

# ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИНСУЛЬТА

## PATHOPHYSIOLOGICAL ASPECTS OF THE DEVELOPMENT OF VENOUS THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH ACUTE PERIOD OF THE INSULT

*E. Silina*

*S. Rumyantseva*

*E. Kabaeva*

*Summary.* The subject of this article is the analysis of pathophysiological aspects of the development of venous thromboembolic complications in patients with acute stroke in order to improve the results of diagnosis and treatment. At a representative sample size, a prospective study was conducted, including a complex multivariate analysis of the development of VTEO in patients with acute stroke of various nature and volume, with an assessment of their effect on the course of the disease and outcome both in the hospital and in the follow-up period of up to 3 years. By means of correlation analysis, the author established the factors that influence the risk of VTEO development and the lethality at the hospital and follow-up stage.

*Keywords:* stroke, acute stroke, thrombosis, venous thromboembolic complications, hemostasis, vascular bed, anticoagulant therapy.

**Силина Екатерина Владимировна**

*Д.м.н., профессор, Первый Московский  
государственный медицинский университет имени  
И. М. Сеченова Министерства здравоохранения  
Российской Федерации (Сеченовский Университет)  
silinaekaterina@mail.ru*

**Румянцева Софья Алексеевна**

*Д.м.н., профессор, Российский национальный  
исследовательский медицинский университет имени  
Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации*

**Кабаева Екатерина Николаевна**

*Аспирант, Первый Московский государственный  
медицинский университет имени И. М. Сеченова  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
(Сеченовский Университет)  
katkab@list.ru*

*Аннотация.* Предметом данной статьи является анализ патофизиологических аспектов развития венозных тромбоэмболических осложнений у больных с острым инсультом с целью улучшения результатов диагностики и лечения. На репрезентативном объеме выборки проведено проспективное исследование, включающее комплексный многофакторный анализ развития ВТЭО у больных с острым инсультом различного характера и объема с оценкой влияния их на течение заболевания и исход как на госпитальном, так и в катамнестическом периоде длительностью до 3-х лет. Посредством корреляционного анализа авторами установлены факторы, влияющие на риск развития ВТЭО и летальность на госпитальном и катамнестическом этапе.

*Ключевые слова:* инсульт, острый инсульт, тромбоз, венозные тромбоэмболические осложнения, гемостаз, сосудистое русло, антикоагулянтная терапия.

**Е**жегодно в мире около 15 миллионов человек переносят инсульт, треть случаев заканчивается летальным исходом, до 70% выживших становятся инвалидами, и, несмотря на некоторые достижения в лечении и реабилитации, тенденции к уменьшению числа заболевших нет [6,7,10]. Исход заболевания определяется не только объемом и локализацией очага инсульта, но и присоединением экстрацеребральных осложнений, среди которых венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) занимают одну из лидирующих позиций [2, Error: Reference source not found,5,9]. Риск развития ВТЭО при инсульте является одним из самых высоких [1,4,13]. При отсутствии профилактических мероприятий более чем у 70% пациентов развивают-

ся первичные тромбозы глубоких/поверхностных вен нижних конечностей или усугубляется тяжесть тромбозов, имевших место в преморбидном период [12]. Несмотря на построенные на принципах доказательной медицины подходы и повсеместное применение антикоагулянтной терапии (АКТ) при остром инсульте различного характера, ТЭЛА как исход **венозных** тромбозов является причиной летальных исходов у 25–33% тяжелых больных инсультом [9].

Нарушения гемостаза при инсульте являются главным патофизиологическим механизмом развития ВТЭО [11]. Прогрессирующие патологические изменения системы гемостаза с активацией его сосудисто-тромбоци-

Таблица 1. Характеристика включенных в исследование пациентов с ишемическим и геморрагическим инсультом

| Характеристика  | ИИ (n=104)  | ГИ (n=41)   | p      | Всего (n=145)  |
|---|---|---|--------|--|
| Пол (n,%): мужчины женщины  | 51 (49,0%)<br>53 (51,0%)                                | 24 (58,5%)<br>17 (41,5%)                                | 0,199  | 75 (51,7%)<br>70 (48,3%)                                       |
| Возраст, годы M±m; Me   | 71,9±11,03; 72  | 61,3±14,5; 66   | <0,001 | 69,0±13,2; 71  |
| Артериальная гипертензия  | 102 (98,1%)   | 37 (90,2%)  | 0,054  | 139 (95,9%)  |
| ИБС   | 90 (85,5%)  | 29 (70,1%)  | 0,026  | 119 (82,1%)  |
| Мерцательная аритмия  | 64 (61,5%)  | 18 (43,9%)  | 0,041  | 82 (56,6%)   |
| Сахарный диабет   | 43 (42,2%)  | 15 (34,9%)  | 0,137  | 58 (40,0%)   |
| ПИКС  | 41 (39,4%)  | 16 (39,0%)  | 0,560  | 57 (39,3%)   |
| Повторное ОНМК  | 63 (60,6%)  | 4 (9,8%)  | <0,001 | 67 (46,2%)   |
| Уровень сознания:<br>• сонливость<br>• оглушение<br>• сопор<br>• кома   | 73 (70,2%)<br>25 (24,0%)<br>5 (4,8%)<br>1 (1,0%)        | 19 (43,3%)<br>11 (26,8%)<br>7 (17,1%)<br>4 (9,8%)       | <0,001 | 92 (63,4%)<br>36 (24,9%)<br>12 (8,3%)<br>5 (3,4%)              |
| Локализация инсульта:<br>• левое полушарие<br>• правое полушарие<br>• очаги с 2х сторон<br>• вертебро-базиллярная с-ма<br>• САК | 47 (45,2%)<br>37 (35,6%)<br>5 (4,8%)<br>15 (14,4%)<br>0 | 15 (36,6%)<br>18 (43,9%)<br>0<br>4 (9,75%)<br>4 (9,75%) | <0,05  | 62 (42,8%)<br>55 (37,9%)<br>5 (3,4%)<br>19 (13,1%)<br>4 (2,8%) |
| Объем инсульта: <10 см <sup>3</sup><br>10–30 см <sup>3</sup><br>>30 см <sup>3</sup>   | 39 (37,5%)<br>18 (17,3%)<br>47 (45,2%)                  | 6 (14,6%)<br>20 (48,8%)<br>15 (36,6%)                   | 0,356  | 45 (31,0%)<br>38 (26,2%)<br>62 (42,8%)                         |

тарного и коагуляционного звеньев являются предикторами претромботических состояний как при тяжелом ишемическом, так и геморрагическом инсульте [8]. Развитие локальной и генерализованной гиперкоагуляции поддерживает дисбаланс свертывающей и противосвертывающей систем, что приводит к стойкому нарушению системы гомеостаза, способствуя не только генезу тромботических осложнений, но и усугублению церебральной гипоксии и даже развитию повторных инсультов [8,12].

В данной связи изучение методов профилактики, ранней диагностики и прогнозирования венозных тромбозов и ТЭЛА с учетом патофизиологических аспектов их развития имеет важное значение в решении проблем профилактики, диагностики и лечения больных инсультом. Это позволит уменьшить частоту ВТЭО и постинсультную смертность и инвалидизацию у больных с инсультом.

Исходя из рассматриваемой научной проблемы нами было поставлено и реализовано ряд научно-практических задач, а именно:

- ♦ определить влияние ВТЭО на госпитальный исход у больных инсультом различного характера и объема;

- ♦ провести сравнительную оценку исследования гемостаза стандартным (коагулограмма) и прямым (тромбодинамика) методом у больных с инсультом различного характера, с и без ВТЭО и с различным исходом заболевания;
- ♦ провести корреляционный анализ полученных в процессе наблюдения за пациентами клинико-лабораторными данными для уточнения патофизиологических механизмов развития ВТЭО при инсульте и выявления ранних прогностических маркеров развития венозных тромбозов на госпитальном этапе;
- ♦ проанализировать эффективность и безопасность назначения стандартной антикоагулянтной терапии у больных с острым инсультом различного характера при различных типах нарушений свертывающей системы крови;
- ♦ изучить катамнестический исход (длительностью до 3-х лет) у перенесших инсульт пациентов и оценить возможности прогнозирования поздних неблагоприятных исходов,

В данное исследование было включено 145 больных с инсультом в возрасте 28–93 лет (средний возраст 69,0±13,2 лет, Me=71 год), в т.ч. 75 мужчин (51,7%) в возрасте 28–91 лет (64,9±14,1; Me=68 лет) и 70 женщин

Таблица 2. Характеристика групп по антикоагулянтной терапии

| Характеристика  | 1. Только гепарин Na                              | 2. НФГ / гепарин                                  | 3. Только НФГ                               | p      | Всего (n=145)  |
|---|---|---|---|--------|--|
| Пол (n,%): мужчины<br>женщины                                     | 28 (37,3%)<br>30 (42,9%)                          | 21 (28,0%)<br>14 (20%)                            | 26 (34,7%)<br>26 (37,1%)                    | >0,05  | 75 (51,7%)<br>69 (48,3%)                             |
| Возраст (Me, 25/75Q)  | 73 (69/80)  | 72 (65/77)  | 68 (56/75)                                  | >0,05  | 71 (61/77)   |
| Характер (n,%): ИИ<br>ГИ  | 51 (49,0%)<br>7 (17,1%)                           | 26 (25,0%)<br>9 (22,0%)                           | 27 (26,0%)<br>25 (61,0%)                    | <0,001 | 104 (72,7%)<br>41 (28,3%)                            |
| Длительность АКТ:<br><10 сут<br>10–14 сут<br>15–20 сут<br>>20 сут | 28 (48,2%)<br>14 (2,0%)<br>9 (16,1%)<br>7 (12,5%) | 2 (5,7%)<br>4 (11,4%)<br>16 (45,7%)<br>13 (37,1%) | 16 (30,8%)<br>17 (32,7%)<br>19 (36,5%)<br>0 | <0,001 | 46 (31,7%)<br>35 (24,1%)<br>44 (30,3%)<br>20 (13,7%) |

(48,3%) в возрасте 33–93 лет ( $73,2 \pm 10,7$ ; Me=74 лет), госпитализированных в отделения нейрореанимации в период 3,5–24 часа от начала заболевания и имеющих на момент включения в исследования различную степень депрессии сознания, 12–21 балл по шкале NIHSS. Характер инсульта подтвержден с помощью мультиспиральной компьютерной томографии (КТ). В 104 случаях (71,7%) инсульт был ишемическим (ИИ), 41 (28,3%) — геморрагическим (ГИ). Объем инсульта в среднем (Me) составил  $20,1 \text{ см}^3$  (межквартильный интервал  $5,0/68,5 \text{ см}^3$ ), причем у 45 (31,0%) пациентов объем был  $<10 \text{ см}^3$ , 38 (26,2%) —  $10–30 \text{ см}^3$ , 23 (15,9%) —  $30–50 \text{ см}^3$ , 39 (26,9%) — более  $50 \text{ см}^3$ . Пациенты с ИИ чаще страдали ИБС (в 1,22 раза), мерцательной аритмией (в 1,4 раза), в 6,18 раза чаще инсульт был повторным (табл. 1).

Пациенты получали терапию, соответствующую стандартам оказания медицинской помощи, согласно которым всем больным назначалась антикоагулянтная терапия (АКТ). Применялись антикоагулянты прямого действия — подкожные инъекции нефракционированного гепарина (гепарин натрия), а также низко фракционированные гепарины (НФГ) — 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 дней, в среднем составила 10 дней у больных как с ИИ, так и 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 НФГ, а затем гепарин натрия; только НФГ получали 52 (35,9%) пациента (3 группа). По возрастно-половому составу группы пациентов не различались (табл. 2).

В стационаре проводилось комплексное обследование в динамике на 1, 3, 7, 14 сутки и при выписке, включающее: данные анамнеза и жалоб; клинический соматический мониторинг с ежедневным контролем АД, ЧСС, ЧДД;

оценку риска развития ВТЭО с индивидуальным учетом факторов риска и применением шкал вычисления вероятности ВТЭО; неврологический осмотр с бальной оценкой по шкале NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale), оценку функциональных возможностей по шкале Renkin и индексу Bartel; исследование коагулограммы крови (АЧТВ, протромбиновый индекс, протромбиновое время, МНО, общий фибриноген); исследование гемостаза методом тромбодинамика; общий и биохимический анализ крови; КТ головного мозга; ЭКГ; рентгенография органов грудной клетки, КТ ангиопульмонография, УЗИ сосудов нижних конечностей, консультации специалистов (по показаниям).

Исследование гемостаза методом тромбодинамики проводилось на 1, 3, 7 и 14 сутки с помощью прибора «Регистратор Тромбодинамики Т-2» (Гемакор, Россия). Метод основан на видеомикроскопии фибринового сгустка, растущего от имитированной поврежденной стенки сосуда. Ключевой момент исследования базировался на активации свертывания от поверхности кюветы, на которую нанесено структурированное нанопокрывание из молекул тканевого фактора. Тест был чувствительным к состояниям гипо- и гиперкоагуляции.

В катamnестический период продолжительностью от 1 года до 3-х лет после выписки удалось узнать судьбу 52 пациентов (64,2% от 81 выписанных). Методом телефонного интервью (с пациентами или их родственниками) изучали выживаемость, частоту ВТЭО, повторных сердечно-сосудистых событий и их исход. Выжившим пациентам был проведен общий и неврологический осмотр.

Статистическая обработка проводилась с использованием программного обеспечения SPSS20.0. 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

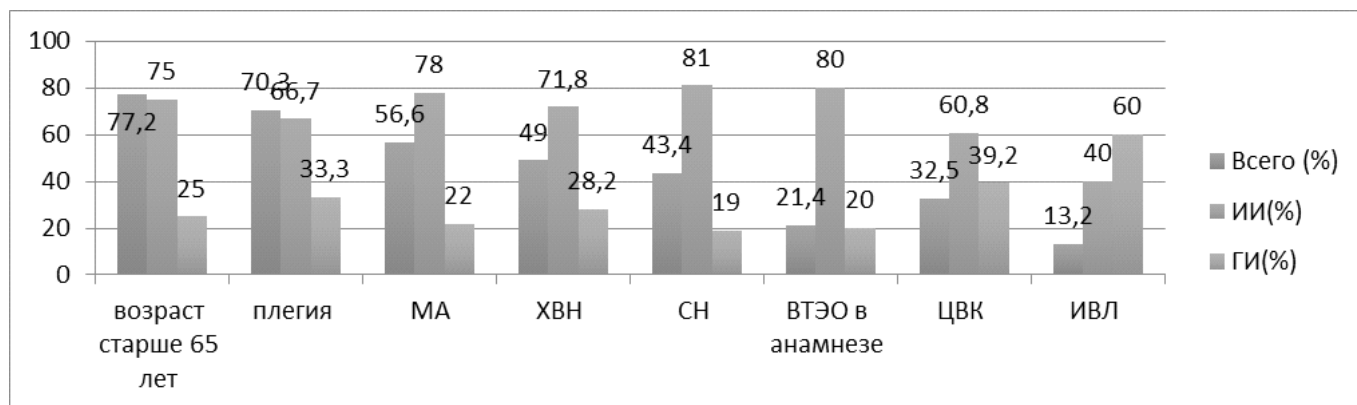


Рис. 1. Частота (в %) факторов риска венозных тромбозных осложнений при инсульте



Рис. 2. Венозные тромбозные осложнения у больных острым церебральным инсультом и маскирующие заболевания данных осложнений

в виде медианы (Me), значений верхнего (75%) и нижнего (25%) квартилей при ненормальном распределении, установленном в большинстве случаев. Для сравнения двух независимых непараметрических выборок использовали критерий Манна-Уитни, для множественного сравнения — Краскелла-Уоллиса. Для сравнения двух зависимых непараметрических выборок использовали критерий Уилкоксона, для множественного сравнения — Фридмана. Качественные переменные сравнивались с помощью теста  $\chi^2$  (таблицы сопряженности). Корреляционный анализ выполнен по методу Пирсона.

В результате данного исследования было установлено, что у 95% больных инсультом имеются различные факторы риска развития венозных тромбозов и их сочетание (рис. 1), наиболее выраженные при ГИ за счет тяжести состояния, в то время как при ИИ лидировали возрастные факторы сосудистой коморбидности. Оценка по шкале Wells показала, что у 46,2% больных (n=67) риск развития тромбозов и ВТЭО был высоким, средний риск был установлен у 40 (27,6%), низкий — у 38 (26,2%) человек. При этом риск развития ВТЭО по шкале Wells при ИИ и ГИ был сопоставим. Сочетание 3–5 факторов было зарегистрировано в 30% случаях (n=43), а более 5–36% (n=52).

ВТЭО были зарегистрированы у 40 (27,6%) больных (30% при ИИ; 22% при ГИ), из которых на стационарном этапе умерло 75,0% пациентов. ТЭЛА развилась у 36 (24,8%) пациентов, преимущественно на 2-й (30,6%) и 3-й (44,4%) неделе госпитализации; в т.ч. в 38,8% случаев при высоком риске, 22,2% при среднем и 5,3% при низком риске. Исходя из критериев риска по шкале Wells, назначенная АКТ в 2 раза позволила сократить частоту развития ВТЭО при высоком риске (с >75% до 39%). Максимальная частота ТЭЛА при высокой степени риска и большом числе факторов риска регистрировалась к концу 2-й недели, при среднем риске — на 3-й неделе заболевания, в большинстве случаев (72%) к моменту развития ТЭЛА АКТ была отменена (рис. 2). В среднем (Me) ВТЭО/ТЭЛА развились через 6 дней после отмены АКТ. Многие ВТЭО первоначально были диагностированы как пневмония, сердечная недостаточность и другие маскирующие патологии. Учитывая высокую частоту этих состояний (43,4%) при отсутствии в стандартах УЗ обследования вен нижних конечностей, всем больным с инсультом нельзя исключить более высокую частоту ВТЭО (рис. 2).

У 9% больных (n=13) в стационаре развились различные геморрагические осложнения, также преиму-

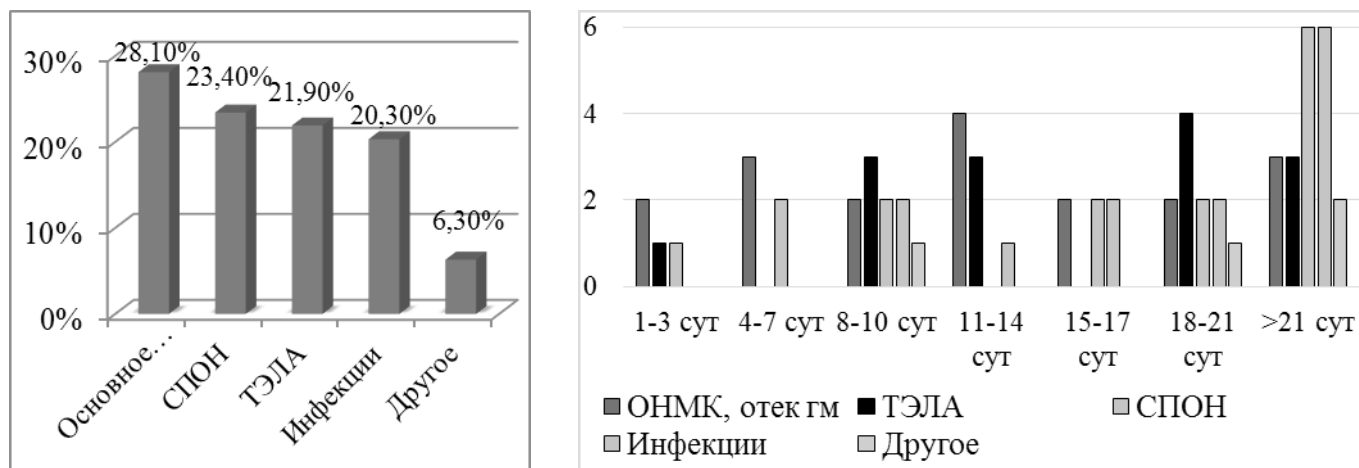


Рис. 3. Сроки и причины госпитальной летальности (n=64)

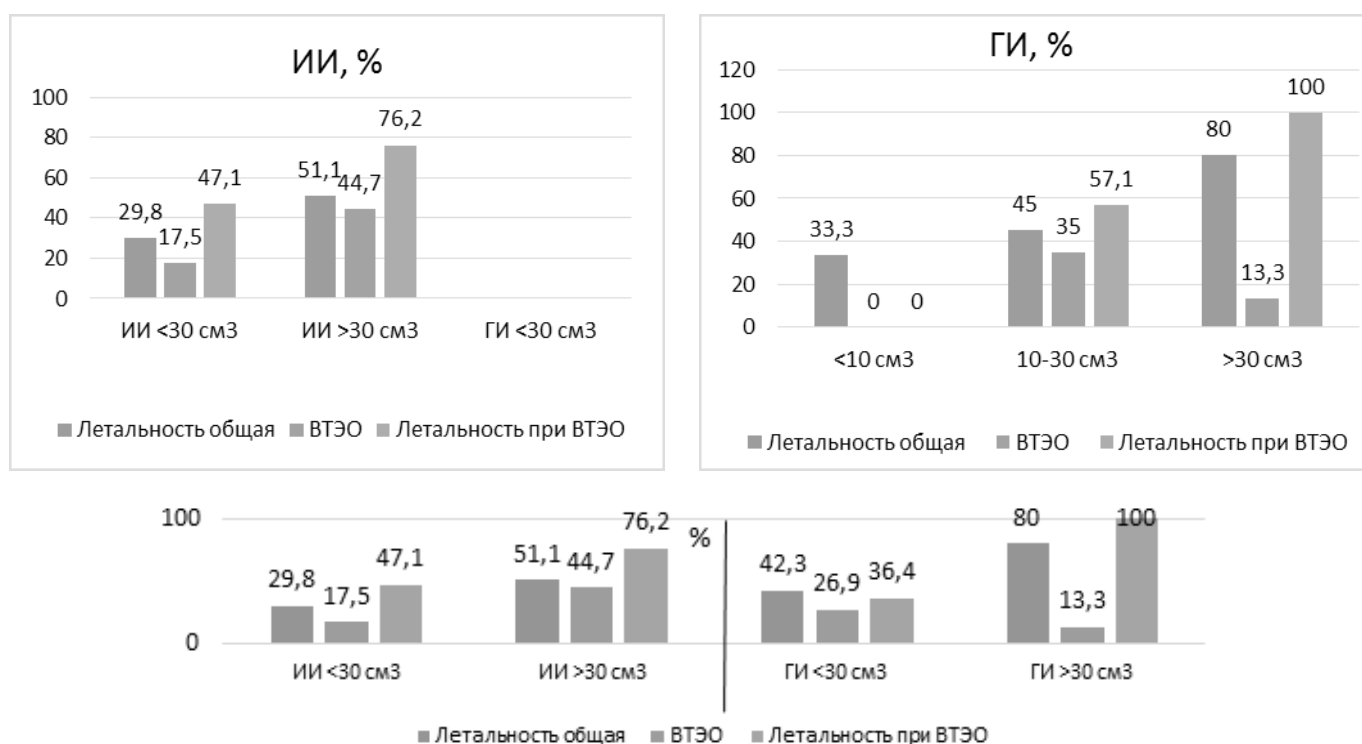


Рис. 4. Зависимость характера, исхода и объема инсульта от развития венозных тромбоэмболических осложнений

щественно на 2–3 неделе. 9 (69,2%) случаев закончились летальным исходом.

Всего на госпитальном этапе умерло 64 пациента (44,1%), включая 39,4% (n=41) больных с ИИ и 56,1% (n=23) с GI (p=0,05). У 46,9% умерших были ВТЭО. Согласно патологоанатомическим данным, самой частой причиной смерти было основное заболевание и ассоциированный с ним отек мозга. ТЭЛА как

причина фатального исхода зафиксирована в 21,9% (n=14) случаев. Пневмония была установлена у 62,5% умерших пациентов, в т.ч. у 80% больных с ВТЭО (рис. 3). На 1-й неделе главной причиной смерти было основное заболевание (55,6), на 2-й — ТЭЛА и инсульт (по 33,3%), на 3 неделе — все оцениваемые причины в равных пропорциях, позднее (на 22–65 сутки) лидировали СПОН и гнойно-септические осложнения.

Корреляционный анализ установил прямую взаимосвязь летальности с развитием ВТЭО ( $r=0,384$ ;  $p<0,01$ ), при этом число факторов риска в большей степени связана с неблагоприятным исходом ( $r=0,483$ ;  $p<0,01$ ), нежели оценка рисков по шкале Wells ( $r=0,350$ ;  $p<0,01$ ). С летальным исходом коррелирует ИБС и СН ( $r=0,347$ ;  $p<0,01$ ), ЧСС ( $r=0,376$ ;  $p<0,01$ ), мерцательная аритмия ( $r=0,219$ ;  $p<0,01$ ), плегия и длительная иммобилизация ( $r=0,364$ ;  $p<0,01$ ), ХВН и отеки нижних конечностей ( $r=0,241$ ;  $p<0,01$ ), постановка ЦВК ( $r=0,363$ ;  $p<0,01$ ), ИВЛ ( $r=0,329$ ;  $p<0,01$ ), а также объем церебрального инсульта ( $r=0,238$ ;  $p<0,01$ ).

Взаимосвязь ВТЭО и летального исхода в большей степени характерна для больных с ИИ. У 58,5% ( $n=24$ ) умерших 6-х ИИ были ВТЭО, при ГИ- 26,1% ( $n=6$ , в 2,24 раза меньше;  $p<0,05$ ). Исход ГИ в основном зависел от объема и локализации внутримозговой катастрофы, в то время как исход ИИ предопределяли отягощающие его течения осложнения, в том числе и ВТЭО. Так, у умерших больных с ИИ ВТЭО были зарегистрированы в 5,27 раза чаще, чем у выписанных ( $p<0,05$ ). У умерших больных с ГИ ВТЭО были в 1,43 раза чаще, чем у выписанных ( $p>0,05$ ). Установлено, что летальность при инсульте различного характера с развитием ВТЭО растет пропорционально объему церебральной катастрофы (рис 4).

Анализ динамики скрининговых показателей коагулограммы показал их недостаточную информативность. Зарегистрирована гиперкоагуляция на 1 сутки у большинства больных в основном по показателям АЧТВ (в 62% случаев), МНО (49%), фибриноген (59%), ПТИ и ПВ гиперкоагуляцию определили у 36% и 30% пациентов соответственно. На 3 сутки гиперкоагуляция была менее выражена, что является отражением механизма действия АКТ. К 7 дню установлена нормализация средних значений скрининговых показателей гемостаза, а к 14 суткам зарегистрирована незначимая тенденция к гипокоагуляции (по показателям ПВ и ПТИ у 45–46% пациентов, МНО и фибриноген — 34–35%). При этом в ряде случаев зарегистрировано повышение свертывающей активности: АЧТВ ниже 25 сек у 38%, тромбоциты выше 320 тыс — 25%, фибриноген больше 4,2 г/л был у 34% больных. Несмотря на то, что пик развития ВТЭО и геморрагических осложнений пришелся на 2–3 недели, в большинстве случаев скрининговые показатели гемостаза на 7–14 сутки были в пределах нормальных, что не вызывало опасений у лечащих врачей.

У пациентов с ВТЭО фоново была более выражена гиперкоагуляция, показатель ПТИ у них на 1–3 сутки был выше в среднем 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 коагуляционного потенциала: тенденция

к гиперкоагуляции по показателю АЧТВ и к гипокоагуляции по ПТИ. В наибольшей степени гиперкоагуляция (по АЧТВ) на 1 сутки была выражена у пациентов ГИ, а также у умерших. Таким образом, высокие показатели ПТИ и низкие АЧТВ на 1 сутки могут служить прогностическим признаком летального исхода заболевания у больных групп высокого риска по ВТЭО, и значит, персонализированного, а не стандартного подхода к назначению АКТ.

Прямой метод исследования Тромбодинамика определял гиперкоагуляцию на 1-е сутки по показателям D — 66%, Vi — 64%, V — 44%, Cs — 42%, с развитием крайней степени гиперкоагуляции (образование спонтанных сгустков) в 18% случаях, что подтверждает необходимость раннего назначения АКТ. На 3-и сутки исследования отмечена тенденция к повышению свертывающей активности гемостаза с увеличением частоты образования спонтанных сгустков до 24%, несмотря на проводимую стандартную АКТ, при этом по ряду показателей увеличилась доля больных со снижением коагулянтного потенциала (V - 28,5%, tIag — 9,5%). На 7 сутки отмечалась статистически незначимая тенденция к нормализации показателей гемостаза у большинства выживших к этому времени пациентов, при этом зафиксирована гиперкоагуляция по показателям D (59,2%), V и Vi (40,4%), Cs (30,3%), одновременно с гипокоагуляцией по показателям V-(39%) и Cs (40,2%). На 14 сутки (в среднем через 4 дня после отмены АКТ) отмечалось усиление дисбаланса активности свертывающей и противосвертывающих систем, что отображалось наличием гипокоагуляции у одних пациентов (определяется у 10–52% по разным маркерам) у одних пациентов при нестойкой гиперкоагуляции (9–38%) у других.

По данным Тромбодинамики, установлено, что развитие ВТЭО при инсульте в основном коррелирует со скоростью смены гиперкоагуляции на гипокоагуляцию. Фоновая гиперкоагуляция тоже связана с развитием ВТЭО, но в меньшей степени. У больных с ВТЭО по показателям Vi, V и Cs с 3-х суток исследования определяется тенденция к гипокоагуляции, причем по первым двум маркерам определяется плавное снижение значений от 3 к 7 суткам, на 7 день гипокоагуляция определяется по показателю V, в то время как большинство показателей в группе пациентов без ВТЭО характеризовали нормо- и гиперкоагуляцию. Наиболее информативным был показатель стационарной скорости роста сгустка, который на 1 сутки у 53% пациентов с ВТЭО был в пределах нормы, 35% — на уровне гипокоагуляции и лишь у 12% на уровне гиперкоагуляции (без ВТЭО — у 29%, 19% и 52% соответственно), а к 7 суткам значимо регрессировал и гипокоагуляция была у 67% пациентов (без ВТЭО — 34%, в 2 раза реже). Анализ 95%-перцентильного интервала установил, что если V ниже 15 мкм/мин наряду со снижением

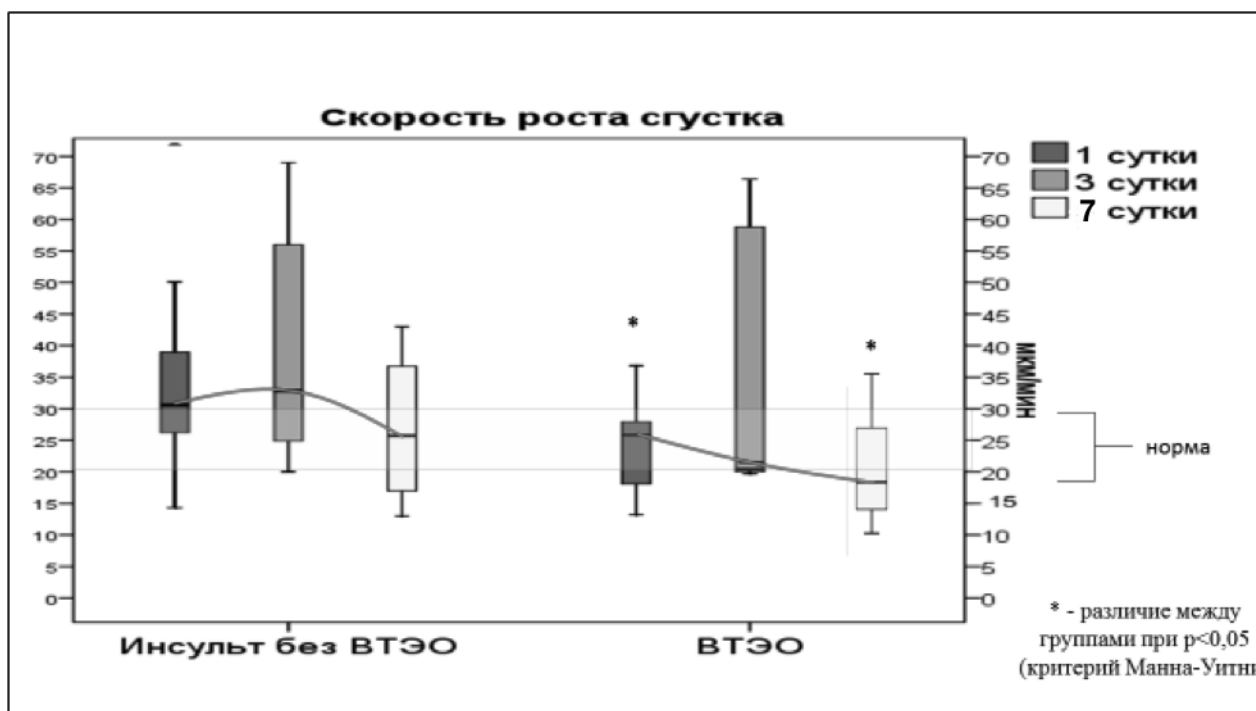


Рис. 5. Динамика показателя скорость роста сгустка у больных инсультом с и без венозных тромбозов и эмболий

его уровня более, чем на 10% за 2–3 дня, то это говорит о высоком риске развития ТЭЛА (рис. 5).

Таким образом, метод тромбодинамика оказалась более информативной методикой, чем рутинное исследование гемостаза в отношении ВТЭО и эффективности АКТ. Полученная картина отображает дисбаланс системы гемостаза на фоне уже имеющих на догоспитальном этапе расстройств гемокоагуляции у пациентов с ВТЭО.

Прогнозировать раннюю летальность, в том числе от ТЭЛА, можно уже на 1 сутки инсульта, при одновременном снижении скорости роста сгустка, его размера и плотности, демонстрирующим гипокоагулянтное состояние, что не позволяет утверждать о необходимости проведения АКТ всем больным с инсультом. Выявлено статистически значимое различие фонового уровня показателей V и D в зависимости не только от исхода, но и от сроков летальности. У умерших в течении первых 2-х недель показатель D был наименьшим, хотя в целом соответствовал норме (Me=1140 мкм), у умерших позднее 14 суток D был максимальным (Me = 1248 мкм, в среднем на 10% больше;  $p < 0,05$ ) (рис. 15). Показатель V у умерших в первые 2 недели заболевания в среднем был нормальным (Me= мкм/мин), а у умерших позднее 14 суток — 30,7 мкм/мин, что в 1,2 раза больше;  $p < 0,05$ ). В группе умерших до 14 суток (46% от ТЭЛА) у 33% пациентов показатель V демонстрировал гипокоагулянтное состояние (рис. 16). Полученные данные говорят

о ранней прогностической значимости показателей теста Тромбодинамики, главным образом маркера «скорость роста сгустка стационарная» и о необходимости индивидуального подхода к назначению входящей в стандарт АКТ.

Корреляционный анализ ВТЭО с динамикой полученных в ходе исследования клинико-лабораторных данных показал важность роли повреждения сосудистой стенки, степень которой позволяет выявить ранние прогностические маркеры развития венозных тромбозов на госпитальном этапе при инсульте. Корреляционные взаимосвязи ВТЭО установлены с факторами риска и их числом, возрастными изменениями сосудов, гипоксией, ассоциированной с длительностью бессознательного периода, иммобилизации и степенью несостоятельности функционального статуса; тахикардией на 1–14 сутки, уровнем гематокрита на 1–3 сутки, шириной распределения эритроцитов на 3 и 14 сутки, СОЭ на 3 сутки, уровнем ПТИ на 1–7 сутки, снижением показателей скорости роста сгустка V и Vi на 1 и 3 сутки.

В ходе анализа степени эффективности и безопасности АКТ было выявлено, что в группах пациентов, которым назначали только гепарин натрия и только низкофракционированные гепарины (НФГ), процент ВТЭО был сопоставимым (25,9% и 23,1% соответственно;  $p > 0,05$ ), тогда как в группе пациентов со сменной АКТ (НФГ с пе-

реходом на гепарин) ВТЭО развились у 37,1% больных (в 1,43–1,6 раза чаще;  $p > 0,05$ ). Оценка развития ТЭЛА дала те же результаты: в группе «гепарин» ТЭЛА развилась в 22,4% случаев, НФГ — 21,2%, НФГ-гепарин — 34,3% ( $p > 0,05$ ). Несмотря на отсутствие статистической значимости, сменная терапия сопровождалась увеличением частоты ТЭЛА в 1,53 по сравнению с гепаринотерапией и в 1,62 раза по сравнению с НФГ.

Различные геморрагические осложнения (7 случаев геморрагического пропитывания ИИ, у 6 человек развилось желудочно-кишечное кровотечение, у 1 из них был повторный обширный ГИ) развились чаще в группе гепарина Na (10,3%), реже — НФГ (7,7%;  $p > 0,05$ ). Отсутствие статистически значимых межгрупповых различий не позволяет говорить о преимуществах или недостатках той или иной схемы.

В целом проведенное исследование показало, что:

1. У больных с острым инсультом различного характера высока частота встречаемости различных факторов риска развития венозных тромбозов и эмболий, приводящая к развитию ТЭЛА в 25% случаев. 90% больных с развившимися ВТЭО умирают (75% на госпитальном этапе, 15% в течение первых 3 месяцев после выписки).

2. Неблагоприятный исход ИИ в большей степени коррелирует с развитием ВТЭО, чем при ГИ, при котором летальность в основном связана с размером очага и тяжестью клинической картины.

3. При инсульте фоновая гиперкоагуляция при АКТ сменяется гипокоагуляцией, причем развитие ВТЭО и неблагоприятный исход коррелируют со скоростью смены коагуляционного потенциала как по внешнему, так и по внутреннему пути свертывания.

4. Скрининговые показатели гемостаза, в отличие от прямого метода исследования тромбодинамики, не отражают истинную картину патофизиологического состояния дисбаланса гемостаза.

Таким образом, полученные данные обуславливают необходимость индивидуализированной АКТ с адекват-

ной своевременной оценкой состояния гемостаза, в связи с чем есть основания для ряда практических рекомендаций:

- ◆ необходимости адекватного динамического контроля за состоянием гемостаза и проведения своевременной адекватной профилактики тромбозов и тромбоэмболий с 1-х суток заболевания ввиду коррелирующей с неблагоприятным исходом высокой частоты развития ВТЭО наряду с высоким риском их развития
- ◆ учета числа факторов риска развития ВТЭО (мерцательная аритмия, ЧСС > 75 ударов в минуту, ИБС и СН, пневмония, легочия и глубокий гемипарез, иммобилизация более 3-х дней, ХВН и отеки нижних конечностей, постановка ЦВК, ИВЛ, возраст старше 65 лет, ВТЭО в анамнезе), что в значительной степени может помочь клиницисту спрогнозировать неблагоприятный исход;
- ◆ исследования динамики гемостаза прямым методом тромбодинамики с целью выявления истинной картины состояния гемостаза и своевременной коррекции лечения для снижения осложнений у больных с инсультом различного характера;
- ◆ персонализированного подхода при назначении антикоагулянтной терапии для профилактики и лечения инсульта и его осложнений с учетом типов патофизиологического дисбаланса системы гемостаза, оценки риска тромботических и геморрагических осложнений;
- ◆ с учетом высокого процента фатальных ВТЭО в течение первых 3 месяцев после выписки — постоянной диагностики состояния сосудистого русла и гемостаза, в том числе с использованием прямых методов исследования, включая ультразвуковые, также использования многофакторных прогностических моделей, своевременное применение которых может существенно снизить частоту развития ВТЭО при инсульте и улучшить госпитальный и катамнестический исход.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Пирадов, М. А. Синдром полиорганной недостаточности при тяжелом инсульте / М. А. Пирадов, Е. В. Гулевская, Е. В. Гнедовская и соавт. // Сборник презентаций и тезисов. Международный курс «Nexus Medicus». — 2016. — Т. 1. — С. 19–31.
2. Румянцева, С. А. Критические состояния в клинической практике / С. А. Румянцева, В. А. Ступин, В. В. Афанасьев, Е. В. Силина. — М.: Медицинская книга. — 2011. — 732с.
3. Рябинкина, Ю. В. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений у больных с тяжелым инсультом / Ю. В. Рябинкина, Е. В. Гнедовская, М. А. Пирадов и соавт. // Журнал неврологии и психиатрии. — 2010. — № 9. — С. 18–23.
4. Савельев, В. С. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений. Национальный стандарт Российской Федерации Гост р 52606.6–2008. Профилактика тромбоэмболии легочной артерии. Протокол ведения больных / В. С. Савельев, Е. И. Чазов, Е. И. Гусев. — М.: Планида. — 2012. — 112 с.
5. Савин, А. А. Прогнозирование исхода острого периода ишемического инсульта / А. А. Савин, С. П. Сергеева, В. В. Архипов и соавт. // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. — 2017. — № 1. — С. 21–27.



6. Стаховская, Л. В. Эпидемиология инсульта в России по результатам территориально-популяционного регистра (2009–2010)/Л.В. Стаховская, О. А. Ключихина, М. Д. Богатырева и соавт. //Журнал неврологии и психиатрии. —2013. —№ 5. — С. 4–10;
7. Харченко, В. И. Смертность от болезней системы кровообращения в России и в экономически развитых странах. Необходимость усиления кардиологической службы и модернизации медицинской статистики в Российской Федерации / В. И. Харченко, Е. П. Какорина, М. В. Корякин и соавт. // Российский кардиологический журнал. — 2005. — № 2. — С.5–18.
8. Brouwer, J. P. The pathogenesis of venous thromboembolism: evidence for multiple interrelated causes / J. P. Brouwer, N. J. Veeger, H. C. Kluin-Nelemans, et al. // Ann Intern Med. — 2006. — 11. — P. 807–815
9. Guijarro, R. Pulmonary embolism, acute coronary syndrome and ischemic stroke in the Spanish National Discharge Database / R. Guijarro, J. de Miquel-Diez, B. Jimenez et al //Eur J Intern Med. —2016. —28—P.65–69;
10. Howard, V. J. Reasons underlying racial differences in stroke incidence and mortality / V. J. Howard // Stroke. —2013–44. —P.126–128;
11. Lane, D. A. Role of hemostatic gene polymorphisms in venous and arterial thrombotic disease / D. A. Lane, P. J. Grant. //Blood. — 2010. —95. — P.1517–1532.
12. Righini, M. Diagnosis of pulmonary embolism / M. Righini, H. Robert- Ebadi, L. G. Gal //Presse Med. — 2015. —44(2). —P.385–391;
13. Wells, P. S. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: Increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer/ P. S. Wells, D. R. Anderson, M. Rodger et al. // Thromb Haemost. —2000. —83(3). —P.416–420.

© Силина Екатерина Владимировна (silinaekaterina@mail.ru), Румянцева Софья Алексеевна, Кабаева Екатерина Николаевна (katkab@list.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации