

ORIGINAL ARTICLE

Assessment of Platelet in Case of Stress-induced Apnea

Mantskava M.M., Momtselidze N.G.

I. Beritashvili Center for Experimental Biomedicine, Department of Blood Circulation and Metabolism, Tbilisi, Georgia, 0160

*E-Mail: mantskavamaka@rambler.ru

Received April 25, 2014

Sleep apnea is a independent pathology and a powerful stress for the organism. Apnea is a cause of stress and strengthens the body under stress. We studied 30 men aged 34 to 57 years: 22 patients with obstructive sleep apnea and 8 patients with central sleep apnea. We explored a drop of blood in HUMACOUNT, mod. HUMACOUNT (Firm Human GmbH, Germany), bought of grant budget RF/420/7-270/12. We investigated parameters of platelet: PLT, MPV, PDWc and PCT. The analysis of the data was performed using statistical programs "Origin 4.1" (Microsoft. Software, Inc) and Microsoft Excel, evaluated Student and criteria Pearson. Protocol of research was adequate Helsinki Declaration. Our results in patients with obstructive apnea: $PLT=109 \times 10^9 \pm 40 \times 10^9$; $MPV = 7,7 \pm 3,0$ fl; $PCT=0,08 \times 10^{-2} \pm 0,02 \times 10^{-2}\%$; $PDWC = 33,4 \pm 3,6\%$; in patients with central apnea - $PLT=142 \times 10^9 \pm 50 \times 10^9$; $MPV=6,4 \pm 2,0$ fl; $PCT=0,09 \times 10^{-2} \pm 0,03 \times 10^{-2}\%$; $PDWC=32,7 \pm 3,0$; in control - $PLT=250 \times 10^9 \pm 40 \times 10^9$; $MPV=11,0 \pm 4,0$ fl; $PCT=0,25 \times 10^{-2} \pm 0,05 \times 10^{-2}\%$; $PDWC=36,2 \pm 4,0\%$. Interrupted we analyzed the number of platelets and platelet indices for determining homeostasis in stress disease. Stress body reduces the number of platelets. But if apnea is a disease of the fourth rank stress, platelet factors fluctuate within normal limits. Our data have practical significance for biomedicine. We propose a new marker for apnea: platelet composes.

Key words: central apnea, obstructive apnea, platelet, stress

ORIGINAL ARTICLE

Оценка состояния тромбоцитов при стресс-индуцированных апноэ (обструктивное апноэ и центральное апноэ)

Манцкава М.М., Момцелидзе Н.Г.

Центр экспериментальной биомедицины им. И.Бериташвили, Тбилиси, Грузия, 0160

*E-Mail: mantskavamaka@rambler.ru

Received April 25, 2014

Апноэ невозможно рассмотреть как обособленное заболевание. В купе со стрессом, причиной которого и является апноэ усиливает стрессовое состояние организма. Мы обследовали 30 мужчин в возрасте от 34 до 57 лет: 22 пациента с обструктивным апноэ и 8 пациента с центральным апноэ. Аппаратом HUMACOUNT, мод. HUMACOUNT (производитель Фирма Human GmbH, Германия), приобретенным в рамках гранта FR/420/7-270/12, в капле крови, взятой из локтевой вены измерялось абсолютное содержание тромбоцитов (PLT) и тромбоцитарные индексы: средний объем тромбоцитов (MPV), относительная ширина распределения тромбоцитов по объёму, показатель гетерогенности тромбоцитов (PDWc) и тромбокрит - доля (%) объёма цельной крови, занимаемую тромбоцитами (PCT). Анализ данных проводился статистическими программами Origin 4.1. (Microcat.Software.Inc) и Microsoft Excel. По каждому показателю проводилось сравнение среднего арифметического значения для изучаемых групп. Значимость различий средних арифметических ранжированных критериев при нормальном распределении оценивалась с помощью критериев Стьюдента и Пирсона. Протокол проведения исследований соответствовал Хельсинской декларации. При обструктивном апноэ $PLT=109 \times 10^9 \pm 40 \times 10^9$ л; $MPV=7,7 \pm 3,0$ фл; $PCT=0,08 \times 10^{-2} \pm 0,02 \times 10^{-2}\%$; $PDWC=33,4 \pm 3,6\%$. При центральном апноэ - $PLT=142 \times 10^9 \pm 50 \times 10^9$ л; $MPV=6,4 \pm 2,0$ фл; $PCT=0,09 \times 10^{-2} \pm 0,03 \times 10^{-2}\%$; $PDWC=32,7 \pm 3,0\%$. В контроле: $PLT=250 \times 10^9 \pm 40 \times 10^9$; $MPV=11,0 \pm 4,0$ фл; $PCT=0,25 \times 10^{-2} \pm 0,05 \times 10^{-2}\%$; $PDWC=36,2 \pm 4,0\%$. В настоящей работе впервые представляется анализ количества тромбоцитов и тромбоцитарных индексов, отвечающих за гемостаз в срезе стрессовых болезней. Стресс организма влечет за собой уменьшение количества тромбоцитов. Но если апноэ развивается как болезнь стресса четвертого ранга, то тромбоцитарные факторы колеблются в пределах нормы. Кроме научной новизны, наши данные имеют значение для прикладной биомедицины. Нами впервые предложен маркер определения апноэ: тромбоцитарная составляющая.

Key words: central apnea, obstructive apnea, platelet, stress

Для нормальной жизнедеятельности живого организма необходима отлаженная работа цикла сон/бодрствование. В различных фазах сна показатели гемодинамики в существенной мере меняются, гемодинамика при бодрствовании имеет особенные отличительные характеристики. Синдром апноэ во сне (САС) характеризующееся множественными эпизодами остановок дыхания во сне и сочетающееся с повторными эпизодами взрывного храпа и дневной сонливостью и являясь патологией сна. Это самостоятельная патология является мощным стрессом для организма, сопровождающимся резкой брадикардией, переходящей в тахикардию и блоком синусового узла, атриовентрикулярными блокадами высоких степеней, желудочковыми тахикардиями и создают жизнеугрожающую ситуацию для пациента, что диктует необходимость их своевременного распознавания и лечения. Естественно, что апноэ невозможно рассмотреть как обособленное заболевание, в купе со стрессом, причиной которого и является апноэ усиливает стрессовое состояние организма. Целью нашей работы было исследование тромбоцитарной составляющей крови при обструктивном и центральном типе апноэ. Обструктивное апноэ вызывается закрытием верхних дыхательных путей во время вдоха; центральное связано с недостатком центральных респираторных стимулов и прекращением дыхательных движений.

MATERIALS AND METHODS

Мы обследовали 30 мужчин в возрасте от 34 до 57 лет (средний возраст - $45 \pm 11,5$ лет). Все

больные обследовались до начала лечения и не страдали ожирением. Являлись некурящими или выкуривала 5 и менее сигарет в сутки. Дифференцирование проводили аппаратом Good Knight 420E. Метод определения типа апноэ был основан на детекции сердечных осцилляций в дыхательном контуре. При сокращениях сердца происходила передаточная пульсация на легочную ткань, что в свою очередь создавало небольшие всплески давления в бронхах и трахее. При центральном апноэ дыхательные пути были открыты, и эти толчки давления могло определяться аппаратом в дыхательном контуре. Если аппарат детектировал сердечные осцилляции, то апноэ интерпретируется как центральное и не повышал давление. Если осцилляции не определялось, то апноэ расценивалось как обструктивное. 22 мужчины страдали обструктивным типом апноэ и 8 мужчин – с центральным типом апноэ. У пациентов с обеими типами апноэ после сна производился забор крови. Аппарат HUMACOUNT, мод. HUMACOUNT (производитель Фирма Human GmbH, Германия), приобретенным в рамках гранта FR/420/7-270/12, в капле крови, взятой из локтевой вены измерялось абсолютное содержание тромбоцитов (PLT) и тромбоцитарные индексы: средний объем тромбоцитов (MPV), относительная ширина распределения тромбоцитов по объёму, показатель гетерогенности тромбоцитов (PDWc) и тромбокрит - доля (%) объёма цельной крови, занимаемую тромбоцитами (PCT). Пациенты с обструктивным апноэ составляли первую группу,

пациенту с центральным типом апноэ - вторую группу. Контрольная группа состояла из 20 мужчин со средним возрастом $42 \pm 18,2$ год. Анализ данных проводился статистическими программами Origin 4.1. (Microcat. Software.Inc) и Microsoft Excel. По каждому показателю проводилось сравнение среднего арифметического значения для изучаемых групп. Значимость различий средних арифметических ранжированных критериев при нормальном распределении оценивалась с помощью критериев Стьюдента и Пирсона. Протокол проведения исследований соответствовал Хельсинской декларации.

RESULTS

В первой группе (обструктивное апноэ) $PLT=109 \times 10^9 \pm 40 \times 10^9$ л; $MPV=7,7 \pm 3,0$ фл; $PCT=0,08 \times 10^{-2} \pm 0,02 \times 10^{-2}\%$; $PDWC=33,4 \pm 3,6\%$. Во второй группе (центральное апноэ) $PLT=142 \times 10^9 \pm 50 \times 10^9$ л; $MPV=6,4 \pm 2,0$ фл; $PCT=0,09 \times 10^{-2} \pm 0,03 \times 10^{-2}\%$; $PDWC=32,7 \pm 3,0\%$. В контроле $PLT=250 \times 10^9 \pm 40 \times 10^9$; $MPV=11,0 \pm 4,0$ фл; $PCT=0,25 \times 10^{-2} \pm 0,05 \times 10^{-2}\%$; $PDWC=36,2 \pm 4,0\%$. Контрольные значения наших исследований подтвердили клинические параметры нормы для PLT варьирует в пределах 140×10^9 л - 400×10^9 л; аналогичные вариации для $MPV=6,5$ фл - $15,0$ фл; для $PCT=0,10 \times 10^{-2}\%$ - $0,50 \times 10^{-2}\%$; для $PDWC=31,0$ - $45,5\%$.

Table 1. Среднее значение параметров тромбоцитов (PLT , MPV , PCT , $PDWC$) у пациентов с обструктивным типом апноэ, центральным типом апноэ и в контрольной группе. ($M \pm m$).

Группы	n	$PLT(10^9, \text{л})$	$MPV(\text{фл})$	$PCT(10^{-2}\%)$	$PDWC(\%)$
1-ая группа	22	$109 \pm 40^*$	$7,7 \pm 3,0$	$0,08^* \pm 0,02$	$33,4 \pm 3,6$
2-ая группа	8	$142 \pm 50^*$	$6,4 \pm 2,0$	$0,09^* \pm 0,03$	$32,7 \pm 3,0$
Контроль	20	250 ± 40	$11,0 \pm 4,0$	$0,25 \pm 0,05$	$36,2 \pm 4,0$

* $p < 0,001$

DISCUSSION

Исследование пациентов показало, что количество тромбоцитов при обструктивном апноэ после сна уменьшено по сравнению с контролем и по сравнению с аналогичным при центральным типе апноэ. Изменение количества тромбоцитов идет на фоне неизменного и соответствующего клиническим контрольным значениям среднего объема тромбоцитов, относительной ширине распределения тромбоцитов по объёму, показателю гетерогенности тромбоцитов и тромбокриты. Вследствие многообразия симптоматики пациенты с данной

проблемой попадают в поле зрения врачей различного профиля: специалистов по дыхательной патологии, невропатологов, реаниматологов, оториноларингологов, кардиологов. Однако апноэ редко привлекает внимание специалистов по гемостазу, микроциркуляции, и еще реже - специалистов по стрессу. Гемостаз подвержен сильному изменению при любых нарушениях равновесия систем. Ночное апноэ, по имеющимся литературным данным, противоречиво описывает изменения гемостаза (Somers *et al.*, 1988). Обнаружено повышение плазменной концентрации

фибриногена при синдроме апноэ сна, двукратное увеличение ингибитора активатора плазминогена типа 1 (ИАП-1) (Ehlenz *et al.*, 1990). У пациентов, имевших эпизоды апноэ в течение ночи показано увеличение вязкости крови в утреннее время (Nobili *et al.*, 2000). В других исследованиях не обнаружено разницы в концентрациях тромбин-антитромбинового комплекса, D димера и фактора Виллебранда у больных ночным апноэ по сравнению с контролем, тем не менее, показано, что лечение CPAP значительно снижает прокоагулянтную активность крови, уменьшает агрегацию тромбоцитов в ночное время (He *et al.*, 1988; Krieger *et al.*, 1991) В настоящей работе впервые представляется анализ количества тромбоцитов и тромбоцитарных индексов, отвечающих за гемостаз в срезе стрессовых болезней. Если предположить, что обструктивное апноэ является стрессором для организма, а центральное апноэ - болезнью стресса четвертого ранга, станет ясным, почему у пациентов в первой и второй группах наблюдаются достоверные отличия исследуемых параметров. Стресс организма влечет за собой уменьшение количества тромбоцитов. Возможно это вызвано ошибкой на уровне стволовых клеток, или дефектом в взаимодействии тромбоцит-эритроцит, или увеличенной агрегацией тромбоцитов с дальнейшей видоизмененностью дезагрегации. У всех гипотез имеются приверженцы и отрицатели (Davies *et al.*, 1993; Knight *et al.*, 1987; Palomaki *et al.*, 1992). Но если апноэ развивается как болезнь стресса четвертого ранга, то тромбоцитарные факторы колеблются в пределах нормы. Это объяснимо

теорией растраты и капитализации адаптационной энергии (Китаев-Смык, 1983; Китаев-Смык, 2009). Кроме научной новизны, наши данные возможно рассмотреть с точки зрения прикладной биомедицины. Существуют специализированные маркеры, определяющие апноэ. Это - увеличение массы тела, размер воротничка, системная артериальная гипертензия, назофарингеальные сужения, легочная гипертензия, легочное сердце (редкий маркер), однако общий анализ крови как маркер в литературе и в клинике не рассматривался. По нашим данным впервые, именно тромбоцитарная составляющая маркирует апноэ как патологический процесс. Более того, значения PLT, MPV, PCT, PDWC могут разграничить центральное и обструктивное апноэ. Если учесть эпидемиологические данные, свидетельствующие, что апноэ увеличивает риск смертности, то определенно важно исследовать любые направления и обстоятельства, связанные с этой распространенной патологией. Вероятно, что новый подход, которые состоит в рассмотрении апноэ как стресс-фактора с одной стороны, и как следствием долгосрочного стресса с другой, вкпе с исследованием тромбоцитарной составляющей, прольет свет на ранее неизвестные механизмы обструктивного и центрального апноэ.

ACKNOWLEDGMENT

Грузинскому Национальному научному фонду им. Шота Руставели (грант FR/420/7-270/12)

REFERENCES

Китаев-Смык Л.А. (1983) Психология стресса. М.; Наука, 365 с.

- Китаев-Смык Л.А. (2009) Психология стресса. Психологическая антропология стресса. М.; Академический Проект, 943 с.
- Davies R.J.O., Turner R., Stradling J.R. (1993) Fasting blood lipid and insulin levels in OSA patients, snorers, and matched controls. *Thorax*; **48**, 447.
- Ehlenz K., Peter J.H., Schneider H. et al., (1990) Renin secretion is substantially influenced by obstructive sleep apnea syndrome. In: Sleep '90. (ed) J.Horne, Bochum: Pontenagel Press: 193-195.
- He J., Kryger M.H., Zorick F.J. et al. (1988) Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea. Experience in 385 male patients. *Chest*; **94**, 9-14.
- Knight H., Millman R.P., Gur R.C. et al. (1987) Clinical significance of sleep apnea in the elderly. *Am. Rev. Respir. Dis*; **136**, 845-850.
- Krieger J., Benzoni D., Sforza E., Sassard J. (1991) Urinary excretion of prostanoids during sleep in obstructive sleep apnea patients. *Clin Exp. Pharmacol. Physiol*; **18**, 511-515.
- Nobili L., Schiavi G, Bozano E et al. (2000) Morning increase of whole blood viscosity in obstructive sleep apnea syndrome. *Clin Hemorheol Microcirc*; **22**, 21-27.
- Palomaki H., Partinen M., Erkinjuntti T., Kaste M. (1992) Scoring, sleep apnea syndrome, and stroke. *Neurology*; **42**, 75-81.
- Somers V.K., Mark A.L., Abboud F.M. (1988) Sympathetic activation by hypoxia and hypercapnia - implications for sleep apnea. *Clin Exp Hypertens*; **10**, 413-422.