzepowo mikroplatek, przyczyniając się do wytworzenia stanu sprzyjającego zakrzepom⁽⁷⁾. Adhezja płytek do leukocytów powoduje tworzenie tzw. rozetek leukocyty/płytki, czyli zjawisko „satelityzmu” leukocytów przez płytki⁽⁸⁾. Zjawisko to może decydować o poważnych konsekwencjach toksycznego działania w stosunku do otaczających tkanek. Może ułatwiać rozwój zjawiska „transkomórkowego” metabolizmu niektórych substancji o silnym działaniu biologicznym. Tworzone we współpracy tych komórek lipoksyny, czy znaczne ilości PAF, mogą potęgować chemotaksję, aktywować płytki oraz komórki fagocytarne^(7,9).

Istotną rolę w agregacji płytek krwi odgrywa również fibrynogen. Umożliwia to jego dimeryczna struktura, dzięki której jedna jego cząsteczka może wiązać się z dwiema płytkami. Podwyższone stężenie fibrynogenu spełnia istotną rolę w powstawaniu zakrzepicy naczyń. Przyczynia się do rozwoju zmian naczyniowych nie tylko

poprzez zwiększenie agregacji płytek krwi, ale także poprzez zwiększenie zawartości fibryny w zakrzepie i zmiany struktury zakrzepu, które powodują jego mniejszą podatność na trawienie przez plazminę⁽¹⁰⁾.

Ważnym markerem obrotu płytek krwi jest ich średnia objętość (MPV). Jest ona pozytywnie związana z aktywnością płytek. Zwiększona MPV wskazuje na większą reaktywność tych komórek i związana jest z wyższym ryzykiem chorób naczyniowych.

Celem pracy jest ocena wpływu hiperlipidemii na markery aktywności płytek krwi (płytkową P-selektynę, agregaty leukocytarno-płytkowe) oraz stężenie fibrynogenu i MPV u pacjentów po przebytych udarach niedokrwiennej mózgu.

MATERIAŁ I METODYKA

Badaniami objęto 41 chorych po udarze niedokrwiennej mózgu przebytych ponad 3 miesiące przed włączeniem do badania. Pacjentów tych podzielono na 2 grupy: pacjentów z hiper- i z normocholesterolemią. Grupę z hipercholesterolemią (HL) stanowiło 21 pacjentów: LDL ≥ 130 mg/dl (3,36 mmol/l), chol. całkow. ≥ 200 mg/dl (5,17 mmol/l); 12 mężczyzn i 9 kobiet w wieku od 46 do 83 lat, średnio $62 \pm 10,17$. Grupę z normocholesterolemią (NL) 20 pacjentów: LDL < 130 mg/dl (3,36 mmol/l), chol. całkow. < 200 mg/dl (5,17 mmol/l); 11 mężczyzn i 9 kobiet w wieku od 51 do 89 lat, średnio $69,8 \pm 10,53$. Grupę porównawczą (GP) stanowiło 20 pacjentów z wykluczoną chorobą naczyniową mózgu, hospitalizowanych celem diagnostyki bólów głowy czy dyskopatii: 9 mężczyzn i 11 kobiet w wieku od 49 do 79 lat, średnio $65,4 \pm 11,49$. Badania wykonywano wśród pacjentów hospitalizowanych w Klinice Neurologii i Epileptologii USK nr 2 im. WAM w Łodzi.

Kryterium wyłączenia z grupy stanowiło stosowanie terapii przeciwzakrzepowej (doustne antykoagulanty, heparyna), potwierdzona klinicznie choroba nowotworowa, cukrzyca, choroby układukowe, skaza krwotoczna, ciężkie choroby wątroby oraz ciężkie uszkodzenie nerek. Aby uzyskać jednorodną grupę chorych, z badania zostali wykluczeni również pacjenci z udarem zatokowym i pochodzenia kardiogenego.

Rozpoznanie kliniczne udaru mózgu ustalano w oparciu o wywiad, stan neurologiczny i wynik badania to-

mografii komputerowej głowy (TK). Proporcje płci oraz średni wiek pacjentów nie wykazywały istotnych różnic. Między grupami I (HL) i II (NL) nie zachodziły także istotne różnice w występowaniu podstawowych czynników ryzyka udaru niedokrwinnego, takich jak nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca, wskaźnik masy ciała. Wszyscy ci chorzy zażywali przewlekłe kwas acetylosalicylowy w dawce 75 mg dziennie, a większość z nich także inhibitory konwertazy angiotensyny, β -blokery i nitraty.

U wszystkich chorych wykonano rutynowe badania laboratoryjne: morfologię krwi oraz badania biochemiczne, w tym liczbę i średnią objętość płytek krwi oraz liczbę krwinek białych, poziom cholesterolu całkowitego (CH), HDL i trójglicerydów (TG). Poziom LDL obliczano na podstawie powyższych wartości przy użyciu wzoru Friedewalda. Dla oceny stanu czynnościowego płytek krwi, w tym odsetka płytek CD62P⁺, odsetka agregatów leukocytarno-płytkowych, wykorzystano technikę cytometrii przepływową (FACSscan, Becton Dickinson, San Jose, USA) oraz przeciwciała monoklonalne anty-CD61, anty-CD45 (DAKO) i anty-CD62 (Becton Dickinson), posługując się oprogramowaniem Lysis II.

Do badań płytek krwi pobierano próbkę krwi drogą nakłucia żyły obwodowej, stosując metodę swobodnego wypływu krwi. Pierwsze krople krwi aktywowanej kontaktem z obcą powierzchnią odrzucano. Próbkę ta zawierała 0,1 ml krwi dodanej do 1 ml 0,5% roztworu paraformaldehydu w PBS bez jonów dwuwartościowych – utrwalała krew odzwierciedlała stan aktywacji płytek *ex vivo*.

W celu identyfikacji płytek krwi spośród innych elementów morfotycznych krwi zastosowano przeciwciała anty-CD61-FITC skierowane przeciwko specyficznej dla płytek krwi glikoproteinie GPIIIa. Równoczesne wyznaczenie krwi przeciwciałem anty-CD45-PE (specyficznym dla leukocytów) oraz przeciwciałem anty-CD61-FITC (charakterystycznym dla płytek krwi) dało możliwość oceny odsetka agregatów leukocytarno-płytkowych. Ekspresja P-selektyny (CD62P) oceniana była przy użyciu przeciwciała monoklonalnego anty-CD62-FITC.

ANALIZA STATYSTYCZNA

Dla ujednoczenia zastosowanych metod opisowych, jak również metod wnioskowania statystycznego zmienne niepodlegające rozkładowi parametrycznemu transformowano do rozkładu normalnego, uzyskując jednorodność wariancji. Transformacje zmiennych prowadzono z zastosowaniem funkcji logarytmicznej lub kwadratowej. Analizowane zmienne przedstawiono przy pomocy średnich i odchyłeń standardowych.

Podczas statystycznej analizy zebranych danych zastosowano test t-Studenta do porównania niezależnych oraz zależnych zmiennych przedziałowych. Do oceny normalności rozkładów oraz jednorodności wariancji badanych zmiennych zastosowano odpowiednio test Shapiro-Wilka oraz test Levene'a. Dla wszystkich wykorzystanych testów statystycznych przyjęto poziom istotności $\alpha=0,05$. Analizę statystyczną wykonano przy użyciu programów: SPSS PC 11.5 i STATISTICA 6.0.

WYNIKI

Charakterystykę kliniczną badanej populacji przedstawiono w tabeli 1.

Uzyskane w badaniu wyniki wykazały, że w grupie pacjentów po przebytych udarach niedokrwinnym mózgu z towarzyszącą hiperlipidemią istnieje znacząco wyższy odsetek płytek krwi wykazujących ekspresję P-selektyny na swojej powierzchni w stosunku do grupy pacjentów udarowych z normolipidemią (HL: $2,72 \pm 1,13\%$ vs NL: $1,96 \pm 1,20\%$, $p < 0,05$). Ponadto średni odsetek płytek CD62P⁺ w grupie pacjentów z normolipidemią był istotnie wyższy od średniego odsetka płytek CD62P⁺ w grupie porównawczej (NL: $1,96 \pm 1,20\%$ vs GP: $1,01 \pm 0,72\%$, $p = 0,005$).

Nie wykazano istotnych różnic w odsetku agregatów leukocytarno-płytkowych pomiędzy poszczególnymi grupami badanych pacjentów (HL: $48,3 \pm 17,1\%$ vs GP: $40,1 \pm 16,0\%$, $p > 0,05$; NL: $46,7 \pm 16,2\%$ vs GP: $40,1 \pm 16,0\%$, $p > 0,05$). Nie zaobserwowano również

Parametry	Pacjenci po udarze		Grupa porównawcza (GP)
	z normolipidemią (NL)	z hiperlipidemią (HL)	
Wiek (lata)	69,80±10,53	62,0±10,17	65,40±11,49
Płeć (M/K)	11/9	12/9	9/11
BMI (kg/m ²)	27,40±0,50	26,90±0,80	26,30±0,30
TCH (mmol/l)	4,86±0,55	7,48±0,84**	4,82±0,53
LDL (mmol/l)	2,75±0,50	5,27±0,66**	3,05±0,44
HDL (mmol/l)	1,32±0,38	1,39±0,44	1,37±0,23
PLT (x10 ⁹ / μ l)	228,95±42,90	285,33±83,81**	258,02±64,38
MPV (fl)	8,82±0,68	8,52±0,90	8,68±0,89

* $p < 0,001$ vs CS, # $p < 0,001$ vs NL, ** $p < 0,05$ vs NL

Tabela 1. Charakterystyka kliniczna badanej populacji

różnicy w średniej objętości płytek krwi w badanych grupach (HL: $8,52 \pm 0,9$ vs GP: $8,68 \pm 0,89$, $p > 0,05$; NL: $8,82 \pm 0,68$, $p > 0,05$).

Stężenie fibrynogenu w osoczu zarówno w grupie pacjentów udarowych z hiperlipidemią, jak i z normolipidemią było znamienne wyższe od stężenia fibrynogenu w grupie porównawczej (HL: $442,7 \pm 109,3$ vs GP: $294,4 \pm 70,2$, $p < 0,001$; NL: $420,1 \pm 70,0$ vs GP: $294,4 \pm 70,2$, $p < 0,001$). Nie wykazano istotnych różnic w stężeniu fibrynogenu pomiędzy pacjentami udarowymi z hiper- i normolipidemią ($p > 0,05$).

OMÓWIENIE

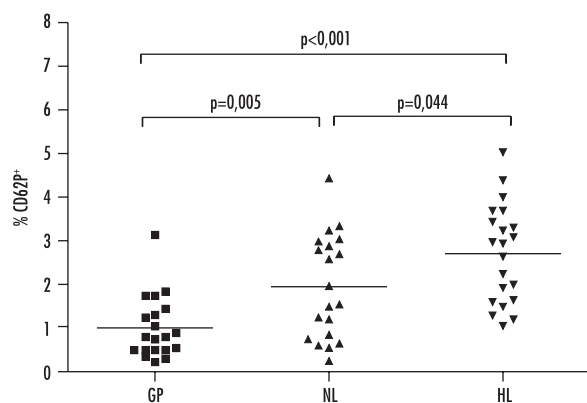
Leukocyty i płytki mogą wpływać na siebie aktywująco lub hamująco, a tworzenie kompleksów leukocyarno-płytkowych przy udziale P-selektyny prawdopodobnie ułatwia oddziaływanie pomiędzy tymi dwoma rodzajami komórek⁽¹¹⁾. Może prowadzić to do aktywacji płytek i leukocytów, jak również zaostrać zapalno-niedokrwinną kaskadę w obszarze niedokrwienia.

W swoim badaniu Htun i wsp.⁽¹²⁾ wykazali, że w ostrej fazie udaru niedokrwinnego, jak również u pacjentów z TIA następuje istotny wzrost krążących agregatów leukocyarno-płytkowych oraz wzrost ekspresji płytkowej P-selektyny. Ponadto po 3 miesiącach od incydentu naczyniowego obserwowali oni w grupie pacjentów udarowych (ale nie z TIA) utrzymującą się nasiloną aktywację płytek i leukocytów. Z kolei Sener i wsp.⁽¹³⁾ donoszą o nasilonej agregacji płytkowej oraz nasilonym tworzeniu agregatów leukocyarno-płytkowych u pacjentów z hiperlipidemią. W przeprowadzonym przez nas badaniu obserwujemy również istotny wzrost ekspresji płytkowej P-selektyny wśród pacjentów udarowych, najbardziej nasiloną w grupie z hiperlipidemią. Jednakże nie obserwujemy jednoczesnego wzrostu odsetka krążących agregatów leukocyarno-płytkowych. Potwierdzona w prezentowanym badaniu istotnie wyższa ekspresja P-selektyny po przebytych udarze niedo-

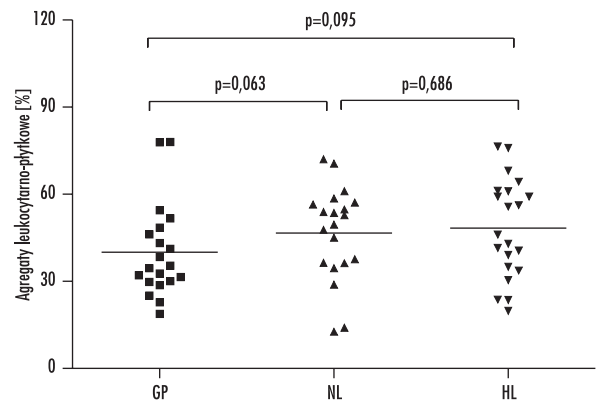
krwiennym mózgu wskazuje na utrzymujący się stan ciągłej aktywacji płytek w tej grupie pacjentów. Prawdopodobnym jest, że odpowiedzialne są za to ogniska miażdżycowe, będące częstym miejscem powstawania zakrzepów przyściennych złożonych ze zlepionych płytek i włóknika. Konstantopoulos i wsp.⁽¹⁴⁾ wykazali podwyższenie odsetka płytek krwi wykazujących ekspresję P-selektyny u pacjentów z udarem niedokrwinnym mózgu przebytych miesiąc przed badaniem. Badania ich potwierdzają tezę, że nadmierna aktywacja płytek krwi nie jest bezpośrednią reakcją na nagły epizod niedokrwienności, gdyż jest obserwowana także w kilka miesięcy po incydencie udarowym.

Również badania prowadzone przez Cha i wsp.⁽¹⁵⁾ wykazały, że zwiększona aktywność płytek krwi w udarze niedokrwinnym mózgu wywołanym zmianami miażdżycowymi utrzymuje się przez co najmniej 3 miesiące po incydencie naczyniowym. Wcześniejsze doniesienia autorów wykazały ponadto brak różnic w ekspresji P-selektyny pomiędzy grupą pacjentów z udarem niedokrwinnym na tle miażdżycy oraz grupą pacjentów z bezobjawową stenozą (>50%) tętnic szyjnych⁽¹⁶⁾.

Wzmocniona aktywność płytek krwi obserwowana jest zarówno u chorych z przemijającymi atakami niedokrwienymi, jak i z zakrzepowym dokonanym udarem mózgu. Natomiast u pacjentów z udarem zatokowym płytki krwi nie wykazują cech nadreaktywności⁽¹⁷⁾. Niektóre badania wykazały, że w przypadkach zatoru mózgu pochodzenia sercowego agregacja płytek krwi również pozostaje w granicach normy⁽¹⁸⁾. Fakty te mogą wskazywać na to, że pobudzenie płytek w udarze mózgu nie jest zwykłą konsekwencją zamknięcia światła naczynia i zmian niedokrwienych w tkance nerwowej. Przemawia za tym także brak korelacji między aktywacją płytek krwi, a rozmiarami ogniska niedokrwinnego w mózgu⁽¹⁹⁾. Dane te mogą sugerować, że zaburzenia aktywności płytek krwi są w udarze niedokrwinnym pierwotne i stanowią jeden z czynników przyczynowych udaru.



Rys. 1. Odsetek płytek CD62P⁺ dla poszczególnych pacjentów w badanych grupach



Rys. 2. Odsetek agregatów leukocyarno-płytkowych dla poszczególnych pacjentów w badanych grupach

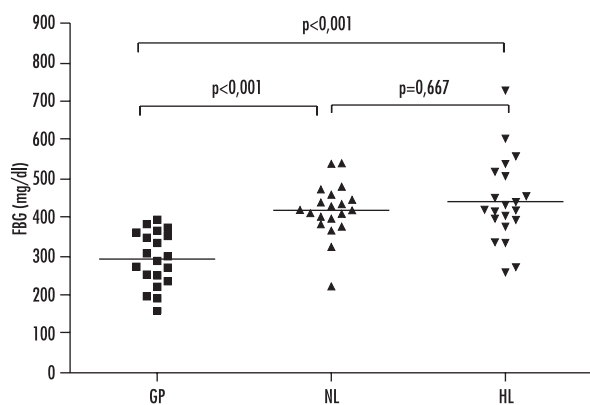
Analizując uzyskane przez nas wyniki, należy zaznaczyć, że z grupy badanych pacjentów wykluczono chorych z udarem zatokowym lub pochodzenia kardiogennego. Sugeruje to, że wzrost ekspresji P-selektyny obserwowany wśród pacjentów udarowych wywołany jest raczej przez stan miażdżycowego uszkodzenia naczynia niż incydent niedokrwienny.

Hipercholesterolemia sprzyja adhezji leukocytów do śródbłonna zarówno w dużych, jak i w małych naczyniach krwionośnych. W reakcję zapalną związaną z rozwojem miażdżycy zaangażowane są zarówno krążące leukocyty, jak i płytki krwi. Badania Stokes i wsp.⁽²⁰⁾ przedstawiły dowody na to, że już krótki okres hipercholesterolemii (≤ 2 tygodnie) indukuje prozapalny i prozakrzepowy stan w mikrokrążeniu. Doniesienia te potwierdziły wyniki badania Scallii i wsp.⁽²¹⁾ wykazujące nasilenie adhezji zarówno leukocytów, jak i płytek krwi do komórek śródbłonna u zwierząt laboratoryjnych z wywołaną hipercholesterolemią. Wydaje się, że hipercholesterolemia zmienia prawidłowy przeciwzapalny fenotyp mikrokrążenia na fenotyp prozakrzepowy⁽²²⁾. Jakkolwiek wyniki naszego badania potwierdzają nasiloną ekspresję P-selektyny u pacjentów udarowych z hiperlipidemią, to jednak nie obserwowano wpływu hiperlipidemii na nasilenie agregacji leukocytarno-płytkowej. Możliwe, że przyczyną tego jest fakt włączenia do badania chorych z udarem dotyczącym dużych naczyń i wykluczenia – tych z udarami zatokowymi.

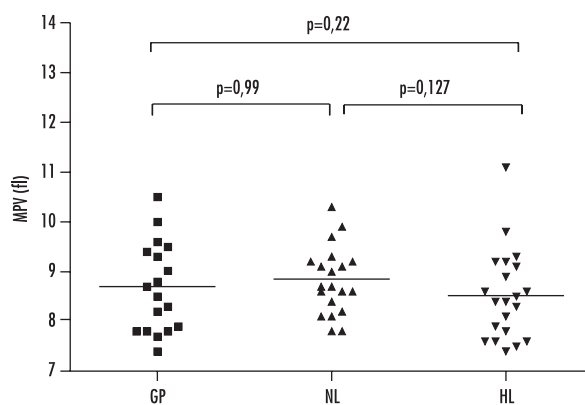
W przedstawionym badaniu obserwujemy znacząco wyższe stężenia fibrynogenu w obu grupach pacjentów udarowych, niezależne od stężenia lipidów we krwi. Metaanaliza 6 prospektywnych badań wskazuje na związek pomiędzy osoczym stężeniem fibrynogenu, a wystąpieniem zawału serca i udaru mózgu⁽²³⁾. Badania prowadzone przez Thompsona i wsp.⁽²⁴⁾ oraz Morange'a i wsp.⁽²⁵⁾ wykazały, że u pacjentów z chorobą wieńcową, jak również wśród zdrowej populacji podwyższone stężenie fibrynogenu jest niezależnym czynnikiem predysponującym do wystąpienia ostrego incydentu wieńcowego.

Ponadto pomimo podwyższonego stężenia cholesterolu w osoczu niski poziom fibrynogenu charakterystyczny był dla pacjentów z niskim ryzykiem incydentów wieńcowych⁽²⁵⁾. Analiza 3 prospektywnych badań prowadzonych wśród 5113 pacjentów z przebyłym TIA lub udarem niedokrwiennym mózgu potwierdziła, że także w tej grupie pacjentów ryzyko ponownego udaru czy ostrego incydentu wieńcowego wzrasta liniowo wraz ze wzrostem stężenia fibrynogenu⁽²⁶⁾. Interesujące są wyniki badania Folsoma i wsp.⁽²⁷⁾ prowadzonego na grupie pacjentów w średnim wieku z wykluczonymi chorobami sercowo-naczyniowymi. Po okresie ponad 7-letniej obserwacji stwierdzono, że wystąpienie incydentu udarowego w tej grupie pacjentów wykazuje pozytywną korelację ze stężeniem fibrynogenu w osoczu. Zatem zarówno opinie wielu autorów, jak i własne obserwacje przemawiają za tym, że występowanie podwyższonego poziomu fibrynogenu u pacjentów po udarze niedokrwiennym mózgu świadczyć może o wzmożonym ryzyku prozakrzepowym w tej grupie pacjentów.

Zwiększona MPV wskazuje na nadmierny obrót płytek krwi w krwiobiegu i jednocześnie wiąże się z większą reaktywnością tych komórek. W przeprowadzonych licznych badaniach obserwowano podwyższenie poziomu MPV wśród pacjentów w ostrej fazie udaru niedokrwiennego mózgu^(28,29,30). Badania McCabe'a i wsp.⁽³⁰⁾ wykazały utrzymywanie się podwyższonego poziomu MPV również w fazie przewlekłej udaru niedokrwiennego mózgu (79-725 dni). Zakrojone na szeroką skalę badanie PROGRESS dowiodło, że podwyższona MPV jest niezależnym czynnikiem zwiększającym ryzyko udaru niedokrwiennego mózgu wśród pacjentów z przebyłym w przeszłości udarem lub przemijającym atakiem niedokrwiennym. Dlatego ocena MPV może być użyteczną wskazówką dla oceny ryzyka wystąpienia incydentów naczyniowych w tej grupie pacjentów. Istnieją dowody, że podwyższona MPV związana jest z cięższym przebiegiem choroby wśród pacjentów udarowych^(28,31). Badania Greiseneggera⁽³¹⁾ prowadzone wśród pacjentów z ostrym



Rys. 3. Stężenie fibrynogenu w osoczu dla poszczególnych pacjentów w badanych grupach



Rys. 4. MPV dla poszczególnych pacjentów w badanych grupach

udarem mózgu lub przemijającym incydem niedokrwiennym wykazały istotną zależność między podwyższonym poziomem MPV a ciężkością udaru. Wyniki naszego badania nie wykazały wzrostu MPV wśród pacjentów po przebytych udarach niedokrwiennym mózgu. Być może jest to spowodowane normalizacją MPV w fazie przewlekłej udaru oraz tym, że nie było istotnych różnic w stanie klinicznym badanych pacjentów.

WNIOSKI

U wszystkich pacjentów po przebytych udarach niedokrwiennym mózgu (zarówno z hiperlipidemią, jak i z normolipidemią) obserwowano nadmierną aktywację płytek krwi przejawiającą się zwiększonym odsetkiem płytek CD62P⁺. Aktywacja płytek była wyższa w grupie pacjentów po udarze z hiperlipidemią w porównaniu z grupą pacjentów z normolipidemią. Wśród pacjentów po udarze wykazano zwiększone stężenie fibrynogeny w osoczu, nie obserwowano natomiast wpływu przebytego udaru oraz hiperlipidemii na odsetek krążących agregatów leukocytarno-płytkowych ani na MPV.

U wszystkich pacjentów po przebytych udarach niedokrwiennym mózgu obserwowano stan zagrożenia trombozą pod postacią zwiększonego stężenia fibrynogeny oraz nadmierną aktywację płytek krwi, bardziej nasiloną w grupie pacjentów z hiperlipidemią.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

- Geisler T., Bhatt D.L.: The role of inflammation in atherothrombosis: current and future strategies of medical treatment. *Med. Sci. Monit.* 2004; 10: 308-316.
- Ross R.: Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 115-126.
- Climminio C., Toschi V.: Atherothrombosis: the role of platelets. *Eur. Heart J.* 1999; 20: 8-13.
- Lucio F.J., Puyol M.R., Marques L.D. i wsp.: Changes in the hemostatic system and compensatory responses during alimentary hyperlipidemia. *Biomed. Biochim. Acta* 1991; 50: 893-899.
- Nocuń M., Watała C.: Potencjalne przyczyny nieskuteczności aspiryny (ASA) jako leku przeciwplatekowego w profilaktyce I leczeniu chorób o podłożu naczyniowym. *Acta Haematol. Pol.* 2004; 35: 53-61.
- Golański J., Watała C.: Mechanizmy molekularne przekazywania sygnału aktywacji przez wybrane receptory błonowe płytek krwi. *Acta Universitatis Lodzensis, Folia Biochimica et Biophysica* 2001; 15: 21-44.
- Merten M., Thiagarajan P.: P-selectin in arterial thrombosis. *Z. Kardiol.* 2004; 93: 855-863.
- Jungi T.W., Spycher M.O., Nydegger U.E., Barandun S.: Platelet-leukocyte interaction: selective binding of thrombin-stimulated platelets to human monocytes, polymorphonuclear leukocytes, and related cell lines. *Blood* 1986; 67: 629-636.
- Lindgren J.A., Edenius C.: Transcellular biosynthesis of leukotrienes and lipoxins via leukotriene A4 transfer. *Trends Pharmacol. Sci.* 1993; 14: 351-354.
- Zawilska K.: Hemostaticzne czynniki ryzyka. W: Łopaciuk S. (red.): *Zakrzepy i zatory*. PZWL, Warszawa 2002.
- Li N., Hu H., Lindqvist M. i wsp.: Platelet-leukocyte cross talk in whole blood. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000; 20: 2702-2708.
- Htun P., Fateh-Moghadam S., Tomandl B. i wsp.: Course of platelet activation and platelet-leukocyte interaction in cerebrovascular ischemia. *Stroke* 2006; 37: 2283-2287.
- Sener A., Ozsavci D., Oba R. i wsp.: Do platelet apoptosis, activation, aggregation, lipid peroxidation and platelet-leukocyte aggregate formation occur simultaneously in hyperlipidemia? *Clin. Biochem.* 2005; 38: 1081-1087.
- Konstantopoulos K., Grotta J.C., Sills C. i wsp.: Shear-induced platelet aggregation in normal subjects and stroke patients. *Thromb. Haemost.* 1995; 74: 1329-1334.
- Cha J.K., Jeong M.H., Jang J.Y. i wsp.: Serial measurements of CD63, P-selectin and CD40 ligand on platelets in atherosclerotic ischemic stroke. *Cerebrovasc. Dis.* 2003; 16: 376-382.
- Stokes K.Y., Clanton E.C., Bowles K.S. i wsp.: The role of T-lymphocytes in hypercholesterolemia-induced leukocyte-endothelial interactions. *Microcirculation* 2002; 9: 407-417.
- Woo E., Huang C.Y., Chan V. i wsp.: Beta-thromboglobulin in cerebral infarction. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1988; 51: 557-562.
- Uchiyama S., Takeuchi M., Osawa M. i wsp.: Platelet function tests in thrombotic cerebrovascular disorders. *Stroke* 1983; 14: 511-517.
- Shah A.B., Beamer N., Coull B.M.: Enhanced *in vivo* platelet activation in subtypes of ischemic stroke. *Stroke* 1985; 16: 643-647.
- Cha J.K., Jo W.S., Shin H.C. i wsp.: Increased platelet CD63 and P-selectin expression persist in atherosclerotic ischemic stroke. *Platelets* 2004; 15: 3-7.
- Scalia R., Appel J.Z. 3rd, Lefer A.M.: Leukocyte-endothelium interaction during the early stages of hypercholesterolemia in the rabbit: role of P-selectin, ICAM-1, and VCAM-1. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1998; 18: 1093-1100.
- Stokes K.Y., Cooper D., Taylor A., Granger D.N.: Hypercholesterolemia promotes inflammation and microvascular dysfunction: role of nitric oxide and superoxide. *Free Radic. Biol. Med.* 2002; 33: 1026-1036.
- Ernst E., Resch K.L.: Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature. *Ann. Intern. Med.* 1993; 118: 956-963.
- Thompson S.G., Kienast J., Pyke S.D. i wsp.: Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1995; 332: 635-641.
- Morange P.E., Bickel C., Nicaud V. i wsp.: Hemostatic factors and the risk of cardiovascular death in patients with coronary artery disease: the AtheroGene Study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006; 26: 2793-2799.
- Rothwell P.M., Howard S.C., Power D.A. i wsp.: Fibrinogen concentration and risk of ischemic stroke and acute coronary events in 5113 patients with transient ischemic attack and minor ischemic stroke. *Stroke* 2004; 35: 2300-2305.
- Folsom A.R., Rosamond W.D., Shahar E. i wsp.: Prospective study of markers of hemostatic function with risk of ischemic stroke. *Circulation* 1999; 100: 736-742.

28. Butterworth R., Bath P.: The relationship between mean platelet volume, stroke subtype and clinical outcome. *Platelets* 1998; 9: 359-364.
29. O'Malley T., Langhorne P., Elton R., Stewart C.: Platelet size in stroke patients. *Stroke* 1995; 26: 995-999.
30. McCabe D.J., Harrison P., Sidhu P.S. i wsp.: Circulating reticulated platelets in the early and late phases after ischaemic stroke and transient ischaemic attack. *Br. J. Haematol.* 2004; 126: 861-869.
31. Greisenegger S., Endler G., Hsieh K. i wsp.: Is elevated mean platelet volume associated with a worse outcome in patients with acute ischemic cerebrovascular events? *Stroke* 2004; 35: 1688-1691.

Zasady prenumeraty kwartalnika „Aktualności Neurologiczne”

1. Prenumeratę można rozpocząć od każdego numeru pisma.
Prenumerujący otrzyma zamówione numery kwartalnika pocztą na podany adres.
2. Pojedynczy egzemplarz kwartalnika kosztuje 25 zł.
Przy zamówieniu rocznej prenumeraty (4 kolejne numery) koszt całorocznej prenumeraty wynosi 80 zł.
Koszt całorocznej prenumeraty zagranicznej wynosi 25 dolarów.
3. Istnieje możliwość zamówienia numerów archiwalnych (do wyczerpania nakładu).
Cena numeru archiwalnego – 25 zł.
4. Prenumeraty można dokonać za pomocą załączonego blankietu.
Zamówienie proszę przesłać pocztą lub faksem.
5. Istnieje również możliwość zamówienia prenumeraty przez Internet.
Druk zamówienia znajduje się na stronie www.neurologia.com.pl