

# Венозное тромбообразование и функциональное состояние системы гемореологии и гемостаза у пациентов с инсультом

Ю.В. Рябинкина, М.А. Пирадов, М.М. Танамян, А.А. Шабалина, М.В. Костырева

ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва)

*При сопоставлении результатов исследования системы гемореологии и гемостаза у пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК) различного характера, локализации и степени тяжести, находящихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии с венозными тромбозными осложнениями (ВТЭО) и без ВТЭО, получены данные, свидетельствующие о высокой значимости нарушений в системе гемореологии и гемостаза в патогенезе ВТЭО у пациентов с инсультом. Выявлено, что, несмотря на проводимую антикоагулянтную терапию, у пациентов с ВТЭО отмечается нарастание протромбогенного состояния. Более «тяжелые» изменения наблюдаются при ишемическом инсульте, чем при геморрагическом. Установлены гемостазиологические предикторы развития ВТЭО. У пациентов без ВТЭО наблюдается «сохранность» как свертывающей, так и противосвертывающей систем, а также системы фибринолиза. Показано, что D-димер и такие маркеры тромбофилии, как гипергомоцистеинемия и антифосфолипидный синдром, не вносят вклад в развитие ВТЭО у пациентов с ОНМК.*

**Ключевые слова:** гемореология и гемостаз, инсульт, реанимация и интенсивная терапия, венозные тромбозные осложнения, тромбоз легочных артерий.

## Введение

Одной из важных и сложных проблем ведения больных с ОНМК, несмотря на значительные успехи современной медицины, являются венозные тромбозные осложнения (ВТЭО) – тромбоз глубоких вен (ТГВ), поверхностных вен (тромбофлебит) и тромбоз легочных артерий (ТЭЛА). Частота ВТЭО у пациентов с тяжелыми формами ОНМК достигает 50–75% [9, 13], а ТЭЛА является непосредственной причиной летального исхода в каждом пятом случае [2]. Обоснованное применение антикоагулянтов в рамках различных протоколов по профилактике ВТЭО привело к уменьшению их частоты при инсульте до 33–40%, но не решило проблему полностью [8, 10, 14].

Трудности диагностики ВТЭО заключаются в многогранном сочетании факторов: отсутствии локальных клинических проявлений ТГВ у большинства больных, разнообразии и «неспецифичности» клинической симптоматики ТЭЛА, общем тяжелом состоянии пациентов, отсутствии возможности полноценного сбора анамнеза и жалоб из-за нарушения уровня сознания, а также в отсутствии на настоящий момент достоверных биомаркеров процесса венозного тромбоза у больных с ОНМК.

В формировании и прогрессировании нарушений мозгового кровообращения кардинальное значение имеют расстройства нормального функционирования систем гемореологии и гемостаза, тесно связанные с нарушением морфофункциональных свойств сосудистой стенки. ОНМК, несмотря на их значительный полиморфизм, развиваются в условиях однонаправленных изменений реологических свойств крови, активации гемостаза и дисбаланса ряда его регуляторных систем.

К настоящему времени открытие большого количества тромбофилических состояний принципиально улучшило понимание генеза венозного тромбоза. Поэтому своевременная диагностика нарушений гемостаза является ведущим аспектом раннего выявления и предотвращения развития ВТЭО, а поиск гемореологических и гемостазиологических предикторов является чрезвычайно важным в отношении понимания патогенеза и диагностики венозного тромбоза у пациентов с острым инсультом.

**Целью** исследования явилось выявление нарушений в системе гемореологии и гемостаза у пациентов с инсультом, находящихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии, для обеспечения персонализированной профилактики и лечения ВТЭО.

## Материал и методы

Проведен проспективный комплексный анализ 148 случаев инсульта у пациентов, находившихся на лечении в отделении анестезиологии и реанимации (ОАРИТ) и блоке интенсивной терапии (БИТ) 2-го неврологического отделения Научного центра неврологии в период с 2009 по 2013 г. включительно. Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Лечение инсульта проводилось согласно современным стандартам, а профилактические мероприятия ВТЭО в соответствии с «Российскими клиническими рекомендациями по диагностике, лечению и профилактике ВТЭО» с использованием немедикаментозных, медикаментозных (надрупарин кальция 1 раз/сут подкожно при массе тела: менее 70 кг – 0,4 мл, более 70 кг – 0,6 мл или эноксапарин натрия 40 мг 1 раз/сут подкожно) и хирургических методов [1, 3, 6].

таблица 1: Характеристика обследованных пациентов.

<b>Пол</b>	Мужчины – 63%; (n=94) Женщины – 37%; (n=54)	
<b>Средний возраст (лет)</b>	54,8±9,7 (Me=55 [23; 77])	
<b>Средний срок поступления в Центр</b>	2,5±1,2 (Me=1 [LQ-1, UQ-2])	
<b>Срок госпитализации (сут)</b>	29,7±26,1 (Me=25 [LQ-3, UQ-151])	
<b>Продолжительность ИВЛ (сут)</b>	28,9±29,3 (Me=16 [7; 93])	
<b>Характер инсульта</b>	геморрагический	29 %; (n=43)
	ишемический	71 %; (n=105)
<b>Локализация инсульта</b>	супратенториальная	90 %; (n=134)
	субтенториальная	10 %; (n=14)
<b>Степень тяжести инсульта (по NIHSS)</b>	легкая (<8 баллов)	22 %; (n=33)
	умеренная (8–16 баллов)	32 %; (n=48)
	тяжелая (>16 баллов)	46 %; (n=67)

Всем пациентам в остром периоде инсульта выполнено следующее комплексное клиничко-лабораторно-инструментальное обследование, которое включало:

1. Ежедневную оценку неврологического статуса по шкале комы Глазго (Teasdale G., Jennet B., 1974; Jennet B., 1979) и шкале инсульта Национального института здоровья США – National Institutes of Health Stroke Score (NIHSS) (Adams H.P., Biller J., 1989).

2. Определение следующих лабораторных показателей:

– гемореологические характеристики: агрегация тромбоцитов с определением индивидуальной чувствительности тромбоцитов к основным антиагрегантным препаратам на агрегометре фирмы «Biola» (Россия), гематокрит, фибриноген (ФГ) по Клаусу, фактор Виллебранда (VWF), тромбоспондин-1 (TSP 1);

– про- и антикоагулянты: протромбин, активность V, VII, VIII, IX, X, XII факторов свертывания крови (ФС), протромбиновый индекс (ПТИ), время свертывания по Ли-Уайту, ретракция кровяного сгустка, международное нормализованное отношение (МНО), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), антитромбин III (АТ III), протеины С и S;

– система фибринолиза: пламиноген (Pg), плазминингибитор, ингибитор активатора пламиногена (РАI-I), фибринолитическая активность (ФА), индекс фибринолиза (ИФ), D-димер (количественный метод);

– маркеры тромбофилии: гомоцистеин, антитела к кардиолипину IgG.

Исследование вышеперечисленных параметров гемореологии и гемостаза проводилось на автоматических коагулометрах ACL 9000, ACL Elit Pro (“Instrumentation Laboratory”,

США), ИФА – ридере Victor 2 (“Perken Elmer”), иммунохемиллюминесцентном анализаторе IMMULITE 2000, автоматическом анализаторе ADALTIIS (Италия) при поступлении, а также на момент диагностики острого венозного тромбоза (ОВТ) и ТЭЛА, а в отсутствие ВТЭО – на «возможные» сутки развития ВТЭО, равные средним срокам развития ОВТ (10-е сут ОНМК) и ТЭЛА (11-е сут ОНМК).

3. Состояние венозного русла системы нижней полой вены (НПВ) оценивалось с помощью ультразвукового сканирования с использованием аппаратов Acuson “Aspen” (“Siemens AG”, Германия) и “CX50” (“Philips”, США-Нидерланды) линейными датчиками с частотой 5,5–12 МГц и конвексным датчиком с частотой 3,5 МГц в режимах: В-режим в реальном времени, импульсно-волновой доплеровский режим, цветовое доплеровское картирование, энергетическое доплеровское картирование. Исследование проводилось при поступлении, на 3-и, 5-е, 7-е, 10-е, 14-е, 21-е сут ОНМК, а также по необходимости.

Диагноз ТЭЛА был установлен в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов [11] и с использованием следующих инструментальных методов: спиральной компьютерной томографии органов грудной клетки (СКТ ОГК), компьютерно-томографической ангиографии сосудистого русла легких (КТА) (“Brilliance 16 Power” (“Philips”, США-Нидерланды)), ЭХО-кардиографии (Acuson “Aspen” (“Siemens AG”, Германия), “CX50” (“Philips”, США-Нидерланды)).

Статистическая обработка данных проведена с применением программ Microsoft Excel, пакета прикладных программ Statistica 7.0. Использованы параметрические и непараметрические методы анализа, описательная статистика с вычислением абсолютного и относительного количества пациентов, максимального и минимального значения по выборке, медианы, 25% и 75% квартилей. Для сравнения двух независимых групп применяли U-критерий Манна-Уитни, для повторных измерений – парный тест Вилкоксона. Достоверными считали показатели при  $p < 0,05$ . Разница частот между группами оценена по таблицам сопряженности с помощью критерия  $\chi^2$ .

## Результаты

ВТЭО, несмотря на полный объем лечебных, в т.ч. профилактических мероприятий с использованием низкомолекулярных гепаринов (НМГ), развились у 56% пациентов в среднем на 10-е сут инсульта. У 44% пациентов ВТЭО выявлено не было. Между этими двумя группами пациентов (с ВТЭО, n=82, и без ВТЭО, n=66), сопоставимых между собой по полу, возрасту, характеру и локализации ОНМК, проведено сравнительное исследование показателей гемореологии и гемостаза, а также маркеров тромбофилии. Детальный клинический анализ выявил большее количество пациентов с тяжелым инсультом в группе с ВТЭО, в то время как у лиц без развития ВТЭО течение заболевания было более благоприятным ( $p=0,0007$ ).

Рассмотрение изменений показателей гемореологии и гемостаза в ранние сроки ОНМК (первые 48 час) независимо от его характера выявило в обеих группах по сравнению с референсными значениями повышение уровней VWF, ФГ, TSP1, VIII ФС и снижение показателей ФА и ИФ. При этом в группе с ВТЭО по сравнению с группой без ВТЭО были достоверно повышены уровни VWF ( $p=0,00003$ ), TSP1

таблица 2: Сравнительная характеристика показателей гемореологии и гемостаза в ранние сроки инсульта между группами пациентов с ВТЭО и без ВТЭО.

Показатели, среднее значение	Группа с ВТЭО (n=82)	Группа без ВТЭО (n=66)	p
<b>Гемореологические характеристики</b>			
Гематокрит, % (норма 35–45%)	39,8±4,7	42,4±5,5	0,186
Фибриноген, г/л (норма 2220–4000)	4,7±0,5	4,6±0,36	0,989
Адреналин-АТ, % (норма 37–43%)	35,3±3,6	36,4±6,9	0,631
АДФ-АТ, % (норма 40–46%)	34,4±5,4	33,3±6,9	0,636
Фактор Виллебранда (VWF), % (норма 61,3–117,5%)	220,8±22,2	158,8±15,8	<b>0,000003</b>
Тромбоспондин-1 (TSP1), нг/мл (норма <40 нг/мл)	124,6±16,2	64,0±11,3	<b>0,00036</b>
<b>Прокоагулянты (свертывающая система)</b>			
Протромбин, % (норма 50–150%)	85,5±11,7	84,7±18,0	0,604
V фактор свертывания, % (норма 50–150%)	124±13,7	128,1±17,5	0,202
VII фактор свертывания, % (норма 50–150%)	104,8±10,2	97,8±10,7	0,072
VIII фактор свертывания, % (норма 50–150%)	199,7±18,2	205,8±23,3	0,657
IX фактор свертывания, % (норма 50–150%)	141,7±14,8	83,7±11,6	<b>0,00031</b>
X фактор свертывания, % (норма 50–150%)	85,8±13,3	82,7±9,4	0,405
XII фактор свертывания, % (норма 50–150%)	105,9±15,5	106,3±14,0	0,409
Протромбиновый индекс, % (норма 70–130%)	75,3±8,1	72,6±8,7	0,626
Время свертывания по Ли-Уайту, мин (норма 4–8 мин)	10,6±0,9	10,7±1,4	0,192
Ретракция кровяного сгустка, % (норма 44–68%)	45,6±2,9	46,4±3,6	0,583
МНО (норма 0,800–1,140)	1,6±0,3	1,2±0,2	0,718
АЧТВ, сек (норма 24–35 сек)	28,2±3,2	29,2±3,3	0,237
<b>Антикоагулянты (противосвертывающая система)</b>			
Антитромбин III (АТ III), % (норма 71–115%)	110,1±10,1	88,2±8,2	<b>0,035</b>
Протеин С, % (норма 69–115%)	115,4±16,2	109,1±10,4	0,171
Протеин S, % (норма 70–110%)	104,5±11,6	109,4±12,2	0,548
<b>Система фибринолиза</b>			
Плазминоген (Pg), % (норма 73–126%)	98,7±7,5	95,9±6,1	0,141
Плазмин-ингибитор, % (норма 89–112%)	115,8±12,7	116,8±13,6	0,822
Ингибитор активатора плазминогена (PAI-I), Ед/мл (норма 1–7 ед/мл)	3,0±0,8	2,8±0,64	0,820
Тканевой активатор плазминогена (tPA), нг/мл (норма 3,5–6 нг/мл)	4,4±0,60	6,4±0,51	<b>0,046</b>
Фибринолитическая активность (ФА), % (норма 14–16%)	12,1±1,4	9,2±1,6	0,362
Индекс фибринолиза (ИФ) (норма 0,8–1,2)	0,4±0,03	0,4±0,02	0,943
<b>Маркеры тромбофилии</b>			
Гомоцистеин, мкмоль/л (норма 0–15 мкмоль/л)	10,8±1,1	8,8±1,25	0,432
Антитела к кардиолипину IgG, ед/мл (норма 0–10 ед/мл)	9,9±1,5	13±1,8	0,085

( $p=0,0056$ ), АТIII ( $p=0,035$ ), IX ФС ( $p=0,00031$ ) и снижен уровень tPA ( $p=0,046$ ) (табл. 2).

При проведении аналогичного анализа в зависимости от характера и локализации инсульта получены данные, свидетельствующие об отсутствии принципиальной разницы в показателях гемореологии и гемостаза в ранние сроки ОНМК за исключением TSP1, который повышен во всех группах пациентов, однако достоверно увеличен в 2 раза при ишемическом инсульте в группе с ВТЭО ( $p=0,002$ ). Уровни гомоцистеина и антител к кардиолипину IgG независимо от характера и локализации инсульта находились в

пределах референсных значений или были незначительно повышены, статистически значимой разницы между группами выявлено не было ( $p>0,05$ ).

С целью наглядной визуализации полученные результаты отражены на диаграммах, построение которых производилось с использованием метода математического моделирования с пересчетом выявленных изменений в проценты. За 100% принята верхняя граница референсных значений. Для удобства интерпретации результатов на диаграммах дополнительно указаны значения показателей в абсолютных единицах (рис. 1, 2).

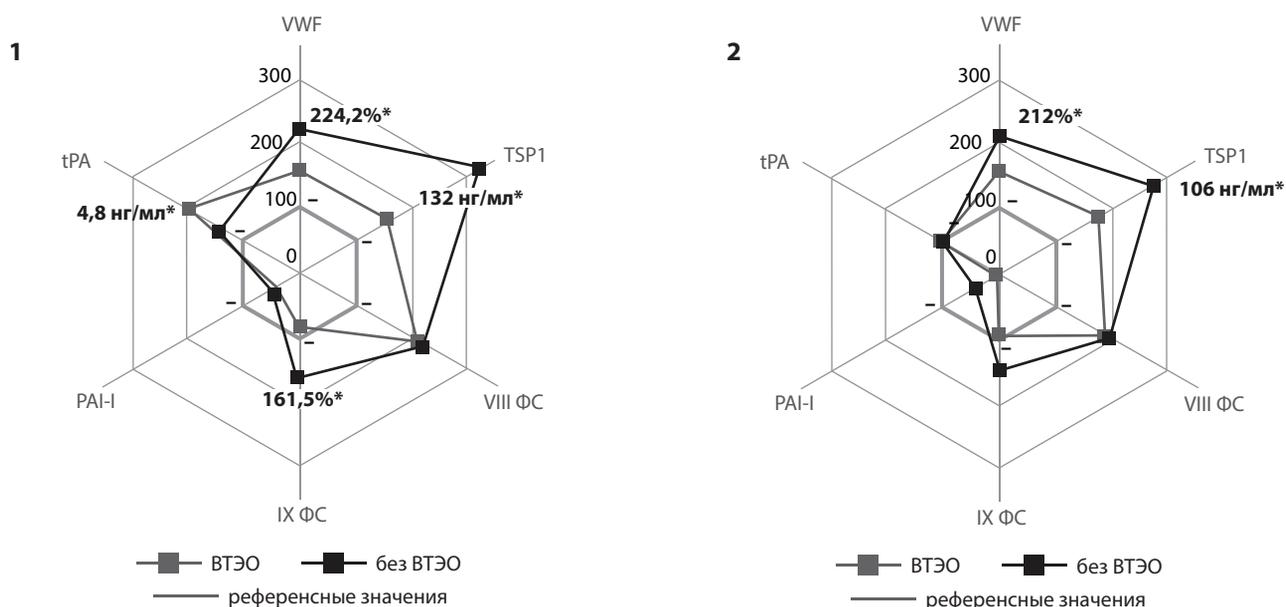


рис. 1: Показатели гемостаза в ранние сроки ишемического (1) и геморрагического (2) инсультов (\* $p < 0,05$ ).

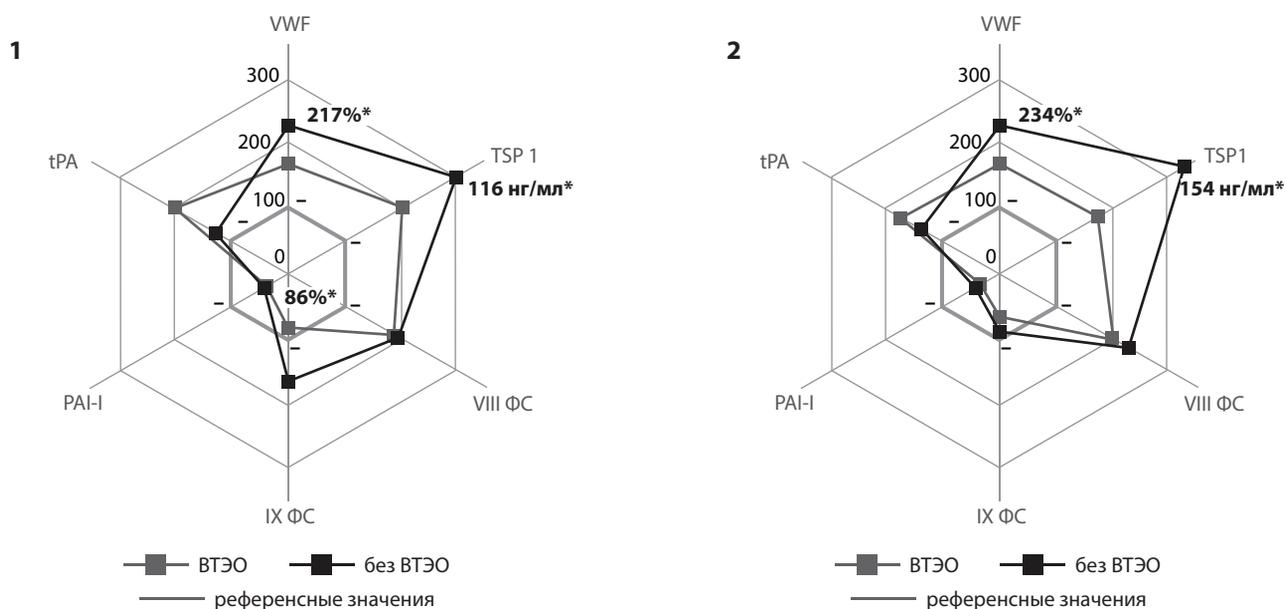


рис. 2: Показатели гемостаза в ранние сроки при супратенториальной (1) и субтенториальной (2) локализациях инсульта (\* $p < 0,05$ ).

Дополнительно проведенный ROC-анализ с чувствительностью 92% и специфичностью 88% для всех параметров одновременно позволяет говорить, что независимо от характера и локализации инсульта повышение значений таких показателей, как VWF, TSP1, IX FC от уровней 172%, 83 нг/мл и 125% соответственно, является «характерным» при развитии VTЭО, что позволяет предположить их высокую значимость в развитии VTЭО. Иначе говоря, эти характеристики крови могут служить «гемостазиологическими» предикторами VTЭО (рис. 3).

Интересные данные получены при анализе взаимосвязи между тяжестью ОНМК у пациентов с VTЭО и параметрами гемостаза. Так, выявлено снижение уровня tPA при

нарастании степени тяжести ОНМК, причем показано, что уровень tPA ниже 1,7 нг/мл с чувствительностью 85% и специфичностью 76% также может быть «гемостазиологическим» предиктором развития VTЭО (ROC-анализ, рис. 4). Вместе с тем уровень его ингибитора – PAI-I остается в пределах референсных значений независимо от степени клинического течения основного заболевания – как при умеренной и средней степени тяжести инсульта, так и при тяжелой степени (рис. 5).

С целью оценки состояния системы гемореологии и гемостаза в процессе венозного тромбообразования, идентифицированного инструментально (в первые 48 час инсульта, на момент развития ОВТ НПВ, ТЭЛА), проведен сравни-

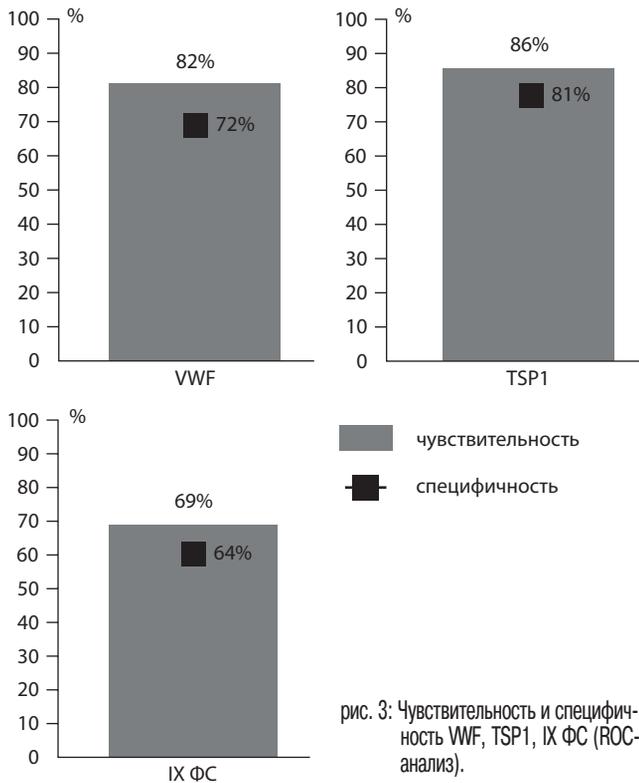


рис. 3: Чувствительность и специфичность VWF, TSP1, IX ФС (ROC-анализ).

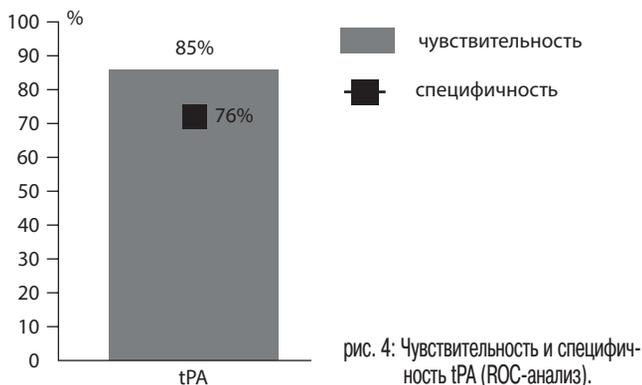


рис. 4: Чувствительность и специфичность tPA (ROC-анализ).

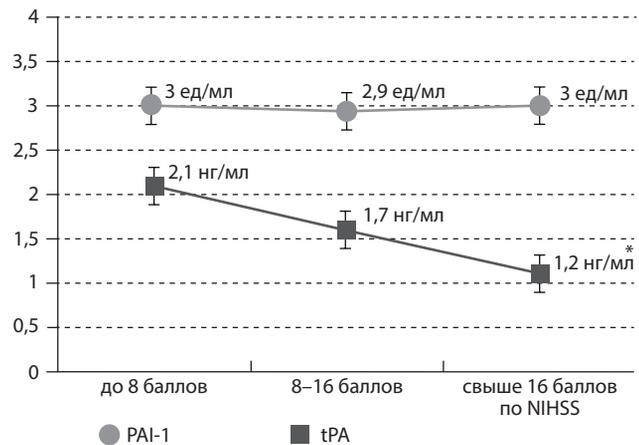


рис. 5: Зависимость уровней tPA и PAI-1 от тяжести инсульта (\* $p < 0,05$  по сравнению с инсультом легкой и умеренной степени).

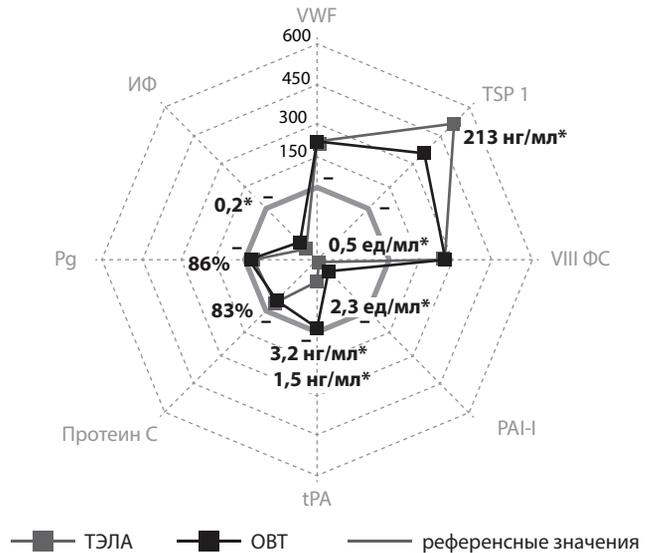


рис. 6: Изменения параметров системы гемореологии и гемостаза в динамике венозного тромбообразования при ишемическом инсульте (\* $p < 0,05$  по сравнению с первыми 48 час инсульта, \*  $p < 0,05$  по сравнению как с первыми 48 час ОНМК, так и с развитием ОВТ НПВ).

тельный анализ изучаемых показателей крови у пациентов с ишемическим и геморрагическим инсультами. В группе пациентов без ВТЭО аналогичный сравнительный анализ проведен между первыми 48-ю час и 10-ю сут ОНМК (средние сроки развития ВТЭО).

На момент развития ОВТ НПВ относительно первых 48 часов *ишемического инсульта* выявлено статистически значимое повышение уровня фибриногена ( $p=0,025$ ), плазминингибитора ( $p=0,00928$ ) и снижение ИФ до 0,2 ( $p=0,029$ ), Pg – до 86% ( $p=0,0411$ ), PAI-I – до 2,3 ед/мл ( $p=0,0386$ ), уровней протеинов С – до 83% ( $p=0,0082$ ) и S – 77% ( $p=0,0086$ ). Значимых различий в функциональном состоянии системы гемостаза между временем развития ОВТ и ТЭЛА выявлено не было, за исключением достоверного повышения TSP1 до 213 нг/мл ( $p=0,00678$ ), снижения tPA до 1,5 нг/мл ( $p=0,00108$ ) и PAI-I до 0,5 ед/мл к моменту развития ТЭЛА по сравнению с первыми 48 час ОНМК (рис. 6).

Анализ изменений состояния системы гемореологии и гемостаза у пациентов с *геморрагическим инсультом* на момент развития ОВТ НПВ относительно первых 48 час ОНМК показал статистически значимое повышение уровня VWF до 276% ( $p=0,0062$ ), TSP1 до 156 нг/мл ( $p=0,008$ ), фибриногена ( $p=0,007$ ), активности VIII ФС до 277% ( $p=0,001$ ) и IX ФС ( $p=0,00285$ ), АЧТВ ( $p=0,0097$ ), снижение ИФ до 0,2 ( $p=0,00986$ ). К моменту развития ТЭЛА относительно как первых 48 час ОНМК, так и времени ОВТ НПВ, достоверно увеличивается уровень TSP1 более чем в 2 раза до 228 нг/мл ( $p=0,00179$ ), снижается уровень PAI-I до 0,5 ед/мл ( $p=0,00179$ ) и tPA – до 1,5 нг/мл ( $p=0,0098$ ), а по сравнению только с ранними сроками повышается активность VIII ФС до 278% ( $p=0,0091$ ) и АЧТВ ( $p=0,0463$ ) и снижается активность IX ФС ( $p=0,0254$ ) (рис. 7).

Для уточнения значимости вышеописанных изменений гемостаза в генезе ВТЭО были проанализированы показатели гемостаза у пациентов без ВТЭО. На 10-е сут (средние сутки

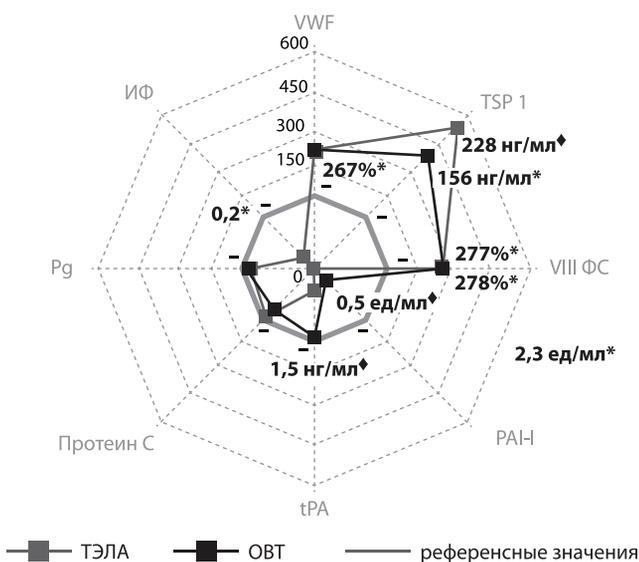


рис. 7: Изменения параметров системы гемореологии и гемостаза в динамике венозного тромбообразования при геморрагическом инсульте (\* $p < 0,05$  по сравнению с первыми 48 час инсульта,  $\blacklozenge$   $p < 0,05$  по сравнению как с первыми 48 час ОНМК, так и временем развития ОВТ НПВ).

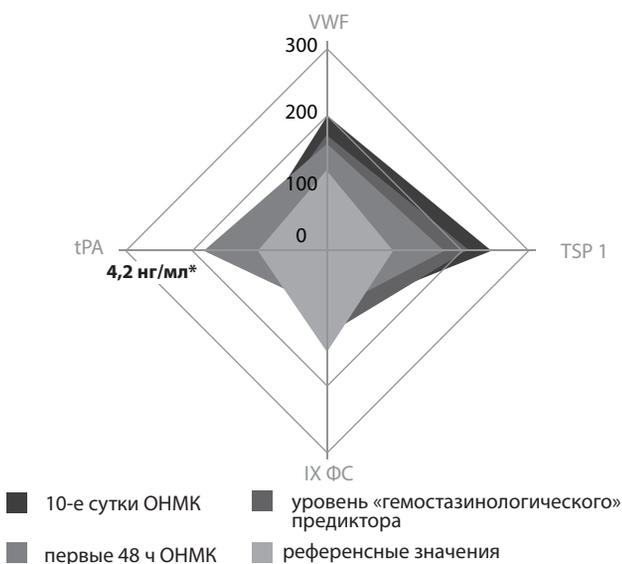


рис. 8: Параметры системы гемореологии и гемостаза в динамике инсульта независимо от его характера и локализации у пациентов без ВТЭО (\* $p < 0,05$  по сравнению с первыми 48 час инсульта).

развития ОВТ) по сравнению с первыми 48-ю час инсульта независимо от его характера и локализации у этих больных также выявлено достоверное повышение VWF ( $p=0,0341$ ), однако в 1,5 раза меньше, чем в группе с ВТЭО. При этом первоначальный его уровень не достигает уровня «гемостазиологического» предиктора развития, определенного ROC-анализом. Аналогичная ситуация наблюдается и с TSP1, первоначальные значения которого ниже порогового уровня и составляют  $69,2 \pm 3,8$  ( $p=0,00174$ ) с дальнейшим повышением к 10-м сут, в 1,5 раза меньше, чем в группе с ВТЭО. Отличием этой группы является и относительная «сохранность» системы фибринолиза в течение острого периода ОНМК, выражающаяся в стабильном по сравнению

таблица 3: Уровень D-димера в плазме крови в ранние сроки и в динамике инсульта в группах пациентов с ВТЭО и без ВТЭО.

Уровень D-димера, нг/мл (норма <300)	Группа с ВТЭО (n=77)		Группа без ВТЭО (n=51)		P
	первые 48 час ОНМК	развитие ВТЭО	первые 48 час ОНМК	10-е сут ОНМК	
<300	58%; n=45	25%; n=16	61%; n=31	36%; n=13	0,21
300–500	9%; n=7	17%; n=11	17%; n=9	19%; n=7	0,21
>500	33%; n=25	58%; n=38	22%; n=11	45%; n=16	0,21

с ранними сроками ОНМК уровне Pg ( $p=0,542$ ), плазмин-ингибитора ( $p=0,548$ ), PAI-1 ( $p=0,547$ ), а главное фибринолитической активности ( $p=0,574$ ), несмотря на то, что снижается уровень tPA ( $p=0,024$ ) и индекс ИФ ( $p=0,042$ ). Отмечается также уменьшение активности антикоагулянтов – протеина С ( $p=0,044$ ) и S ( $p=0,014$ ) (рис. 8).

Уровень D-димера в плазме крови у двух третей пациентов групп с ВТЭО и без ВТЭО в ранние сроки инсульта соответствовал референсному значению. Повышение уровня D-димера свыше 300 нг/мл отмечено у 42% пациентов, у которых в последующем развились ВТЭО, и у 39% пациентов групп без ВТЭО. Статистически значимых различий между группами получено не было ( $p=0,21$ ) (табл. 3). На момент развития, а в группе пациентов без ВТЭО на 10 сут ОНМК как в одной, так и в другой группе, отмечено повышение уровня D-димера свыше 300 нг/мл у большей части пациентов (75% с ВТЭО и 64% без ВТЭО), однако статистически значимых различий между группами не выявлено ( $p=0,368$ ). При этом у 25% пациентов с ВТЭО уровень D-димера соответствовал референсному значению (табл. 3).

## Обсуждение

В последние годы широкое внедрение современных рекомендаций по лечению и профилактике ОНМК позволило качественно улучшить прогноз этих состояний [12, 15]. Вместе с тем оказание помощи пациентам с тяжелым инсультом представляет собой сложную мультидисциплинарную проблему, в т.ч. и в аспекте ВТЭО. Внедрение различных протоколов профилактики с использованием НМГ несколько снизило частоту ВТЭО, однако не решило проблему полностью: у более чем половины пациентов с тяжелым инсультом развиваются ВТЭО [4]. По мнению некоторых авторов, это связано с недостаточным объемом профилактических мероприятий, в т.ч. с неадекватными дозами антикоагулянтов, у пациентов групп высокого риска, к которой относятся и пациенты с инсультом [5].

Проведенная нами работа показала, что у одной половины пациентов, несмотря на антитромботическую и в первую очередь антикоагулянтную терапию, как при ишемическом, так и при геморрагическом инсульте, отмечается нарастание протромбогенного состояния, что также и ранее было показано в фундаментальных работах сотрудников нашего Центра [7]. Более значительные изменения в системе гемореологии и гемостаза выявлены при ишемическом инсульте, чем при геморрагическом: одновременно с развитием прокоагулянтного состояния наблюдается депрессия фибринолиза и недостаточность противосвертывающей системы. При геморрагическом же инсульте фибринолиз угнетен в меньшей степени, а параметры противосвертыва-

юшей системы и вовсе не меняются. С ранних сроков инсульта и во время всего острого периода VWF и TSP1 остаются высокими, больше при геморрагическом инсульте.

В результате проведенного исследования установлено, что ТЭЛА развивается в момент крайнего истощения фибринолиза и выраженной эндотелиальной дисфункции, что характеризуется следующими изменениями гемостаза: достоверным по сравнению с исходными значениями повышением уровня TSP1 в 1,6 раза и снижением уровня tPA и его ингибитора PAI-I в 3 раза. В то же время показано, что у другой половины пациентов – без ВТЭО – на протяжении всего острого периода инсульта наблюдается «сохранность» как свертывающей, так и противосвертывающей систем, а также системы фибринолиза, выражающаяся в стабильных на протяжении всего периода наблюдения ОНМК уровнях P<sub>g</sub>, плазмин-ингибитора, PAI-I и, главное, tPA и фибринолитической активности.

Таким образом, развивающиеся тотальная «гемостазиологическая» недостаточность, в т.ч. выраженная эндотелиальная дисфункция и сниженный антикоагулянтный «ответ» способствуют реализации ВТЭО.

Именно подобных пациентов целесообразно выделять в группу наиболее высокого риска развития ВТЭО на основании определения их гемостазиологических предикторов

## Список литературы

1. *Верещагин Н.В., Пирадов М.А. Принципы ведения и лечения больных в острейший период инсульта. Вестник интенсивной терапии.* 1997;1–2:35.
2. *Пирадов М.А., Гулевская Т.С., Гнедовская Е.В., Рябинкина Ю.В. Синдром полиорганной недостаточности при тяжелых формах инсульта (клинико-морфологическое исследование). Неврологический журнал, 2006; 5: 9–13.*
3. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений. *Флебология, 2010;1: 2: 3–28.*
4. *Рябинкина Ю.В., Гнедовская Е.В., Максимова М.Ю. и др. Инсульт: частота развития и факторы риска венозных тромбоэмболических осложнений в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии. Анестезиология и реаниматология, 2015; 5: 54–59.*
5. *Стойко Ю.М., Замятин М.Н. Современные возможности профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с высоким и очень высоким риском. Consilium Medicum. Хирургия, 2007; 2: 40–43.*
6. *Пирадов М.А. Нейрореаниматология инсульта: состояние проблемы. Вестник Российской академии медицинских наук. 2003; 12: 68–70.*
7. *Суслина З.А., Танашиян М.М., Ионова В.Г. Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка, антитромботическая терапия. М.: Медицинская книга, 2005.*
8. *Andre C., de Freitas G.R., Fukujima M.M. Prevention of deep venous thrombosis and pulmonary embolism following stroke: a systematic review of published articles. Eur. J. Neurol. 2007; 14: 21–32.*

в ранние сроки инсульта независимо от его характера и локализации. Согласно нашим данным, к этим показателям можно отнести совокупное изменение следующих характеристик крови:

- фактор Виллебранда – от 172%,
  - тромбоспондин-1 – от 83 нг/мл,
  - активность IX фактора свертывания от 125%,
- а при тяжелом инсульте – уровень тканевого активатора плазминогена ниже 1,7 нг/мл при неизменном уровне ингибитора активатора плазминогена.

При этом показано, что значения маркеров тромбофилии (таких как гипергомоцистеинемия и антифосфолипидный синдром) не вносят вклад в развитие ВТЭО у данной категории пациентов. Уровень D-димера в плазме крови – неспецифичного маркера внутриартериального тромбообразования – не может служить прогностическим критерием развития венозных тромбоэмболий, поскольку, по нашим данным, у четверти пациентов с подобным диагнозом отмечено отсутствие изменений в его референсных значениях.

Своевременный мониторинг и тщательный анализ изменений показателей гемореологии и гемостаза, адекватная и персонализированная гемокоррекция – важный вклад в предотвращении развития ВТЭО при острых нарушениях мозгового кровообращения.

9. *Brandstater M.E., Roth E.J., Siebens H.C. Venous thromboembolism in stroke: literature review and implications for clinical practice. Arch Phys Med Rehabil. 1992 May; 73 (5-S): 379–391.*
10. *Field T.S. Hill Prevention of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in patients with stroke. Clin. Appl. Thromb. Hemost., 2012; 18, 1: 5–19.*
11. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J. 2008; 29: 2276–2315.*
12. *Jauch E.C. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. E.C. Jauch, J.L. Saver, H.P. Adams Jr, A. Bruno, J.J. Connors, B.M. Demaerschalk, P. Khatri, P.W. McMullan Jr, A.I. Qureshi, K. Rosenfield, P.A. Scott, D.R. Summers, D.Z. Wang, M. Wintermark, H. Yonas. Stroke. 2013. 44 (3): 870–947.*
13. *Kelly J., Rudd A., Lewis R., Hunt B.J. Venous thromboembolism after acute stroke. Stroke. 2001; 32 (1): 262–267.*
14. *Rakesh P. et al. Burden of illness in venous thromboembolism in critical care: a multicenter observation study. Journal of Critical Care, 2005; 20: 341–347.*
15. Stroke Unit Trialists' Collaboration. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke *Cochrane Database Syst Rev. –2007. 17(4). CD000197.PMID: 17943737.*

## Venous thrombogenesis and functional state of the hemorheology and hemostasis system in stroke patients

Yu.V. Ryabinkina, M.A. Piradov, M.M. Tanashyan, A.A. Shabalina, M.V. Kostyreva

*Research Center of Neurology, Moscow, Russia*

**Keywords:** hemorheology and hemostasis, stroke, critical care and intensive therapy, venous thromboembolic complications, thromboembolism of pulmonary arteries.

Comparison of the results of investigation of the hemorheology and hemostasis system in patients with stroke of various types, localization, and severity who were treated at critical and intensive care units, with venous thromboembolic complications (VTECs) and without VTEC, demonstrated a high significance of impairments in the hemorheology and hemostasis system for VTEC pathogenesis in stroke patients. Despite ongoing anticoagulant therapy, aggravation of the prothrombogenic state was

observed in VTEC patients. Ischemic stroke was associated with more severe changes compared to hemorrhagic stroke. Hemostasiological predictors of VTEC were identified. In patients without VTEC, both the coagulation and anticoagulation systems as well as the fibrinolysis system were preserved. The D-dimer and thrombophilia markers, such as hyperhomocysteinemia and antiphospholipid syndrome, were shown not to contribute to the development of VTEC in stroke patients.

**Контактный адрес:** Рябинкина Юлия Валерьевна – канд. мед. наук, вед. научн. сотр. отделения анестезиологии-реанимации ФГБНУ НЦН. 125367 Москва, Волоколамское ш., д. 80, тел.: +7 (495) 490-22-19; e-mail: Ryabinkina11@mail.ru;

Пирадов М.А. – директор ФГБНУ НЦН;

Танашян М.М. – заместитель директора по научной и лечебной работе ФГБНУ НЦН;

Шабалина А.А. – зав. лабораторией гемореологии и гемостаза (с клинической лабораторной диагностикой) ФГБНУ НЦН;

Костырева М.В. – врач клинической лабораторной диагностики ФГБНУ НЦН.