

УДК: 616-092

Критерии прогноза венозных тромбозных осложнений у больных с инсультом

Силина Е.В.¹, Кабаева Е.Н.¹, Ступин В.А.², Тяжелников А.А.^{2,3}, Синельникова Т.Г.¹, Румянцева С.А.²

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1

³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Консультативно-диагностическая поликлиника №121» Департамента здравоохранения города Москвы. 117042, Москва, ул. Южнобутовская, д. 87

Актуальность работы обусловлена поиском путей улучшения результатов лечения больных инсультом. Цель исследования: выявить критерии прогноза риска развития венозных тромбозов, а также ключевые звенья патогенеза тромбозных осложнений у пациентов с острым инсультом. Материалы и методы: в проспективное исследование включено 145 больных с инсультом (104 с ишемическим (ИИ) и 41 с геморрагическим (ГИ)), госпитализированных в отделение нейрореанимации в период 3,5–24 часа от начала заболевания и имеющих на момент включения в исследование различную степень депрессии сознания (тяжелая степень инсульта). Пациентам проводилась терапия в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи, согласно которым всем пациентам назначали антикоагулянтную терапию (АКТ). Выполняемый в динамике стандартный клинико-диагностический и лабораторный мониторинг был дополнен тестом «Тромбодинамика». Результаты: у 95% пациентов с инсультом зарегистрированы различные факторы риска венозных тромбозных осложнений (ВТЭО). Тромбоз легочной артерии (ТЭЛА) развился в 24% случаев, преимущественно на 2–3 неделе, в среднем через 6 дней после отмены АКТ. Описана динамика и признаки дисбаланса в системе гемостаза у больных инсультом, нараставшие после отмены АКТ. Показано, что стандартные методы исследования системы гемостаза по сравнению с прямым методом менее информативны для выявления ВТЭО и оценки эффективности АКТ. Вероятность развития ВТЭО прямо пропорциональна скорости смены состояния гиперкоагуляции состоянием гипокоагуляции. При этом состояние фоновой гиперкоагуляции не коррелирует с развитием ВТЭО. Корреляционный анализ изменений в системе гемостаза с динамикой клинико-лабораторных маркеров у больных с тяжелым инсультом выявил закономерные изменения показателей коагуляционного гемостаза в условиях реализации разных схем стандартной АКТ. Эти схемы были сопоставимы по содержанию при развитии как ВТЭО и ТЭЛА, так и геморрагических осложнений. Вывод: К больным инсультом необходим персонализированный подход при динамическом мониторинге гемостаза и назначении антикоагулянтной терапии.

Ключевые слова: инсульт, тромбоз, венозные тромбозные осложнения, тромбоз легочной артерии, патология системы гемостаза, тромбодинамика, скорость роста сгустка, антикоагулянтная терапия.

Для цитирования: Силина Е.В., Кабаева Е.Н., Ступин В.А., Тяжелников А.А., Синельникова Т.Г., Румянцева С.А. Критерии прогноза венозных тромбозных осложнений у больных с инсультом. Патогенез. 2018; 16(2): 70–77.

DOI: 10.25557/2310-0435.2018.02.70-77

Для корреспонденции: Силина Екатерина Владимировна; e-mail: silinaekaterina@mail.ru

Финансирование. Исследование не имеет спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности. Авторы выражают благодарность всем, кто принимал участие в исследовании и способствовал публикации.

Поступила: 21.01.2018

Venous thromboembolic complications in stroke

Silina E.V.¹, Kabaeva E.N.¹, Stupin V.A.², Tyazhelnikov A.A.^{2,3}, Sinelnikova T.G.¹, Rumyantseva S.A.²

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Trubetskaya Str. 8, Bldg. 2, Moscow 119991, Russian Federation

² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ostrovitianova Str. 1, Moscow 117997, Russian Federation

³ Consultative-Diagnostic Polyclinic №121, Yuzhnobutovskaya str. 87, Moscow 117042, Russian Federation

This work was warranted by the need to improve results in the treatment of stroke. The aim of this study was to identify criteria for predicting the risk of venous thrombosis and to elucidate the pathogenesis of thromboembolic complications in patients with acute stroke. Materials and methods. This prospective study included 145 patients (104 patients with ischemic stroke and 41 patients (28.3%) with hemorrhagic stroke). All patients were hospitalized to the neuroresuscitation unit within 3.5 to 24 hours of the disease onset at different stages of consciousness

impairment. The patients received anticoagulant therapy (ACT) according to current healthcare standards. Standard clinical diagnostic and laboratory monitoring was supplemented with a Thrombodynamics test. Results. Risk factors for venous thromboembolic events (VTE) were observed in 95% of patients. Pulmonary embolism developed in 24% of cases mostly during weeks 2–3, generally at 6 days of ACT withdrawal. Hemostatic changes and disbalance progressed after the ACT withdrawal. Standard methods of studying hemostasis were shown to be less informative in detecting VTE and evaluating ACT efficacy than the thermodynamics method. The probability of VTE was directly proportional to the velocity of hypercoagulation transformation into hypocoagulation. In this process, the background hypocoagulation was not correlated with the development of VTE. Analysis of correlations of hemostasis changes with changes in clinical-laboratory markers identified relationships of changes in coagulation hemostasis with different standard ACT programs. VTE, pulmonary embolism, and hemorrhagic complications developed in association with administration of comparable ACT programs to patients with severe stroke.

Key words: stroke; thrombus; venous; thromboembolic complications; pulmonary embolism; pathology of hemostasis system; thrombodynamics test; speed of clot development; anticoagulant therapy.

For citation: Silina E.V., Kabaeva E.N., Stupin V.A., Tyazhelnikov A.A., Sinelnikova T.G., Rumyantseva S.A. [Venous thromboembolic complications in stroke]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2018; 16(2): 70–77 (in Russian)

DOI: 10.25557/2310-0435.2018.02.70-77

For correspondence: Silina Ekaterina Vladimirovna, e-mail: silinaekaterina@mail.ru

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The authors are grateful to everyone who participated in the study and contributed to the publication.

Received: 21.01.2018

Введение

Острые цереброваскулярные формы патологии являются одной из основных причин заболеваемости, смертности и инвалидизации населения в мире [1–4]. Исход инсульта определяется не только его объемом и локализацией [5], но и присоединением экстрацеребральных осложнений. Среди последних доминируют венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) [6–10]. Так, при отсутствии профилактических мероприятий, у 75% пациентов с инсультом развиваются тромбозы глубоких вен, а тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) как исход венозных тромбозов служит причиной четверти летальных исходов [10–13]. Нередко ВТЭО при инсульте расцениваются как результат декомпенсации сопутствующей соматической патологии, а также принимаются за тяжелое течение антибиотикорезистентных пневмоний. Такие случаи ВТЭО могут оставаться вне специфической терапии и контроля, что является определяющим фактором неблагоприятного исхода.

Многочисленные исследования демонстрируют ведущую роль нарушений в системе гемостаза как фактора риска тромбоэмболизма при инсульте. Это аргументируется фактами дисбаланса факторов свертывающей и противо-

свертывающей систем с нарастанием общего коагуляционного потенциала при инсульте как ишемического, так и геморрагического характера [13–16].

Учитывая эти факты, в настоящей работе поставлена цель — выявить критерии прогнозирования риска развития венозных тромбозов, а также ключевые звенья патогенеза тромбоэмболических осложнений у пациентов с острым ишемическим и геморрагическим инсультом.

Материалы и методы исследования

В проспективное исследование включено 145 пациентов в возрасте 28–93 лет (средний возраст $69,0 \pm 13,2$ года, Me = 71 год) с инсультом тяжелой степени. Больные были госпитализированы в отделение нейрореанимации в период 3,5–24 часа от начала заболевания с различной степенью депрессии сознания, с 12–21 баллами по шкале NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale). Наличие и характер инсульта подтвержден при мультиспиральной компьютерной томографии (КТ). В 104 случаях (71,7%) инсульт был ишемическим (ИИ), в 41 (28,3%) — геморрагическим (ГИ). Объем инсульта в среднем (Me) составил $20,1 \text{ см}^3$ (межквартильный интервал 5,0–68,5 см^3).

Таблица 1

Характеристика включенных в исследование пациентов с инсультом

Характеристика		ИИ	ГИ	<i>p</i>	В целом по выборке
Возраст (годы): M ± m; Me		71,9 ± 11,03; 72	61,3 ± 14,5; 66	<0,001*	69,0 ± 13,2; 71
Мужчины / женщины (%)		49,0% / 51,0%	58,5% / 41,5%	0,199*	51,7% / 48,3%
Сознание	Сонливость	73 (70,2%)	19 (43,3%)	<0,001**	92 (63,4%)
	Оглушение	25 (24,0%)	11 (26,8%)		36 (24,9%)
	Сопор	5 (4,8%)	7 (17,1%)		12 (8,3%)
	Кома	1 (1,0%)	4 (9,8%)		5 (3,4%)
Объем инсульта	< 10 см^3	39 (37,5%)	6 (14,6%)	0,356**	45 (31,0%)
	10–30 см^3	18 (17,3%)	20 (48,8%)		38 (26,2%)
	> 30 см^3	47 (45,2%)	15 (36,6%)		62 (42,8%)

Примечание. Обозначения статистической значимости различий между группами ИИ и ГИ (*p*): * — по критерию Манна–Уитни; ** — по критерию χ^2 (для анализа таблиц сопряженности).

У 45 (31,0%) пациентов объем был менее 10 см³, у 38 (26,2%) — 10–30 см³, у 23 (15,9%) — 30–50 см³, у 39 (26,9%) — более 50 см³ (табл. 1).

В стационаре проводилось комплексное обследование пациентов на 1, 3, 7, 14, 21 сутки и при выписке. Обследование включало: сбор анамнеза заболевания и жалоб; мониторинг клинических соматических показателей с ежедневным контролем артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), частоты дыхания (ЧД); оценку риска развития ВТЭО с индивидуальным учетом факторов риска ВТЭО; осмотр невролога с балльной оценкой состояния пациента по шкале NIHSS, выявление функциональных возможностей по шкале Renkin и индексу Bartel; общий и биохимический анализ крови; КТ головного мозга; ангиопульмонография; УЗИ сосудов нижних конечностей; осмотр и консультации специалистов (по показаниям). У 50 больных (случайная выборка) проведено исследование коагулограммы крови и показателей системы гемостаза глобальным методом тромбодинамика (Гемакор, Россия).

Пациентам проводилась терапия в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи, согласно которым всем больным назначалась антикоагулянтная терапия (АКТ). Пациенты, имеющие противопоказанию к назначению АКТ, из исследования исключались. Применялись антикоагулянты прямого действия — подкожные инъекции нефракционированного гепарина (гепарин

натрия), а также низкомолекулярные гепарины (НМГ) — надропарин кальция (фраксипарин) и эноксипарин (клексан) в стандартных дозах. Пациентам с ИИ АКТ назначалась с 1-х суток, при ГИ — с 3–5 суток. Длительность АКТ достигала 60 суток и в среднем составила 10 суток у больных как с ИИ, так и с ГИ.

В зависимости от схемы АКТ пациенты были разделены на 3 группы. В 1-ю группу вошли 58 (40,0%) пациентов, получавших только гепарин натрия. 2-ю группу составили 35 (24,1%) пациентов, которым сначала был назначен НМГ, а затем, в среднем через 4,5 суток при переводе пациентов из нейрореанимации в отделение ранней постинсультной реабилитации, был назначен гепарин натрия. В 3-ю группу вошли 52 (35,9%) пациента, которые получали только НМГ. По возрастно-половому составу группы пациентов не различались.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программного обеспечения SPSS 20.0. Различия считались значимыми при $p < 0,05$. Описательная статистика непрерывных количественных данных представлена в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения ($\pm SD$) при нормальном распределении, а также в виде медианы (Me), значений верхнего (75%) и нижнего (25%) квартилей при отсутствии нормальности распределения (что было установлено в большинстве случаев). Для сравнения двух независимых непараметрических выборок использовали критерий Манна–Уитни, для множественного сравнения — критерий Краскелла–Уоллиса. Для сравнения двух зависимых непараметрических выборок использовали критерий Вилкоксона, для множественного сравнения — критерий Фридмана. Качественные переменные сравнивались с помощью теста χ^2 (анализ таблиц сопряженности). Корреляционный анализ выполнен по алгоритмам Пирсона и Спирмена.

Результаты исследования

В условиях стандартного лечения инсульта (включавшего АКТ) ТЭЛА наблюдалась у 36 (24,8%) пациентов, преимущественно на 2-й (30,6%) и 3-й (44,4%) неделе госпитализации. Различные ВТЭО были зарегистрированы у 40 (27,6%) больных (30% при ишемическом и 22% при геморрагическом инсульте), 75% из них закончились госпитальной летальностью. Многие ВТЭО первоначально расценивались как пневмония, сердечная недостаточность и другие маскирующие формы патологии. Столь высокая частота венозного тромбоза наблюдалась на фоне коморбидных факторов риска развития венозных тромбозов. Частота их достигала 95% (рис. 1). Сочетание 3–5 факторов риска зарегистрировано в 30% случаев ($n = 43$), а более 5 — в 36% ($n = 52$).

У 13 пациентов (9%) на фоне АКТ в стационаре, также преимущественно на 2–3 неделе, развились различные геморрагические осложнения, которые в 69,2% случаев (9 из 13) закончились летальным исходом.

Всего на госпитальном этапе умерло 64 пациента (44,1%), из них 41 с ИИ и 23 с ГИ; $p = 0,05$. В структуре госпитальной летальности, коррелирующей с ВТЭО ($r = 0,384$; $p < 0,01$), лидировали: основное заболевание с отеком головного мозга (всего 28,1%; преимущественно в первые 10 суток заболевания), синдром полиорганной недостаточности (СПОН) и ТЭЛА (21,9%, в основном на 2–3-й неделе, в среднем на 6 сутки после отмены АКТ).

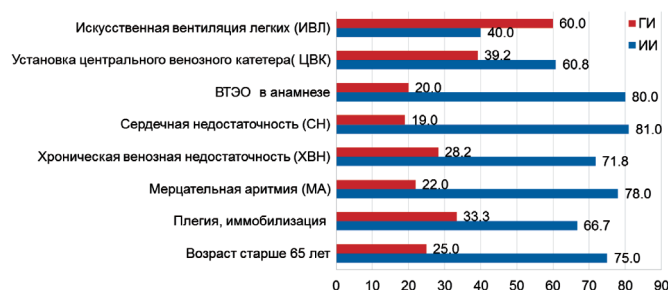


Рис. 1. Частота встречаемости факторов риска венозных тромбозов (%) при инсультах (ИИ и ГИ).

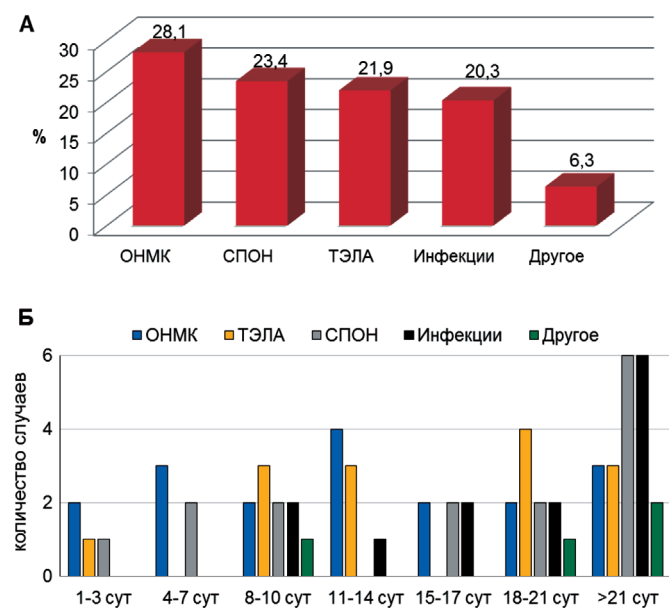


Рис. 2. Причины (А) и сроки (Б) госпитальной летальности при инсультах.

Видно, что летальный исход при ИИ определялся, в основном, наличием ВТЭО (58,5% умерших). При геморрагическом инсульте ВТЭО диагностированы в 26,1%. Исход ГИ предопределяли размер очага повреждения, коррелирующий с тяжестью клинической картины.

Исследование состояния системы гемостаза стандартным (рутинным) и глобальным (тромбодинамика) методами выявило существенные расстройства состояния свертывающей и противосвертывающей систем как при ИИ, так и при ГИ. При этом, что важно, эти расстройства нарастали после отмены АКТ. Склонность к гиперкоагуляции на 1 сутки инсульта определена у большинства пациентов. Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) было равно 62% от нормы, МНО — 49%, фибриноген — 59%, протромбиновое время (ПВ) — 30%, протромбиновый индекс (ПТИ) — 36%, начальная скорость роста сгустка (V_i) — 64%, скорость роста сгустка стационарная (V) — 44%, размер сгустка (C_s) — 42%, формирование спонтанных сгустков у 16% — наивысшая степень гиперкоагуляции, повышенная плотность сгустка (D) наблюдалась в 66%. Приведенные факты обосновывают необходимость продолжения АКТ, которая, как показало исследование, отменялась в 72% случаев уже через 10 суток что соответствовало стандартам и порядкам оказания медицинской помощи больным с острым инсультом. На фоне АКТ на 3 сутки у 20% больных с инсультом состояние гиперкоагуляции сменяется на состояние гипокоагуляции. Вместе с тем, у 10% пациентов гиперкоагуляция продолжала нарастать. На 7 сутки развития инсульта большинство скрининговых маркеров демонстрировали нормализацию показателей системы гемостаза. Вместе с тем, у 15% пациентов оставалась склонность к гипокоагуляции, которая нарастала на 14 сутки. Такая картина выявлялась по показателям ПВ и ПТИ у 45–46% пациентов, МНО и фибриногена у 34–35%. В то же время, у ряда больных диагностировалось переходящее состояние гиперкоагуляции (АЧТВ ниже 25 сек наблюдалось у 38%, тромбоцитоз выше 320 тыс. — у 25%, уровень фибриногена более 4,2 г/л — у 34% больных). Пик развития ВТЭО и геморрагических осложнений пришелся на 2–3-ю недели госпитализации, несмотря на то, что в большинстве случаев скрининговые показатели гемостаза на 7–14 сутки были в пределах нормального диапазона. Это и служило основанием для отмены АКТ.

Для пациентов с ВТЭО характерным было состояние выраженной гиперкоагуляции: показатель ПТИ у них на 1–3 сутки был выше в 1,11–1,17 раза ($p < 0,05$), АЧТВ на 1 сутки в 1,22 раза ниже ($p < 0,05$). Других межгрупповых различий по ВТЭО не установлено. На 14 сутки зарегистрирован диссонанс показателей коагуляционного потенциала: тенденция к гиперкоагуляции по показателю АЧТВ и к гипокоагуляции по ПТИ (рис. 3).

Стандартные методы исследования состояния системы гемостаза, по сравнению с прямым методом, оказались менее информативны в отношении угрозы развития ВТЭО и эффективности АКТ. Скрининговые маркеры показали, что при развитии ВТЭО фоново более выражена гиперкоагуляция: ПТИ на 1–3 сутки выше в 1,11–1,17 раза, АЧТВ на 1 сутки ниже в 1,22 раза, чем без ВТЭО, иных различий нет.

По данным теста «Тромбодинамика» у больных с ВТЭО по показателям V_i , V и C_s с 3-х суток выявлена

тенденция к гипокоагуляции. При этом по первым двум маркерам наблюдалось плавное снижение их значений от 3 к 7 суткам. На 7 сутки гипокоагуляция определяется по показателю V , в то время как большинство показателей в группе пациентов без ВТЭО свидетельствовали о нормо- и гиперкоагуляции. Наиболее информативным для формулирования прогноза был показатель стационарной скорости роста сгустка. На первые сутки госпитализации у 53% пациентов с ВТЭО он был в пределах нормы, у 35% — на уровне, характерном для состояния гипокоагуляции и лишь у 12% — гиперкоагуляции (без наличия ВТЭО — у 29%, 19% и 52%, соответственно). К 7 суткам показатель стационарной скорости роста сгустка значимо регрессировал и состояние гипокоагуляции определялось у 67% пациентов (без ВТЭО у 34%, т.е. в 2 раза реже) (рис. 4). Анализ 95%-перцентильного интервала показал наличие

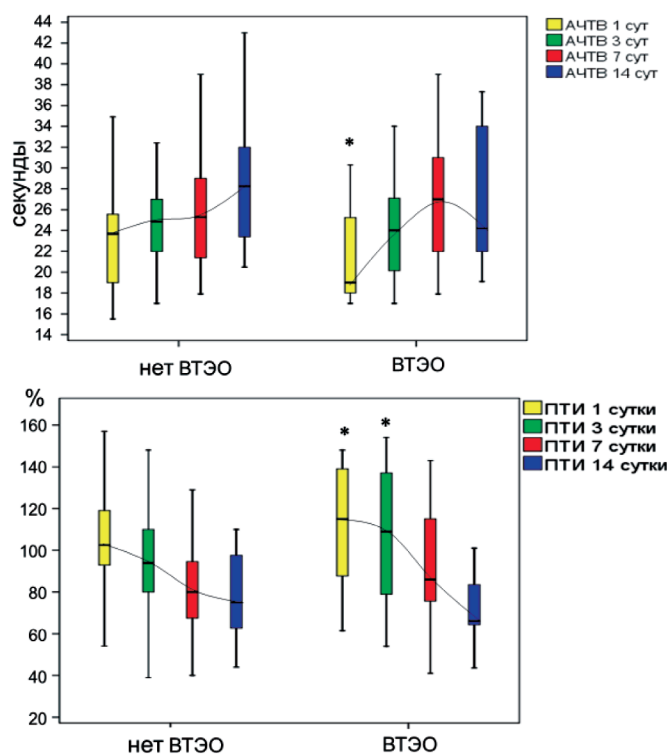


Рис. 3. Динамика показателей АЧТВ (вверху, норма — 25–40 с) и ПТИ (внизу, норма — 70–110%) у больных с инсультом при венозных тромбозах и тромбозах. Статистическая значимость отличий от группы без ВТЭО: * — $p < 0,05$ по критерию Манна–Уитни.

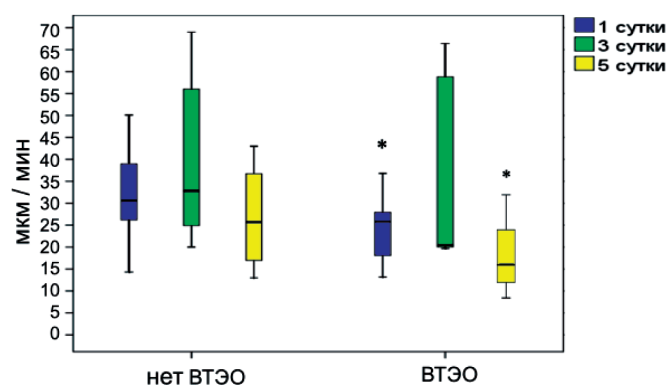


Рис. 4. Динамика показателя скорости роста сгустка у больных инсультом с и без венозных тромбозов и тромбозов (норма 20–30 мкм/мин). Статистическая значимость отличий от группы без ВТЭО: * — $p < 0,05$ по критерию Манна–Уитни.

предиктора высокой вероятности развития ТЭЛА, если V был ниже 15 мкм/мин и в последующем снижался более, чем на 10% за 2–3 суток.

Важным предиктором развития ВТЭО являлось также учащение образования спонтанных сгустков, что наблюдалось на 1, 3, 7 и 14 сутки госпитализации соответственно в 18%, 24%, 10% и 25% случаев соответственно.

Анализ показателя скорости роста сгустка (V) на 1 сутки госпитализации у пациентов, которые впоследствии умерли от различных причин, выявил достоверное различие у выписанных пациентов без ВТЭО и умершими от ТЭЛА (рис. 5). Таким образом, показатель V может служить важным прогностическим предиктором исхода инсульта и обосновывает необходимость проведения пролонгированной АКТ.

Средний показатель плотности сгустка (D) был наименьшим у выписанных больных без ВТЭО и умерших от ТЭЛА, а наибольшим — у выписанных с ВТЭО и умерших от ОНМК, т.е. на фоне гиперкоагуляции крови.

Как показало исследование, важным ранним прогностически неблагоприятным признаком при инсульте (угроза летального исхода, в т.ч. от ТЭЛА) является одновременное снижение на 1-е сутки госпитализации пациентов с инсультом показателя скорости роста сгустка, его размера и плотности. Это свидетельствует о развитии состояния гипокоагуляции и является основанием для постепенной отмены у этих пациентов АКТ.

Нами выявлено также наличие статистически значимой связи фонового уровня показателей скорость роста сгустка стационарной (V) и плотности сгустка (D) как с исходом, так и со сроками летальности. У умерших в течение первых 2-х недель госпитализации показатель D был наименьшим, хотя в среднем был в диапазоне нормы ($Me = 1140$ мкм). В отличие от этого, у умерших позднее 14 суток госпитализации показатель D был максималь-

ным ($Me = 1248$ мкм, что на 10% больше верхней границы нормы). Показатель V у умерших в первые 2 недели заболевания в среднем был нормальным ($Me = 26$ мкм/мин), а у умерших после 14 суток равен 30,7 мкм/мин, что в 1,2 раза больше верхней границы нормы; $p < 0,05$). В группе умерших до 14 суток (46% от ТЭЛА) у 33% пациентов показатель V свидетельствовал о гипокоагуляционном состоянии.

Корреляционный анализ показателя ВТЭО и динамикой ряда клинико-лабораторных данных (табл. 2) с последующей иерархической структуризацией взаимосвязей показал, что наибольшая опасность развития ВТЭО на госпитальном этапе характерна для пациентов с острым инсультом (вероятность ВТЭО 95%) имеющих:

- более 3 факторов риска развития ВТЭО (особенно если это наличие ХВН и/или отеки нижних конечностей);
- мерцательную аритмию глубокие парезы/плегии, длительный период иммобилизации;
- тахикардию;
- показатель скорости роста сгустка (V) ниже 20 мкм/мин;
- возраст старше 65 лет.

Дополнительными ранними маркерами неблагоприятного исхода (ВТЭО) являются повышение уровней гематокрита $> 40\%$, тромбоцитов > 290 тыс., креатинина > 125 ммоль/л, креатининфосфокиназы > 169 ммоль/л.

При анализе эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии было выявлено, что во всех 3 группах пациентов вероятности развития ВТЭО и ТЭЛА, а также геморрагических осложнений (желудочно-кишечное кровотечение, $n = 6$; геморрагическое пропитывание ИИ, $n = 7$; повторный обширный ГИ, $n = 1$) были сопоставимы ($p > 0,05$) (рис. 6).

Обсуждение

В исследовании выявлены критерии прогнозирования риска развития ВТЭО, а также ключевые звенья их патогенеза у пациентов с острым ИИ и ГИ.

Доказан факт и описаны ключевые механизмы высокой частоты ВТЭО у больных с тяжелым инсультом, развившихся в среднем на 6-е сутки после окончания входящей в стандарт его лечения АКТ. Так, у больных с острым ИИ и ГИ различного объема имеется высокая частота встречаемости различных факторов риска развития венозных тромбозов и эмболий, приводящая к развитию ТЭЛА в четверти случаев. Причем неблагоприятный исход у пациентов с тяжелым ишемическим инсультом различного объема в большей мере коррелирует с развитием ВТЭО, чем при геморрагическом инсульте, при котором летальность в основном связана с размером очага и тяжестью клинической картины.

При тяжелом ИИ и ГИ различного объема регистрируется фоновая гиперкоагуляция, что обосновывает назначение АКТ и позволяет существенно сократить частоту развития ВТЭО. Однако на фоне АКТ изначальная гиперкоагуляция закономерно сменяется гипокоагуляцией. При этом, развитие ВТЭО и неблагоприятный исход коррелируют со скоростью смены коагуляционного потенциала системы гемостаза как по внешнему, так и по внутреннему пути свертывания. Данный факт обуславливает целесообразность более глубокого динамического контроля системы гемостаза у больных инсультом. К сожалению

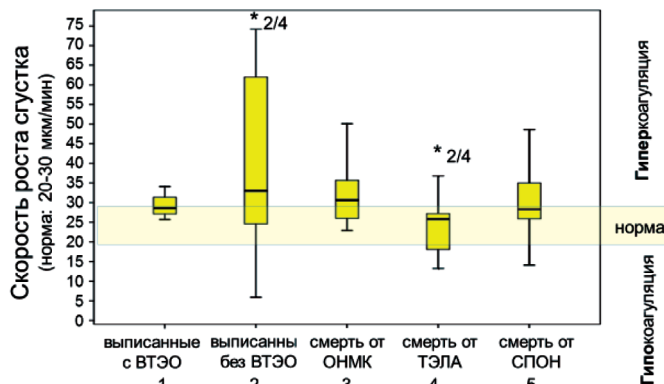


Рис. 5. Показатель скорости роста сгустка в 1-е сутки госпитализации у пациентов с различным исходом инсульта и разной причиной смерти (*2/4 — различия показателя в группах 2 и 4, $p < 0,05$ по критерию Манна—Уитни).

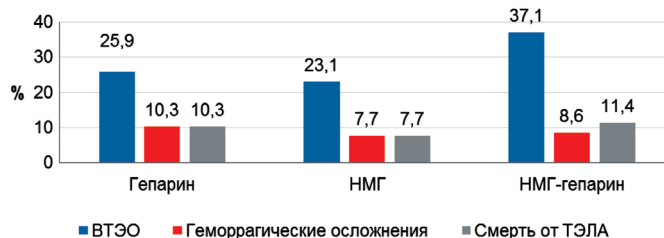


Рис. 6. Вероятность (%) развития осложнений при разных схемах АКТ.

нию, скрининговые показатели системы гемостаза, в отличие от метода тромбодинамика, не отражают истинную картину состояния дисбаланса в системе гемостаза.

Важно отметить, что анализ эффективности и безопасности проводимой стандартной АКТ показал отсутствие статистически значимых межгрупповых различий, что

не позволяет однозначно говорить о преимуществах или недостатках той или иной схемы АКТ. Установленные тенденции могут свидетельствовать в пользу НМГ у ряда пациентов, однако для принятия окончательного решения требуется продолжение исследований в данной области.

Таблица 2

Коэффициенты корреляции между наличием ВТЭО и клиничко-лабораторными данными

	Показатели	R	P
Фоново	Летальность на стационарном этапе	0,384	<0,01
	Число факторов риска ВТЭО	0,399	<0,01
	ХВН, отеки нижних конечностей	0,352	<0,01
	Мерцательная аритмия	0,292	<0,01
	Риск по шкале Wells (2001)	0,258	<0,01
	ИБС, кардиосклероз	0,217	<0,05
	Возраст	0,206	<0,01
1 сутки	ЧСС	0,353	<0,01
	Скорость роста сгустка	-0,313	<0,05
	Креатининфосфокиназа	0,268	<0,05
	Гематокрит	0,266	<0,05
	Концентрация гемоглобина в эритроците	-0,208	<0,05
3 сутки	ЧСС	0,464	<0,01
	Начальная скорость роста сгустка на	-0,358	<0,05
	Иммобилизация	0,332	<0,01
	Диастолическое АД	0,290	<0,01
	СОЭ на	0,272	<0,01
	Депрессия сознания на	0,238	<0,01
	ПТИ на	0,223	<0,01
	ЦВК	0,201	<0,01
	Лейкоциты	0,200	<0,01
7 сутки	КФК	0,354	<0,01
	ЧСС	0,293	<0,01
	Общий билирубин	0,276	<0,01
	ПТИ	0,260	<0,01
	Иммобилизация	0,259	<0,01
	Афазия	0,233	<0,01
	АЛТ	0,224	<0,01
	Депрессия сознания	0,212	<0,01
	Уровень К+	-0,201	<0,05
14 сутки	Иммобилизация	0,391	<0,01
	Лейкоциты	0,370	<0,01
	Мочевина	0,327	<0,01
	Среднее содержание гемоглобина в 1 эр.	0,268	<0,01
	ЛДГ	0,214	<0,01
	Депрессия сознания	0,202	<0,01
	АД диастолическое	-0,216	<0,05
	АД систолическое	-0,251	<0,05
21 сутки	Балл по индексу Bartel	-0,344	<0,01
	Мочевина	0,310	<0,01
	Балл по шкале Renkin	0,291	<0,01
	Среднее содержание гемоглобина в 1 эритроцит.	0,268	<0,05

Заключение

Результаты исследования показали, что целесообразно, уже на момент госпитализации пациентов с инсультом, учитывать наличие таких факторов риска развития ВТЭО, как мерцательная аритмия, ЧСС более 75 ударов в минуту, наличие ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности, пневмонии, плевгии и глубокого гемипареза, иммобилизации более 3-х суток, хронической венозной недостаточности, возраст старше 65 лет, ВТЭО в анамнезе. При наличии трех и более указанных факторов риска необходимо в максимально ранние сроки проводить активную профилактику развития ВТЭО, не допуская при этом отмены мероприятий, проводимых в соответствии со стандартами лечения при инсульте.

С целью объективной оценки истинной картины состояния системы гемостаза и начала своевременной адекватной коррекции проводимого лечения для снижения частоты осложнений, а также для повышения эффективности терапии больным с инсультом целесообразно, помимо скринингового анализа коагулограммы, мониторировать динамику показателей состояния системы гемостаза прямым методом тромбодинамики.

При разработке стратегии антикоагулянтной терапии пациентов с инсультом необходим персонализированный подход с целью профилактики осложнений с учетом особенностей дисбаланса в системе гемостаза, риска тромботических и геморрагических осложнений.

Список литературы

1. Venketasubramanian N., Yoon B.W., Pandian J., Navarro J.C. Stroke Epidemiology in South, East, and South-East Asia: A Review. *J. Stroke*. 2017; 19(3): 286-294. DOI: 10.5853/jos.2017.00234
2. Bejot Y., Bailly H., Durier J., Giroud M. Epidemiology of stroke in Europe and trends for the 21st century. *Presse Med*. 2016; 45(12 Pt 2): 391-398. DOI: 10.1016/j.lpm.2016.10.003
3. Fukuda T., Ohashi-Fukuda N., Kondo Y., Sera T., Doi K., Yahagi N. Epidemiology, Risk Factors, and Outcomes of Out-of-Hospital Cardiac Arrest Caused by Stroke: A Population-Based Study. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(14): 3107. DOI:10.1097/MD.00000000000003107
4. Стаховская Л.В., Ключихина О.А., Богатырева М.Д., Коваленко В.В. и др. Эпидемиология инсульта в России. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013; 5: 4-10.
5. Румянцева С.А., Силина Е.В., Гомбоева Н.А., Ступин В.А., Васильев Ю.Д., Коваленко А.Л., Кабаева Е.Н. Клинико-патологические корреляции при остром инсульте, визуализируемом по КТ в разные сроки. *Антибиотики и химиотерапия*. 2015; 60(1-2): 27-34.
6. Рябинкина Ю.В., Гнедовская, М.А., Пирадов М.А. Профилактика венозных тромбозных осложнений у больных с тяжелым инсультом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015; 9: 18-23.
7. Санду Е.А., Котов А.С., Литвиненко М.А., Сорокина Е.К., Исакова Е.В., Котов С.В. Анализ эффективности программы «Оценка риска инсульта» для выявления лиц с высоким риском. *Клиническая геронтология*. 2016; 22(5-6): 10-17.
8. Ferro J.M., Bousser M.G., Canhro P., Coutinho J.M., Crasard I., Dentali F., di Minno M., Maino A., Martinelli I., Masuhr F., Aguiar de Sousa D., Stam J. European Stroke Organization guideline for the diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis — endorsed by the European Academy of Neurology. *Eur. J. Neurol*. 2017; 24(10): 1203-1213. DOI: 10.1111/ene.13381
9. Rinde L.B., Smabrekke B., Mathiesen E.B., Lushen M.L., Njålstad I., Hald E.M., Wilsgaard T., Brækkan S.K., Hansen J.B. Ischemic Stroke and Risk of Venous Thromboembolism in the General Population: The Tromsø Study. *J. Am. Heart Assoc*. 2016; 5(11): e004311. DOI: 10.1161/JAHA.116.004311
10. Фонякин А.В., Гераскина Л.А. Факторы риска, диагностика, лечение и профилактика венозных тромбозов и тромбоз-

боли? при остром инсульте. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2013; 4: 4-9.

11. Guijarro R., de Miguel-Diez J., Jimenez D., Trujillo-Santos J., Otero R., Barba R., Monreal M. Pulmonary embolism, acute coronary syndrome and ischemic stroke in the Spanish National Discharge Database. *Eur. J. Intern. Med*. 2016; 28: 65-69. DOI: 10.1016/j.ejim.2015.10.006

12. Righini M., Robert-Ebadi H., Le Gal G. Diagnosis of pulmonary embolism. *Presse Med*. 2015; 44(2): 385-391. DOI: 10.1016/j.lpm.2015.10.007

13. Mackman N. New insights into the mechanisms of venous thrombosis. *J. Clin. Invest*. 2012; 122(7): 2331-2336. DOI: 10.1172/JCI60229

14. Montaner J., Mendioroz M., Delgado P., Garcia-Berrocso T., Giral D., Merino C., Ribo M., Rosell A., Penalba A., Fernandez-Cadenas I., Romero F., Molina C., Alvarez-Sabin J., Hernandez-Guillamon M. Differentiating ischemic from hemorrhagic stroke using plasma biomarkers: the S100B/RAGE pathway. *J. Proteomics*. 2012; 75: 4758-4765. DOI: 10.1016/j.jprot.2012.01.033

15. Литвицкий П.Ф. Патология системы гемостаза. *Вопросы современной педиатрии*. 2014; 13(2): 65-76.

16. Pongmoragot J., Rabinstein A. A., Nilanont Y., Swartz R.H., Zhou L., Saposnik G. Pulmonary Embolism in Ischemic Stroke: Clinical Presentation, Risk Factors, and Outcome. *J. Am. Heart Assoc*. 2013; 2: 2-8. DOI: 10.1161/JAHA.113.000372

References

1. Venketasubramanian N., Yoon B.W., Pandian J., Navarro J.C. Stroke Epidemiology in South, East, and South-East Asia: A Review. *J. Stroke*. 2017; 19(3): 286-294. DOI: 10.5853/jos.2017.00234
2. Bejot Y., Bailly H., Durier J., Giroud M. Epidemiology of stroke in Europe and trends for the 21st century. *Presse Med*. 2016; 45(12 Pt 2): 391-398. DOI: 10.1016/j.lpm.2016.10.003
3. Fukuda T., Ohashi-Fukuda N., Kondo Y., Sera T., Doi K., Yahagi N. Epidemiology, Risk Factors, and Outcomes of Out-of-Hospital Cardiac Arrest Caused by Stroke: A Population-Based Study. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(14): 3107. DOI:10.1097/MD.00000000000003107
4. Стаховская Л.В., Ключихина О.А., Богатырева М.Д., Коваленко В.В. [Epidemiology of stroke in Russia]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova [Journal of Neurology and Psychiatry. S.S. Korsakov]*. 2013; 5: 4-10 (in Russian).
5. Rummyantseva S.A., Silina E.V., Gomboeva N.A., Stupin V.A., Vasiliev Y.U.D., Kovalenko A.L., Kabayeva E.N. [Clinical and pathophysiological correlations in acute stroke, CT visualized at different times]. *Antibiotiki i Khimioterapiya [Antibiotics and chemotherapy]*. 2015; 60(1-2): 27-34 (in Russian).
6. Ryabinkina Ju.V., Gnedovskaja, M.A., Piradov M.A. [Prophylaxis of venous thromboembolic complications in patients with severe stroke]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova [Journal of Neurology and Psychiatry. S.S. Korsakov]*. 2015; 9: 18-23 (in Russian)
7. Sandu E.A., Kotov A.S., Litvinenko M.A., Sorokina E.K., Isakova E.V., Kotov S.V. [Analysis of the effectiveness of the «Stroke Risk Assessment» program to identify high-risk individuals]. *Klinicheskaja gerontologija [Clinical gerontology]*. 2016; 22(5-6): 10-17 (in Russian).
8. Ferro J.M., Bousser M.G., Canhro P., Coutinho J.M., Crasard I., Dentali F., di Minno M., Maino A., Martinelli I., Masuhr F., Aguiar de Sousa D., Stam J. European Stroke Organization guideline for the diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis — endorsed by the European Academy of Neurology. *Eur. J. Neurol*. 2017; 24(10): 1203-1213. DOI: 10.1111/ene.13381
9. Rinde L.B., Smabrekke B., Mathiesen E.B., Lushen M.L., Njålstad I., Hald E.M., Wilsgaard T., Brækkan S.K., Hansen J.B. Ischemic Stroke and Risk of Venous Thromboembolism in the General Population: The Tromsø Study. *J. Am. Heart Assoc*. 2016; 5(11): e004311. DOI: 10.1161/JAHA.116.004311
10. Fonjakin A.V., Geraskina L.A. [Risk factors, diagnosis, treatment and prevention of venous thrombosis and thromboembolism in acute stroke]. *Nevrologija, neiropsihiatrija, psihosomatika [Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics]*. 2013; 4: 4-9 (in Russian).
11. Guijarro R., de Miguel-Diez J., Jimenez D., Trujillo-Santos J., Otero R., Barba R., Monreal M. Pulmonary embolism, acute coronary syndrome and ischemic stroke in the Spanish National Discharge Database. *Eur. J. Intern. Med*. 2016; 28: 65-69. DOI: 10.1016/j.ejim.2015.10.006

12. Righini M., Robert-Ebadi H., Le Gal G. Diagnosis of pulmonary embolism. *Presse Med.* 2015; 44(2): 385-391. DOI: 10.1016/j.lpm.2015.10.007

13. Mackman N. New insights into the mechanisms of venous thrombosis. *J. Clin. Invest.* 2012; 122(7): 2331-2336. DOI: 10.1172/JCI60229

14. Montaner J., Mendioroz M., Delgado P., Garcia-Berrocso T., Giralto D., Merino C., Ribo M., Rosell A., Penalba A., Fernandez-Cadenas I., Romero F., Molina C., Alvarez-Sabin J., Hernandez-Guillamon M. Differentiating ischemic from hemorrhagic

stroke using plasma biomarkers: the S100B/RAGE pathway. *J. Proteomics.* 2012; 75: 4758-4765. DOI: 10.1016/j.jprot.2012.01.033

15. Litvickij P.F. [Pathology of the hemostatic system]. *Voprosy sovremennoi pediatrii [Questions of modern pediatrics]*. 2014; 13(2): 65-76 (in Russian).

16. Pongmoragot J., Rabinstein A. A., Nilanont Y., Swartz R.H., Zhou L., Saposnik G. Pulmonary Embolism in Ischemic Stroke: Clinical Presentation, Risk Factors, and Outcome. *J. Am. Heart Assoc.* 2013; 2: 2-8. DOI: 10.1161/JAHA.113.000372

Сведения об авторах

Силина Екатерина Владимировна — доктор медицинских наук, профессор кафедры патологии человека Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Кабаева Екатерина Николаевна — соискатель кафедры патологии человека Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Ступин Виктор Александрович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии №1 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Тяжелников Андрей Александрович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения, экономики здравоохранения Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный врач государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Консультативно-диагностическая поликлиника № 121» Департамента здравоохранения города Москвы, главный внештатный специалист по первичной медико-санитарной помощи взрослому населению Департамента здравоохранения города Москвы

Синельникова Татьяна Георгиевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологии человека Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Румянцева Софья Алексеевна — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры неврологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации