



Проблемы свертывающей системы крови и тромбоемболические осложнения в остром периоде инсульта

Силина Е.В.¹ • Румянцева С.А.² • Кабаева Е.Н.¹ • Ступин В.А.²

Силина Екатерина Владимировна – д-р мед. наук, профессор кафедры патологии человека Института профессионального образования¹
✉ 119311, г. Москва, проспект Вернадского, 9/10–339, Российская Федерация. Тел.: +7 (916) 710 12 65. E-mail: silinaekaterina@mail.ru

Румянцева Софья Алексеевна – д-р мед. наук, профессор кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей²

Кабаева Екатерина Николаевна – аспирант кафедры патологии человека Института профессионального образования¹

Ступин Виктор Александрович – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии № 1 лечебного факультета²

Актуальность. Высокая распространенность инсульта и сохраняющаяся летальность, в том числе у каждого четвертого больного за счет тромбоемболических осложнений, обуславливают необходимость продолжать поиск клинически точных и технологически удобных методов своевременного контроля за состоянием свертывающей/антисвертывающей системы и прогнозирования развития венозных тромбозов и тромбоемболий. **Цель** – улучшение результатов диагностики и лечения больных с острым инсультом различного характера на основании изучения системы гемостаза и механизмов развития венозных тромбоемболических осложнений (ВТЭО). **Материал и методы.** В исследование включены 145 пациентов с острым церебральным инсультом (средний возраст $69 \pm 13,2$ года; 75 мужчин и 70 женщин), госпитализированных в нейрореанимационное отделение в период от 6 до 24 часов от начала заболевания с верифицированным с помощью спиральной компьютерной томографии диагнозом. У 104 (71,7%) пациентов инсульт был ишемическим, у 41 (28,3%) – геморрагическим. Все пациенты при госпитализации имели различную степень депрессии сознания. Всем больным проведен комплексный мониторинг в динамике, включающий компьютерную томографию, общий и неврологический осмотр, оценку неврологического и функционального статусов, рентгенографию органов грудной клетки, ультразвуковое исследование конечностей, исследование гемостаза скрининговым методом и прямым методом «Тромбодинамика». **Результаты.** В 95% случаев выявлены факторы риска ВТЭО, которые развились у 40 (27,6%)

пациентов. Самым частым осложнением была тромбоемболия легочной артерии – 90% случаев ВТЭО (24,8% от всех 145 больных). С развитием ВТЭО коррелировала госпитальная летальность ($r=0,384$; $p<0,01$), составившая 44,1% ($n=64$). Исход ишемического инсульта в основном зависел от развития ВТЭО (ВТЭО были у 58,5% умерших пациентов с ишемическим инсультом и у 26,1% с геморрагическим инсультом) и других отягощающих его течение осложнений, а исход геморрагического инсульта предопределял размер очага, коррелирующий с тяжестью клинической симптоматики. Продемонстрирована низкая информативность скрининговых показателей коагулограммы в отношении состояния гемостаза. Развитие ВТЭО коррелировало с невыраженной гиперкоагуляцией в первые дни заболевания, сменяющейся в короткие сроки на гипокоагуляцию, что информативно определялось с помощью теста «Тромбодинамика». **Заключение.** Учитывая высокую частоту развития ВТЭО у пациентов с тяжелым инсультом наряду с низкой информативностью скрининговых показателей коагулограммы, целесообразно применение прямых методов исследования гемодинамики и индивидуализированного подхода к проведению профилактической и лечебной антикоагулянтной терапии.

Ключевые слова: инсульт, венозные тромбоемболические осложнения, тромбоемболия легочной артерии, тромбоз глубоких вен, исход, антикоагулянтная терапия, тромбодинамика

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-3-270-279

¹ ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2, Российская Федерация

² ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1, Российская Федерация



В последнее десятилетие во всех странах мира отмечено увеличение продолжительности жизни, что сопряжено с ростом количества пациентов с сердечно-сосудистыми катастрофами. Если вопросам профилактики и лечения пациентов с инфарктом миокарда посвящено много работ [1–4], то тромбоэмболическим осложнениям у больных с церебральным инсультом до сих пор многие неврологи не уделяют должного внимания. Учитывая, что по данным территориально-популяционного регистра церебральный инсульт ежегодно поражает более 600 тыс. россиян, при этом уровень инвалидизации не опускается ниже 70–80% [5–8], проблема инсульта представляется важнейшей медико-социальной задачей, а поиск путей улучшения результатов лечения – приоритетным направлением.

Прогноз и исход церебрального инсульта определяется не только характером, объемом и локализацией поражения головного мозга, сопутствующей соматической патологией, но и присоединением экстрацеребральных осложнений в остром периоде заболевания. Из них к числу лидирующих относятся венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) [9–13]. В отсутствие профилактических мероприятий у 75% больных развиваются тромбозы глубоких вен нижних конечностей или усугубляется тяжесть тромбозов, имевших место у таких пациентов в преморбидном состоянии [14–15]. При инсульте ВТЭО выступают третьей по частоте причиной смерти с долей от 8 до 31% [16–18].

Цель настоящего исследования – улучшение результатов диагностики и лечения больных с острым инсультом различного характера на основании изучения системы гемостаза и механизмов развития ВТЭО.

Материал и методы

В проспективное клинико-инструментальное исследование вошли 145 пациентов с острым церебральным инсультом (средний возраст $69 \pm 13,2$ года; 75 мужчин и 70 женщин), госпитализированных в нейрореанимационное отделение в период от 6 до 24 часов от начала заболевания с верифицированным с помощью спиральной компьютерной томографии диагнозом. У 104 (71,7%) пациентов был ишемический инсульт, у 41 (28,3%) – геморрагический инсульт. В исследование включались только тяжелые пациенты, имевшие при госпитализации различную степень депрессии сознания – от сонливости до комы (по шкале комы Глазго от 6 до 14 баллов),

а также с выраженностью неврологической симптоматики по NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale – Шкала инсульта Национального института здоровья) не менее 6 баллов (табл. 1).

По данным спиральной компьютерной томографии, проводимой при госпитализации в период от 7 до 24,5 часа от начала появления клинических симптомов заболевания, объем инсульта варьировал в широких пределах и в среднем составил 13 см^3 (средний объем ишемического инсульта – $59,08 \pm 9,5 \text{ см}^3$ (медиана – $11,3 \text{ см}^3$), геморрагического инсульта – $30,26 \pm 7,3 \text{ см}^3$ (медиана – $32,37 \text{ см}^3$)).

Согласно стандартам оказания медицинской помощи всем больным в отсутствие противопоказаний назначалась антикоагулянтная терапия – нефракционированный гепарин (по 5 тыс. ЕД 3–6 раз в сутки) и/или низкомолекулярные гепарины (надропарин кальция по 0,3 мл 2 раза в сутки или эноксипарин натрия по 0,4 мл 2 раза в сутки). Использовались разные схемы: назначение только нефракционированного гепарина на весь период госпитализации, назначение только низкомолекулярных гепаринов и смена терапии низкомолекулярным гепарином на нефракционированный гепарин. Больным с ишемическим инсультом антикоагулянтная терапия проводилась с первых суток заболевания, при геморрагическом инсульте – с 3–5-х суток. Помимо лекарственной профилактической терапии ВТЭО использовали эластическую компрессию (эластическое бинтование, компрессионный трикотаж).

Всем больным проведен комплексный клинико-инструментальный мониторинг в динамике, который включал в себя следующие обследования: общий осмотр, анализ жалоб и медицинской документации; нейровизуализационное исследование (спиральная компьютерная томография); оценку факторов риска ВТЭО (шкала Wells 2000, индивидуализированный подход к расчету риска ВТЭО); оценку неврологического статуса (шкала NIHSS); оценку функционального статуса (шкала Рэнкина, индекс Бартел); рентгенографию органов грудной клетки; ультразвуковое исследование конечностей, спиральную компьютерную ангиопульмонографию (по показаниям); исследование гемостаза скрининговым методом коагулограммы; исследование гемостаза прямым методом «Тромбодинамика».

Метод «Тромбодинамика» основан на видеомикроскопии фибринового сгустка, растущего от имитированной поврежденной сосудистой стенки. Тест является чувствительным как к состояниям гипокоагуляции, так и к прокоагулянтным

**Таблица 1.** Характеристика пациентов с ишемическим и геморрагическим инсультом

Характеристика	Пациенты с ишемическим инсультом (n = 104)	Пациенты с геморрагическим инсультом (n = 41)	p (критерий χ^2)	Всего (n = 145)
Пол, %: мужчины / женщины	49/51	58,5/41,5	0,199	51,7/48,3
Возраст, годы*	71,9 ± 11,03	61,3 ± 14,5	0,001	69,0 ± 13,2
Повторное острое нарушение мозгового кровообращения, n (%)	63 (60,6)	4 (9,8)	0,001	67 (46,2)
Артериальная гипертензия, n (%)	102 (98,1)	37 (90,2)	0,054	139 (95,9)
Мерцательная аритмия, n (%)	64 (61,5)	18 (43,9)	0,041	82 (56,6)
Сахарный диабет, n (%)	43 (42,2)	15 (34,9)	0,137	58 (40)
Сердечная недостаточность, n (%)	51 (49)	12 (29,3)	0,023	63 (43,4)
Уровень сознания, n (%):				
сонливость	73 (70,2)	19 (43,3)	0,001	92 (63,4)
оглушение	25 (24)	11 (26,8)		36 (24,9)
сопор	5 (4,8)	7 (17,1)		12 (8,3)
кома	1 (1)	4 (9,8)		5 (3,4)
Тяжесть инсульта по NIHSS, n (%):				
тяжелый (12–21 балл)	44 (42,3)	25 (61)	0,034	69 (47,6)
средней тяжести (7–11 баллов)	60 (57,7)	16 (39)		76 (52,4)
Объем инсульта, n (%):				
< 10 см ³	39 (37,5)	6 (14,6)	0,356	45 (31)
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)

*Данные представлены в виде средней величины и стандартного отклонения (M ± m)

изменениям. Ключевой момент исследования базируется на активации свертывания от поверхности кюветы, на которую нанесено структурированное нанопокрывание из молекул тканевого фактора, запускающего процесс роста фибринового сгустка. Метод позволяет воссоздать и визуализировать пространственный процесс образования сгустка от стенки сосуда вглубь его просвета, фиксируемый цифровой камерой. Оценка состояния гемостаза проводилась по следующим маркерам теста «Тромбодинамика»: скорость роста сгустка, время задержки роста сгустка, плотность и размер сгустка, образование спонтанных сгустков, которых в норме нет [19, 20].

Для статистической обработки результатов исследования использовали программное обеспечение SPSS17.0 и Statistica 6.0. Качественные переменные сравнивали с помощью теста χ^2 (анализ таблиц сопряженности), две независимые непараметрические выборки – при помощи критерия Манна – Уитни, для множественного сравнения применяли критерий Краскелла – Уоллиса. Для

определения взаимосвязи показателей тромбодинамики с клинико-лабораторными признаками и исходом заболевания проведен корреляционный анализ по методам Пирсона и Спирмана. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В ходе исследования выявлено, что у 95% больных острым инсультом имелось сочетание различных факторов риска развития венозных тромбозов. Лидирующими оказались возраст более 65 лет (77,2%), гемиплегия и глубокий парез (70,3%), ассоциированная с длительной иммобилизацией мерцательная аритмия (56,6%), сердечная недостаточность (43,4%), ВТЭО в анамнезе (21,4%), установка центрального венозного катетера (32,5%) и искусственная вентиляция легких (13,2%). Хроническая венозная недостаточность и отеки нижних конечностей зарегистрированы у каждого второго пациента (49,1%). Высокий риск ВТЭО по шкале Wells определялся у 46,2% пациентов, средний – 27,6%, низкий – 26,2%, при этом



риск развития ВТЭО при ишемическом и геморрагическом инсульте был статистически сопоставим ($p > 0,05$).

Проведенное прижизненное комплексное клинко-инструментальное исследование, а также данные аутопсии позволили установить, что у 27,6% пациентов с тяжелым инсультом (29,8% при ишемическом и 22% при геморрагическом инсульте) преимущественно на 2–3-й неделе госпитализации развились клинические признаки ВТЭО, приведшие к летальному исходу на стационарном этапе в 75% случаев. Самым частым видом ВТЭО была тромбоэмболия легочной артерии (90% от ВТЭО; 24,8% от всех 145 больных). При этом многие ВТЭО первоначально были диагностированы как пневмония, сердечная недостаточность и другие маскирующие патологии. Два случая тромбоэмболии легочной артерии были диагностированы только при аутопсии, при жизни расценивались как пневмония.

На госпитальном этапе умерли 64 (44,1%) пациента, из них 41 (39,4%) с ишемическим и 23 (56,1%) с геморрагическим инсультом ($p = 0,05$). С развитием ВТЭО прямо коррелировала госпитальная летальность ($r = 0,384$; $p < 0,01$). У 46,9% умерших были ВТЭО. Сроки госпитальной летальности варьировали от 1 до 65 суток. Самая высокая летальность зарегистрирована на 8–22-й день ($n = 39$; 60,9% от 64 умерших и 26,9% от всех 145 пациентов, включенных в исследование), то есть на 2-й и 3-й неделе госпитализации, как и сроки развития ВТЭО.

Согласно патологоанатомическим данным, самой частой причиной смерти было основное заболевание и ассоциированные с ним осложнения (отек головного мозга, изменения объема повреждения, повторная ишемия и кровоизлияние), это было установлено в 18 случаях (28,1% от общей летальности; 12,4% от всех 145 включенных в исследование пациентов). Тромбоэмболия легочной артерии как причина смертельного исхода зафиксирована в 14 (21,9%) случаях, что составляет 35% от общего числа больных с развитием ВТЭО и 46,6% от всех летальных исходов пациентов с наличием тромбозов и эмболий. Синдром полиорганной недостаточности как непосредственная причина смерти зарегистрирован в 23,4% наблюдений. На долю инфекционных осложнений пришлось 20,3% летальных исходов, лидирующая позиция среди которых принадлежит пневмониям, причем данная форма экстрацеребральной патологии встречалась у 62,5% умерших пациентов. У 80% больных с ВТЭО выявлена пневмония различных степеней тяжести, что в 2,7 раза больше

частоты встречаемости данного осложнения в группе больных без ВТЭО ($p < 0,001$). У умерших пациентов с ВТЭО данное осложнение встречалось в 80% случаев, что в 1,3 раза чаще, чем в группе умерших больных без развития ВТЭО ($p < 0,05$). На долю других причин летальных исходов (инфаркт миокарда, прогрессирование тяжелой хронической недостаточности левых отделов сердца с вовлечением правых отделов сердца, тяжелое течение бронхиальной астмы, декомпенсация хронической почечной недостаточности) пришлось 6,3% случаев (рис. 1).

Установлено, что исход ишемического инсульта в основном зависел от развития ВТЭО и других отягчающих его течение осложнений, а исход геморрагического инсульта предопределял размер очага, коррелирующий с тяжестью клинической симптоматики. Так, ВТЭО были у 58,5% умерших пациентов с ишемическим инсультом и у 26,1% – с геморрагическим, что в 2,5 раза меньше. У пациентов с геморрагическим инсультом летальность при больших гематомах ($> 30 \text{ см}^3$) была вдвое выше, чем при гематомах менее 30 см^3 , а при ишемическом инсульте данное различие было значимо меньше. Установлено также, что летальность при инсульте различного характера, сопровождающемся развитием ВТЭО, растет пропорционально морфологическому объему очага инсульта (рис. 2, 3).

Анализ динамики скрининговых показателей коагулограммы продемонстрировал гиперкоагуляцию на 1-е сутки, зарегистрированную у большинства больных по показателям активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), международного нормализованного отношения, фибриногена. На 3-и сутки

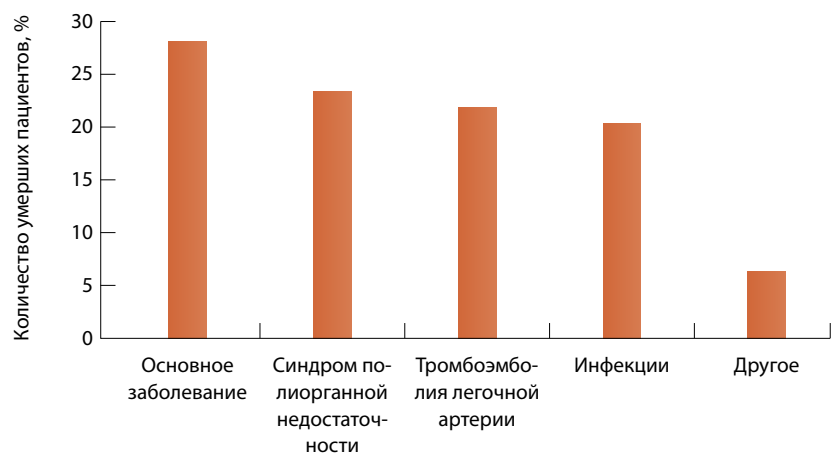


Рис. 1. Структура летальности у больных острым нарушением мозгового кровообращения по данным патологоанатомических диагнозов ($n = 64$)

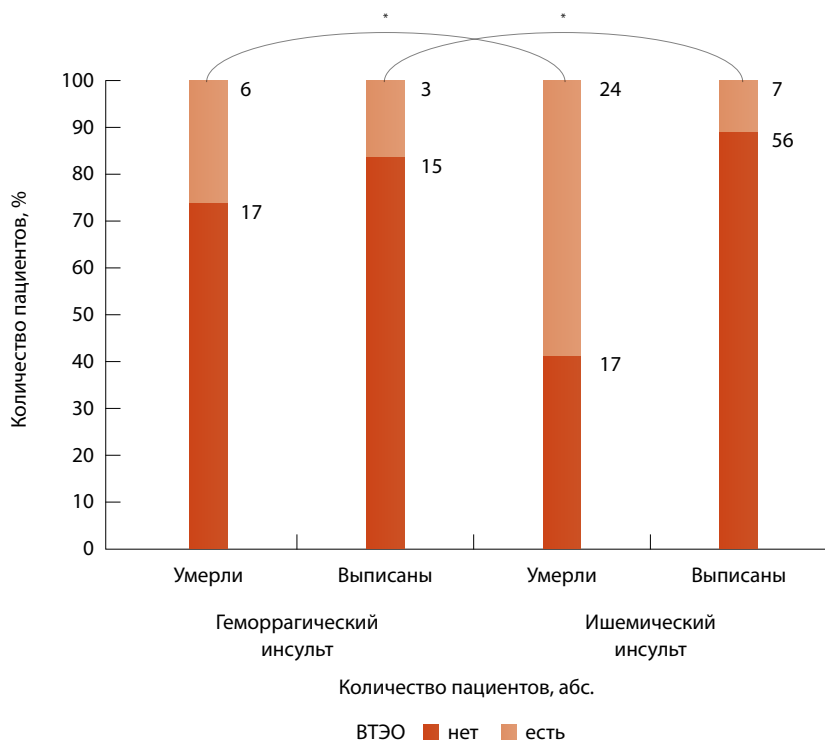


Рис. 2. Госпитальный исход при ишемическом и геморрагическом инсульте в зависимости от развития венозных тромбозов (ВТЭО); * $p < 0,05$ (критерий χ^2) – статистически значимое различие показателей между группами умерших пациентов с геморрагическим и ишемическим инсультом, между группами выписанных пациентов с геморрагическим и ишемическим инсультом, а также между группами умерших и выписанных пациентов с ишемическим инсультом

гиперкоагуляция сохранялась, но была менее выраженной. К 7-му дню установлена нормализация средних значений скрининговых показателей гемостаза, а к 14-м суткам инсульта отмечена незначимая тенденция к гипокоагуляции. Несмотря на сохраняющуюся динамику от гиперкоагуляции к гипокоагуляции, средние показатели протромбинового времени и протромбинового индекса (ПТИ) были в пределах нормальных значений на протяжении всего периода наблюдения.

Анализ динамики стандартных показателей коагулограммы у пациентов с ВТЭО и без таковых показал, что в большей степени гиперкоагуляция была у пациентов с развившимися ВТЭО. Достоверные статистически значимые различия были установлены на 1-е сутки по показателю АЧТВ и на 1-е и 3-и сутки – по ПТИ. Несмотря на полученные различия анализ 95% доверительного интервала показателей не выявил прогностически значимых различий, выше или ниже которых можно предположить развитие ВТЭО. На 14-е сутки зарегистрирован диссонанс коагуляционного потенциала, в частности, по показателю АЧТВ – тенденция к гиперкоагуляции, а по ПТИ – к гипокоагуляции (рис. 4).

Важно отметить, что у 9% больных в стационаре развились различные геморрагические осложнения, преимущественно на 2–3-й неделе. По показателю ПТИ тенденция к гипокоагуляции

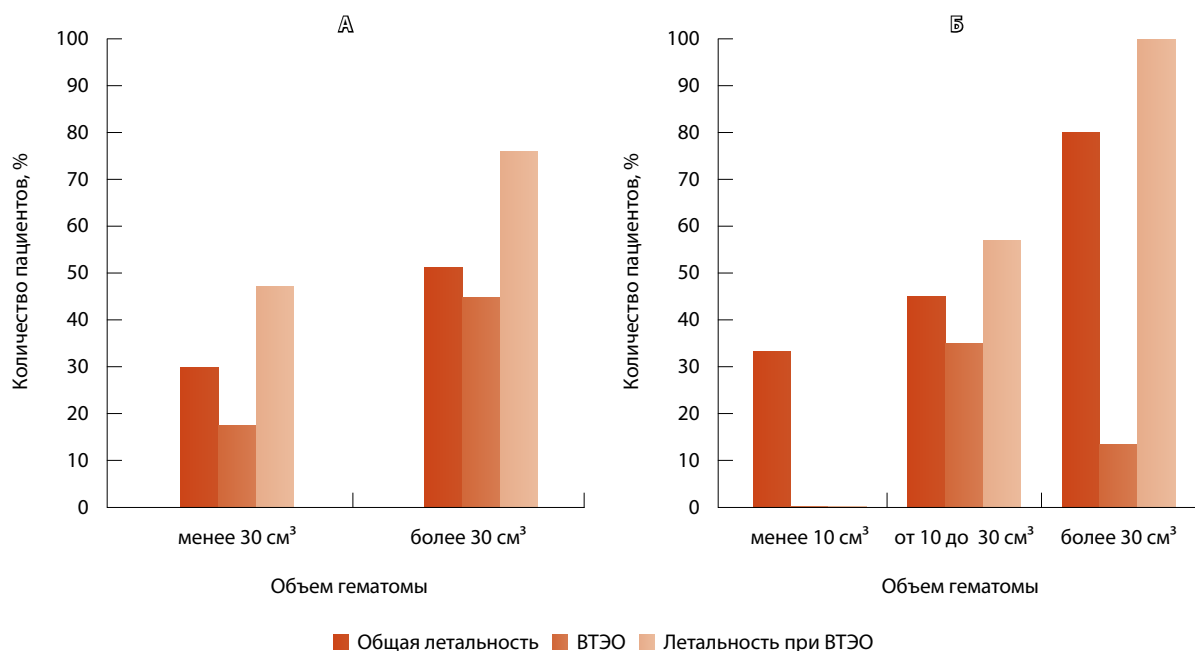


Рис. 3. Зависимость характера (А – ишемический инсульт, Б – геморрагический инсульт), исхода и объема инсульта от развития венозных тромбозов (ВТЭО)



прослеживалась на 7–14-е сутки. Так, у пациентов без ВТЭО и геморрагических осложнений ПТИ был ниже нормы на 7-е сутки в 38% наблюдений, а на 14-е сутки – в 46%. При развитии ВТЭО гипокоагуляция зарегистрирована на 14-е сутки в 53% наблюдений, а у пациентов с геморрагическими осложнениями – на 14-е сутки в 60%. Остальные показатели, включая АЧТВ, были мало информативны в отношении гипокоагуляции.

Прямой метод исследования «Тромбодинамика» определял на 1-е и 3-и сутки гиперкоагуляцию, сменяющуюся гипокоагуляцией на 7-е и 14-е сутки. Образование спонтанных сгустков, которых в норме быть не должно, зарегистрировано у 10–24% больных на протяжении всего исследования, при этом наибольшая частота отмечена на 3-и сутки исследования (табл. 2).

Согласно результатам прямого теста «Тромбодинамика», у пациентов с ВТЭО выраженность гиперкоагуляции на 1-е сутки была меньше, чем у пациентов без ВТЭО, в частности показатель скорости роста сгустка в среднем был на 21% меньше у пациентов без ВТЭО ($p < 0,05$). Установлено, что развитие ВТЭО при инсульте коррелирует со скоростью смены гиперкоагуляции на гипокоагуляцию. Наиболее информативным был показатель скорости роста сгустка: на 1-е сутки у 40% пациентов с ВТЭО он был в пределах нормы, у 12% – на уровне гиперкоагуляции,

Таблица 2. Изменение показателей тромбодинамики у больных с острым церебральным инсультом

Показатель	Норма	1-е сутки	3-и сутки	7-е сутки
Скорость роста сгустка, мкм/мин	20–30	28,5 26,8/35,08	30,9* 29,34/46,03	23,8 13,62/31,67
Время задержки роста сгустка, мин	0,3–1,5	0,9 0,9/1,2	0,9 0,7/1,2	0,9 0,8/1,0
Начальная скорость роста сгустка, мкм/мин	35–50	57,1 47,7/57,5	56 48,6/59,4	47 41,32/57,7
Плотность сгустка, усл. ед.	16000–32000	33472 30429/33594	32008 21431/31969	34239 28190/35567
Размер сгустка через 30 мин, мкм	800–1200	1189 1077/1235	1198 864/1316	1003 765/1214
Спонтанные сгустки, % пациентов				
есть		82	76,2	90
нет		18	23,8	10

Результаты представлены в виде: первая строка – медиана (Me), вторая строка – нижний и верхний квартили (25%/75%)

* $p < 0,05$ – статистически значимое отличие показателя от нормы (критерий Манна – Уитни)

а к 7-м суткам значительно снижался до уровня гипокоагуляции в 67% случаев (рис. 5). Анализ 95% доверительного интервала показал: если скорость роста сгустка была ниже 15 мкм/мин и показатель уменьшался более чем на 10% за 2–3 дня,

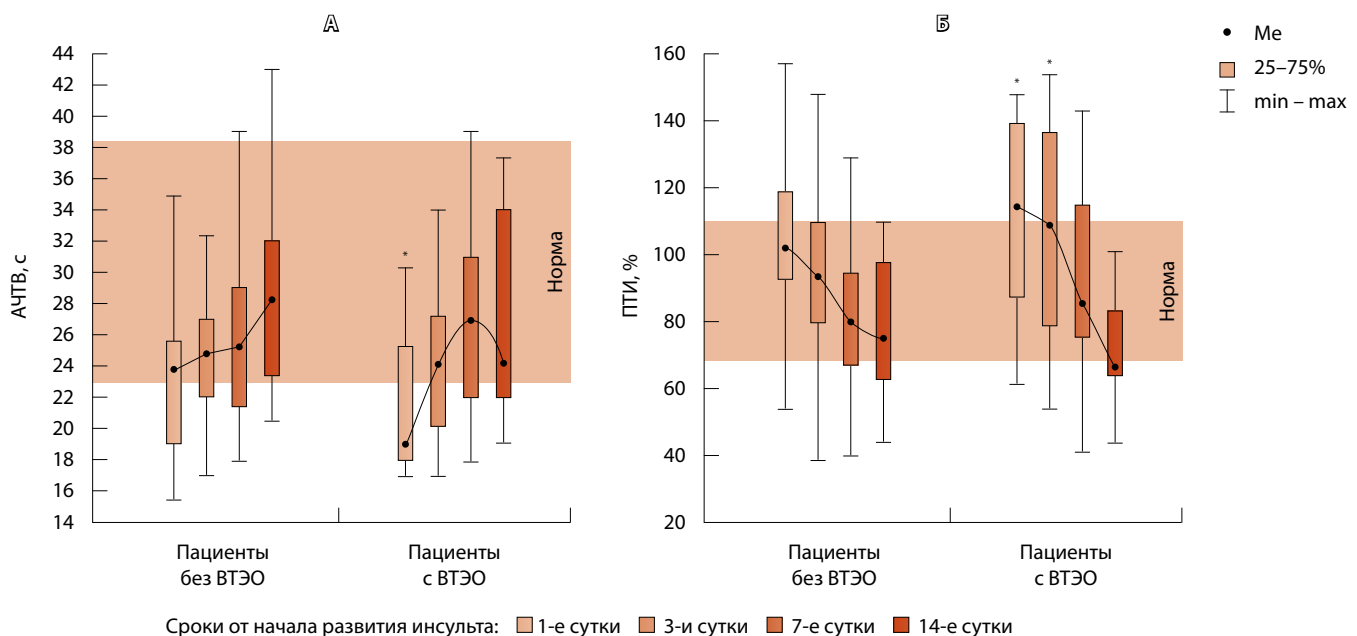


Рис. 4. Динамика показателей: **А** – активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и **Б** – протромбинового индекса (ПТИ) у больных инсультом в зависимости от наличия венозных тромбозомболических осложнений (ВТЭО); * $p < 0,05$ (критерий Манна – Уитни) – статистически значимое различие показателей между группами пациентов с ВТЭО и без таковых



• Me
■ 25–75%
┆ min – max

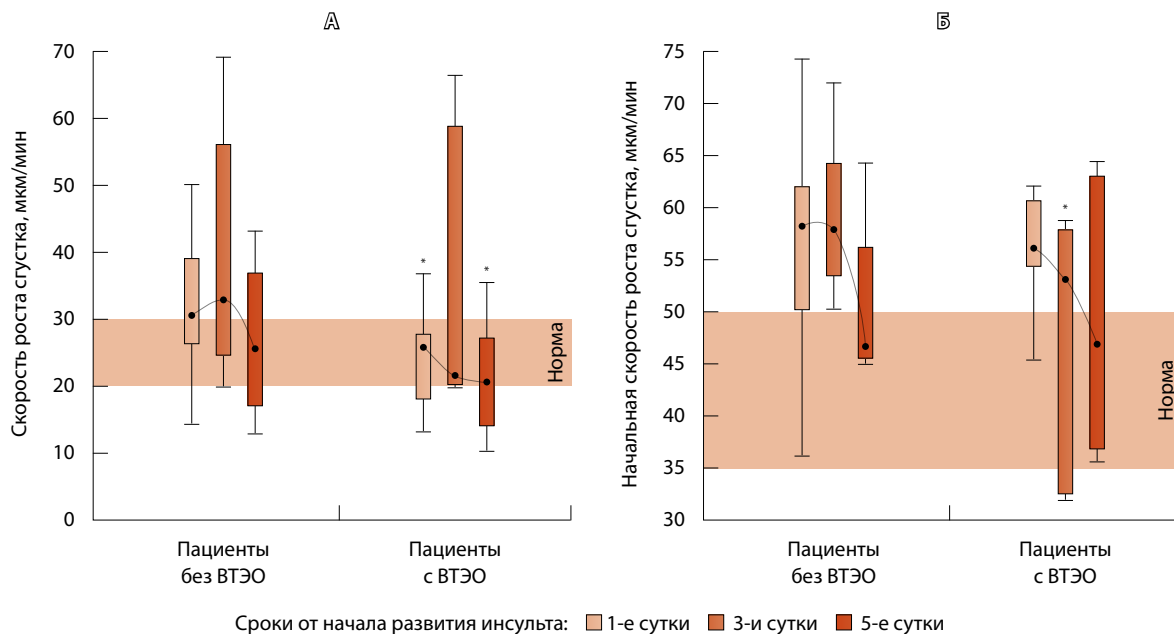


Рис. 5. Динамика показателей скорости роста сгустка (А) и начальной скорости роста сгустка (Б) у больных инсультом в зависимости от наличия венозных тромбозэмболических осложнений (ВТЭО); * $p < 0,05$ (критерий Манна – Уитни) – статистически значимое различие показателей между группами пациентов с ВТЭО и без таковых

это коррелировало с высоким риском развития ВТЭО.

Проанализирована эффективность назначения стандартных доз антикоагулянтной терапии в зависимости от ее сроков. Согласно полученным результатам, применение моноантикоагулянтной терапии гепарином более 20 дней приводило к усугублению имевшихся гемостатических нарушений и развитию ВТЭО. Длительное (свыше 2 недель) назначение стандартных доз низкомолекулярных гепаринов у пациентов с геморрагическим инсультом сопряжено с высокой частотой летальных исходов. Назначение сменной схемы антикоагулянтной терапии со сроком 1–2 недели ассоциировалось с низкой – относительно других схем – летальностью и частотой развития ВТЭО.

Обсуждение

ВТЭО – грозное экстрацеребральное осложнение тяжелых больных с инсультом, поражающее каждого четвертого пациента и сопровождающееся высокой летальностью. Это обуславливает необходимость постоянного контроля за состоянием системы гемодинамики.

Скрининговые показатели гемостаза, в отличие от прямого метода, характеризуются значимой задержкой во времени, что затрудняет выявление истинной картины состояния гемодинамики. Как следствие, в большинстве случаев

такие тесты оказываются неинформативными. Показатель АЧТВ не отражает степень гипокоагуляции, а значит, не позволяет подбирать лечебные дозировки при антикоагулянтной терапии. В результате назначение антикоагулянтной терапии по общепринятым стандартным схемам без индивидуализированного подхода с использованием принятых подходов к оценке состояния гемостаза, риска тромботических и геморрагических осложнений, а также выбору вида, дозы и схем антикоагулянтной терапии увеличивает частоту неблагоприятных исходов инсульта.

Коррелирующая с неблагоприятным исходом высокая частота развития ВТЭО наряду с высоким риском их развития обуславливают необходимость адекватного динамического контроля за состоянием гемостаза и проведения своевременной адекватной профилактики тромбозов и тромбоземболий с первых суток заболевания. Важно учитывать число факторов риска развития ВТЭО. Это может помочь клиницисту спрогнозировать неблагоприятный исход в большей степени ($r = 0,483$; $p < 0,01$), нежели оценка рисков по шкале Wells ($r = 0,35$; $p < 0,01$). При наличии пяти и более факторов риска необходимо в максимально ранние сроки проводить активную профилактику развития ВТЭО. Для выявления истинной картины состояния гемостаза и своевременной коррекции лечения, направленной на



снижение осложнений и улучшение госпитальных результатов терапии, больным с инсультом различного характера целесообразно помимо скринингового анализа коагулограммы проводить исследование динамики гемостаза прямым методом «Тромбодинамика».

Выводы

1. У 95% больных острым инсультом выявлены различные факторы риска развития венозных тромбозов и их сочетание. Высокий риск ВТЭО определялся в 46,2% случаев, средний – 27,6%, низкий – 26,2%, при этом риск развития ВТЭО при ишемическом и геморрагическом инсульте был сопоставим.
2. ВТЭО развились у 27,6% пациентов с тяжелым инсультом (у 29,8% при ишемическом и у 22% при геморрагическом инсульте), преимущественно на 2–3-й неделе госпитализации, и в 75% случаев привели к летальному исходу. Самым частым видом ВТЭО была тромбоэмболия легочной артерии (24,8% от всех больных, 90% от венозных тромбозов). С развитием ВТЭО прямо коррелировала госпитальная летальность ($r=0,384$; $p<0,01$). Исход ишемического инсульта в основном зависел от развития ВТЭО (ВТЭО были у 58,5% умерших пациентов с ишемическим инсультом) и других отягчающих его течение осложнений, а исход геморрагического инсульта предопределял размер очага, коррелирующий с тяжестью клинической симптоматики. Летальность при инсульте различного характера с развитием ВТЭО росла пропорционально объему инсульта.
3. Скрининговые показатели коагулограммы определяли склонность к гиперкоагуляции на 1–3-и сутки, нормализацию показателей на 7-е сутки и тенденцию к гипокоагуляции

- на 14-е сутки инсульта, что в большей степени было выражено у пациентов с ВТЭО, геморрагическим инсультом и неблагоприятным исходом. Прямой метод исследования «Тромбодинамика» определял гиперкоагуляцию на 1-е сутки и в меньшей степени на 3-и, которая у большинства больных сменялась гипокоагуляцией на 7-е и 14-е сутки инсульта. Показатель АЧТВ не отражал степень гипокоагуляции. Остальные скрининговые показатели гемостаза, в отличие от прямого метода, отличались задержкой во времени выявления истинной картины состояния гемодинамики.
4. У пациентов с инсультом развитие ВТЭО коррелировало со скоростью смены гиперкоагуляции на гипокоагуляцию, при этом фоновый гиперкоагуляционный потенциал не связан с развитием ВТЭО. Наиболее информативным был показатель скорости роста сгустка: на 1-е сутки у 40% пациентов с ВТЭО он был в пределах нормы, у 12% – на уровне гиперкоагуляции (у больных без ВТЭО – у 21 и 52% соответственно), а к 7-м суткам значимо снижался до уровня гипокоагуляции в 67% наблюдений (у пациентов без ВТЭО – в 34%).
 5. Назначение стандартных доз моноантикоагулянтной терапии гепарином в течение длительного времени (более 20 дней) приводило к усугублению имевшихся гемостатических нарушений и развитию ВТЭО. Длительное (более 2 недель) назначение стандартных доз низкомолекулярных гепаринов у пациентов с геморрагическим инсультом сопряжено с высокой частотой летальных исходов. Назначение сменной схемы антикоагулянтной терапии со сроком 1–2 недели ассоциировано с низкими, относительно других схем, летальностью и частотой развития ВТЭО. ☺

Литература

1. Беленков ЮН, Оганов РГ, ред. Кардиология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 1232 с.
2. Оганов РГ, Тимофеева ТН, Колтунов ИЕ, Константинов ВВ, Баланова ЮА, Капустина АВ, Лельчук ИН, Шальнова СА, Деев АД. Эпидемиология артериальной гипертензии в России. Результаты федерального мониторинга 2003–2010 гг. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011;10(1):9–13.
3. Appel LJ, Frohlich ED, Hall JE, Pearson TA, Sacco RL, Seals DR, Sacks FM, Smith SC Jr, Vafiadis DK, Van Horn LV. The importance of population-wide sodium reduction as a means to prevent cardiovascular disease and stroke: a call to action from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(10):1138–43. doi: 10.1161/CIR.0b013e31820d0793.
4. Grenfell R, Lee R, Stavreski B, Page K. The hidden epidemic of hypertension. *Heart Lung Circ*. 2014;23(4):381–2. doi: 10.1016/j.hlc.2013.11.013.
5. Румянцева СА, Силина ЕВ, Свищева СП, Комаров АН. Медицинские и организационные проблемы до- и постинсультной инвалидизации. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013;111(9–2): 43–9.
6. Скорикова ЮС, Аристархова ОЮ. Инфаркт/инсульт: зеркальное отражение или искаженное зеркало. *Врач скорой помощи*. 2009;(3):47–51.
7. Стаховская ЛВ, Ключихина ОА, Богатырева МД, Коваленко ВВ. Эпидемиология инсульта в России по результатам территориально-популяционного регистра (2009–2010). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013;113(5):4–10.
8. Стародубцева ОС, Бегичева СВ. Анализ заболеваемости инсультом с использованием информационных технологий. *Фундаментальные исследования*. 2012;(8–2):424–7.



9. Румянцова СА, Ступин ВА, Афанасьев ВВ, Федин АИ, Силина ЕВ. Критические состояния в клинической практике. М.: Медицинская книга; 2011. 732 с.
10. Рябинкина ЮВ, Гнедовская ЕВ, Пирадов МА, Кунцевич ГИ. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений у больных с тяжелым инсультом. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010;110(9–2):18–23.
11. Фоякин АВ, Гераскина ЛА. Факторы риска, диагностика, лечение и профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболий при остром инсульте. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2013;(4):4–9.
12. Condliffe R, Elliot CA, Hughes RJ, Hurdman J, Maclean RM, Sabroe I, van Veen JJ, Kiely DG. Management dilemmas in acute pulmonary embolism. *Thorax*. 2014;69(2):174–80. doi: 10.1136/thoraxjnl-2013-204667.
13. Turpie AG, Hull RD, Schellong SM, Tapson VF, Monreal M, Samama MM, Chen M, Yusen RD; EXCLAIM Investigators. Venous thromboembolism risk in ischemic stroke patients receiving extended-duration enoxaparin prophylaxis: results from the EXCLAIM study. *Stroke*. 2013;44(1):249–51. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.659797.
14. Савельев ВС, Чазов ЕИ, Гусев ЕИ, Кириенко АИ, Акчурин РС, Андрияшкин ВВ, Арутюнов ГП, Бицадзе ВО, Бодыхов МК, Бритов АН, Бутенко АВ, Вавилова ТВ, Войновский ЕА, Воробьева НА, Восканян ЮЭ, Гавриленко АВ, Галстян ГМ, Гельфанд БР, Голубев ГШ, Замятин МН, Затевахин ИИ, Золкин ВН, Золотухин ИА, Кобалава ЖД, Копенкин СВ, Кузнецов НА, Кунцевич ГИ, Леонтьев СГ, Лубнин АЮ, Макацария АД, Моисеев ВС, Момот АП, Осипова НА, Острыкова ЕВ, Панченко ЕП, Переходов СН, Пирадов МА, Поддубная ИВ, Покровский АВ, Прудков МИ, Прядко СИ, Решетняк ТМ, Рябинкина ЮВ, Сапелкин СВ, Семенова МН, Смирнов СВ, Соколов ВА, Стаховская ЛВ, Терещенко СН, Стойко ЮМ, Сулимов ВА, Фокин АА, Шевела АИ, Шиманко АИ, Шулуток АМ, Явелов ИС, Яхонтов ДИ. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений. *Флебология*. 2010;4(2–1):2–37.
15. Mahan CE. Regulatory, policy and quality update for venous thromboembolism and stroke in United States hospitals. *Thromb Res*. 2012;130(4):586–90. doi: 10.1016/j.thromres.2012.07.001.
16. Бокарев ИН, Попова ЛВ. Венозный тромбоз и тромбоэмболия легочной артерии. М.: МИА; 2005. 208 с.
17. Skaf E, Stein PD, Beemath A, Sanchez J, Bustamante MA, Olson RE. Venous thromboembolism in patients with ischemic and hemorrhagic stroke. *Am J Cardiol*. 2005;96(12):1731–3. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.07.097.
18. Sostman HD, Miniati M, Gottschalk A, Matta F, Stein PD, Pistolesi M. Sensitivity and specificity of perfusion scintigraphy combined with chest radiography for acute pulmonary embolism in PLOPED II. *J Nucl Med*. 2008;49(11):1741–8. doi: 10.2967/jnumed.108.052217.
19. Soshitova NP, Karamzin SS, Balandina AN, Fadeeva OA, Kretchetova AV, Galstian GM, Pantelev MA, Ataulakhanov FI. Predicting prothrombotic tendencies in sepsis using spatial clot growth dynamics. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2012;23(6):498–507. doi: 10.1097/MBC.0b013e328352e90e.
20. Dashkevich NM, Vuimo TA, Ovsepyan RA, Surov SS, Soshitova NP, Pantelev MA, Ataulakhanov F, Negrier C. Effect of pre-analytical conditions on the thrombodynamics assay. *Thromb Res*. 2014;133(3):472–6. doi: 10.1016/j.thromres.2013.12.014.

References

1. Belenkov YuN, Oganov RG, editors. *Kardiologiya. Natsional'noe rukovodstvo [Cardiology. National guideline]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 1232 p. (in Russian).
2. Oganov RG, Timofeeva TN, Koltunov IE, Konstantinov VV, Balanova YuA, Kapustina AV, Le'chuk IN, Shal'nova SA, Deev AD. *Epidemiologiya arterial'noy gipertonii v Rossii. Rezul'taty federal'nogo monitoringa 2003–2010 gg. [Arterial hypertension epidemiology in Russia; the results of 2003–2010 federal monitoring]*. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika [Cardiovascular therapy and prevention]*. 2011;10(1):9–13 (in Russian).
3. Appel LJ, Frohlich ED, Hall JE, Pearson TA, Sacco RL, Seals DR, Sacks FM, Smith SC Jr, Vafiadis DK, Van Horn LV. The importance of population-wide sodium reduction as a means to prevent cardiovascular disease and stroke: a call to action from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(10):1138–43. doi: 10.1161/CIR.0b013e31820d0793.
4. Grenfell R, Lee R, Stavreski B, Page K. The hidden epidemic of hypertension. *Heart Lung Circ*. 2014;23(4):381–2. doi: 10.1016/j.hlc.2013.11.013.
5. Rumyantseva SA, Silina EV, Svisheva SP, Komarov AN. *Meditsinskie i organizatsionnye problemy do- i postinsul'tnoy invalidizatsii [Medical and organizational issues of pre- and post-stroke disablement]*. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova [S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry]*. 2013;111(9–2):43–9 (in Russian).
6. Skorikova YuS, Aristarkhova OYu. *Infarkt/insul't: zerkal'noe otrazhenie ili iskazhennoe zerkalo [Heart attack/stroke: a mirror image or a distorted mirror]*. *Vrach skoroy pomoshchi [Emergency doctor]*. 2009;(3):47–51 (in Russian).
7. Stakhovskaya LV, Klochikhina OA, Bogatyreva MD, Kovalenko VV. *Epidemiologiya insul'ta v Rossii po rezul'tatam territorial'no-populyatsionnogo registra (2009–2010) [Epidemiology of stroke in the Russian Federation: results of territory's population registry (2009–2010)]*. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova [S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry]*. 2013;113(5):4–10 (in Russian).
8. Starodubtseva OS, Begicheva SV. *Analiz zabolevaemosti insul'tom s ispol'zovaniem informatsionnykh tekhnologiy [Analysis of stroke incidence of the use of information technologies]*. *Fundamental'nye issledovaniya [Basic research]*. 2012;(8–2):424–7 (in Russian).
9. Rumyantseva SA, Stupin VA, Afanas'ev VV, Fedin AI, Silina EV. *Kriticheskie sostoyaniya v klinicheskoy praktike [Critical condition in clinical practice]*. Moscow: Meditsinskaya kniga; 2011. 732 p. (in Russian).
10. Ryabinina YuV, Gnedovskaya EV, Piradov MA, Kuntsevich GI. *Profilaktika vnoznykh tromboembolicheskikh oslozhneniy u bol'nykh s tyazheym insul'tom [Prevention of venous thromboembolic events in patients with severe stroke]*. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova [S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry]*. 2010;110(9–2):18–23 (in Russian).
11. Foyakin AV, Geraskina LA. *Fakty riska, diagnostika, lechenie i profilaktika vnoznykh trombozov i tromboembolii pri ostrom insul'te [Venous thromboses and thromboembolism in acute stroke: risk factors, diagnosis, treatment, and prevention]*. *Nevrologiya, neyropsikiatriya, psichosomatika [Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics]*. 2013;(4):4–9 (in Russian).
12. Condliffe R, Elliot CA, Hughes RJ, Hurdman J, Maclean RM, Sabroe I, van Veen JJ, Kiely DG. *Management dilemmas in acute pulmonary embolism*. *Thorax*. 2014;69(2):174–80. doi: 10.1136/thoraxjnl-2013-204667.
13. Turpie AG, Hull RD, Schellong SM, Tapson VF, Monreal M, Samama MM, Chen M, Yusen RD; EXCLAIM Investigators. *Venous thromboembolism risk in ischemic stroke patients receiving extended-duration enoxaparin prophylaxis: results from the EXCLAIM study*. *Stroke*. 2013;44(1):249–51. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.659797.
14. Savel'ev VS, Chazov EI, Gusev EI, Kirienko AI, Akchurin RS, Andriyashkin VV, Arutyunov GP, Bitsadze VO, Bodykhov MK, Britov AN, Butenko AV, Vavilova TV, Voynovskiy EA, Vorob'eva NA, Voskanyan YuE, Gavrilenko AV, Galstyan GM, Gelfand BR, Golubev GSh, Zamyatin MN, Zatevakhin II, Zolkin VN, Zolotukhin IA, Kobalava ZhD, Kopenkin SS, Kuznetsov NA, Kuntsevich GI, Leont'ev SG, Lubnin AYU, Makatsariya AD, Moiseev VS, Momot AP, Osipova NA, Ostryakova EV, Panchen-



- ko EP, Perekhodov SN, Piradov MA, Poddubnaya IV, Pokrovskiy AV, Prudkov MI, Pryadko SI, Reshetnyak TM, Ryabinkina YuV, Sapelkin SV, Semenova MN, Smirnov SV, Sokolov VA, Stakhovskaya LV, Tereshchenko SN, StoykoYuM, Sulimov VA, Fokin AA, Shevela AI, Shimanko AI, Shulutko AM, Yavelov IS, Yakhontov DI. Rossiyskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike, lecheniyu i profilaktike venoznykh tromboembolicheskikh oslozhneniy [The Russian clinical recommendations for diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications]. *Flebologiya [Phlebology]*. 2010;4(2–1):2–37 (in Russian).
15. Mahan CE. Regulatory, policy and quality update for venous thromboembolism and

- stroke in United States hospitals. *Thromb Res*. 2012;130(4):586–90. doi: 10.1016/j.thromres.2012.07.001.
16. Bokarev IN, Popova LV. Venoznyy tromboembolizm i tromboemboliya legochnoy arterii [Venous thromboembolism and pulmonary embolism]. Moscow: MIA; 2005. 208 p. (in Russian).
17. Skaf E, Stein PD, Beemath A, Sanchez J, Bustamante MA, Olson RE. Venous thromboembolism in patients with ischemic and hemorrhagic stroke. *Am J Cardiol*. 2005;96(12):1731–3. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.07.097.
18. Sostman HD, Miniati M, Gottschalk A, Matta F, Stein PD, Pistolesi M. Sensitivity and specificity of perfusion scintigraphy combined with chest

- radiography for acute pulmonary embolism in PLOPED II. *J Nucl Med*. 2008;49(11):1741–8. doi: 10.2967/jnumed.108.052217.
19. Soshitova NP, Karamzin SS, Balandina AN, Fadeeva OA, Kretchetova AV, Galstian GM, Pantelev MA, Ataullakhanov FI. Predicting prothrombotic tendencies in sepsis using spatial clot growth dynamics. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2012;23(6):498–507. doi: 10.1097/MBC.0b013e328352e90e.
20. Dashkevich NM, Vuimo TA, Ovsepyan RA, Sur-ov SS, Soshitova NP, Pantelev MA, Ataullakhanov F, Negrier C. Effect of pre-analytical conditions on the thrombodynamics assay. *Thromb Res*. 2014;133(3):472–6. doi: 10.1016/j.thromres.2013.12.014.

Blood coagulation problems and thromboembolic complications in the acute stage of stroke

Silina E.V.¹ • Rummyantseva S.A.² • Kabaeva E.N.¹ • Stupin V.A.²

Background: High prevalence of stroke and constant mortality which is related to thromboembolic complications in one fourth of patients make it necessary to continue evaluation of clinically precise and technologically feasible methods of adequate control of coagulation and anticoagulation systems and predicting of venous thromboses and embolism. **Aim:** To improve diagnostics and treatment of patients with acute stroke of various types through assessment of haemostasis system and pathophysiological mechanisms of venous thromboembolism (VTE). **Materials and methods:** One hundred and forty five (145) patients with acute cerebral stroke (mean age, 69 ± 13.2 years; 75 male and 70 female) were included into the study. All patients were admitted to the neuroresuscitation unit within 6 to 24 hours from manifestation; the diagnosis was verified by multiaxial computerized tomography. One hundred and four (104) (71.7%) of patients had ischemic stroke, 41 (28.3%) of patients had hemorrhagic stroke. At admittance, all patients had a certain level of consciousness derangement. All patients were monitored by means of computerized tomography, general and neurological assessment, functional assessment, chest X-ray, ultrasound examination of extremities and assessment of haemostasis (screening and direct thrombodynamics test). **Results:** In 95% of cases, VTE risk factors were found; VTE developed in

40 (27.6%) of patients. The most frequent complication was pulmonary embolism (90% of all VTE and 24.8% of 145 patients). In-hospital mortality was 44.1% (n=64) and correlated with VTE (r=0.384; p<0.01). Outcomes of ischemic stroke depended mainly on VTE (at autopsy, they were found in 58.5% of patients with ischemic stroke and in 26.1% of those with hemorrhagic stroke) and other complications. Outcomes of hemorrhagic insult depended on the size of the lesion that correlated with severity of clinical symptoms. Screening coagulation parameters were not informative enough for the assessment of haemostasis. Development of VTE correlated with some hypercoagulation in the first days after stroke that were quickly transformed into hypocoagulation. This process could be reliably assessed by the thrombodynamics test. **Conclusion:** Taking into account high incidence of VTE in patients with severe stroke and low informative value of coagulation screening, it is reasonable to use direct methods of haemostasis assessment and individualized approached to preventive and therapeutic anticoagulation.

Key words: stroke, thromboembolism, pulmonary embolism, deep vein thrombosis, outcome, anticoagulation, thrombodynamics test

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-3-270-279

Silina Ekaterina V. – MD, PhD, Professor, Chair of Human Pathology, Institute for Professional Education¹

✉ 9/10–339 prospekt Vernadskogo, Moscow, 119311, Russian Federation. Tel.: +7 (916) 710 12 65. E-mail: silinaekaterina@mail.ru

Rummyantseva Sophia A. – MD, PhD, Professor, Chair of Neurology, Postgraduate Training Faculty²

Kabaeva Ekaterina N. – Postgraduate Student, Chair of Human Pathology, Institute for Professional Education¹

Stupin Viktor A. – Head of Department of Hospital Surgery No. 1, Medical Faculty²

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; 8/2 Trubetskaya ul., Moscow, 119991, Russian Federation

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; 1 Ostrovityanova ul., Moscow, 117997, Russian Federation