

И. А. Гончар<sup>1</sup>, Л. М. Шишло<sup>2</sup>, И. С. Прудывус<sup>2</sup>, Т. Ю. Бончковская<sup>1</sup>

## ПОКАЗАТЕЛИ КОАГУЛОГРАММЫ – ПРЕДИКТОРЫ ПРОГРЕССИРУЮЩЕГО КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии<sup>1</sup>,  
Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии  
им. Н. Н. Александрова Министерства здравоохранения Республики Беларусь<sup>2</sup>

*Цель – установление прогностической значимости показателей плазменного гемостаза при прогрессирующем ишемическом инсульте (ИИ). Объект исследования – 515 пациентов с ИИ; средний возраст – 71,7 ± 10,6 г. Свидетельством гиперкоагуляционного состояния крови явилось увеличение протромбинового времени – ПВ (14,7 {13,9; 15,6} и 14,3 {13,6; 15,4} с соответственно;  $p = 0,031$ ) и сокращение коэффициента отношения уровня АПТВ пациента к значению АПТВ контрольной плазмы – R АПТВ (0,92 {0,83; 1,03} и 0,96 {0,87; 1,06} соответственно;  $p = 0,014$ ) у пациентов с прогрессирующим ИИ ( $n = 189$ ) по сравнению с регрессирующим ( $n = 325$ ), что позволяет стратифицировать обследованных в группу нестабильного клинического течения инсульта.*

**Ключевые слова:** гемостазиологические маркеры, инфаркт мозга, ишемический инсульт, плазменный гемостаз, прогрессирующий инсульт, свертываемость крови, течение инсульта.

I. A. Gontschar, L. M. Shishlo, I. S. Prudyvus, T. Ju. Banchkouskaya

## COAGULOGRAMMA'S INDICATORS – PREDICTORS OF THE PROGRESSING CLINICAL COURSE OF THE ISCHEMIC STROKE

*The purpose of investigation – to determine the prognostic value of plasma hemostasis characteristics in progressive ischemic stroke (IS). The object of study – 515 patients with IS; average age – 71,7 ± 10,6 years. Evidence of hypercoagulation blood states was an increase in prothrombin time – PV (14,7 {13,9; 15,6} and 14,3 {13,6; 15,4} respectively;  $p = 0,031$ ) and reduced the ratio of the level of patient APTT value to control plasma APTT – R APTT (0,92 {0,83; 1,03} and 0,96 {0,87; 1,06} respectively;  $p = 0,014$ ) in patients with progressive IS ( $n = 189$ ) compared with regressive stroke ( $n = 325$ ), that allows to stratify patients in a group of unstable clinical course of stroke.*

**Key words:** hemostatic markers, cerebral infarction, ischemic stroke, plasma hemostasis, progressive stroke, blood clotting, course of stroke.

Прогрессирующее течение ишемического инсульта (ИИ) развивается у 17–39% пациентов, госпитализированных в специализированные сосудистые отделения [2–4]. В действующих рекомендациях Американской ассоциации инсульта / Американской кардиологической ассоциации (AHA / ASA Guidelines) экстренное определение активированного парциального тромбластинового времени (АПТВ), протромбинового времени (ПВ), международного нормализованного отношения (МНО) и числа тромбоцитов включено в панель рутинных лабораторных тестов у пациентов с предполагаемым ИИ [7]. На сегодняшний день исследование указанных параметров сосудистого и коагуляционного гемостаза организовано в большинстве стационаров нашей Республики, оказывающих помощь пациентам с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК).

**Целью** проведенного проспективного клинического исследования явилось установление прогностической значимости показателей плазменного гемостаза при прогрессирующем варианте развития ИИ.

**Материал и методы.** Объектом исследования явились пациенты с острым ИИ, госпитализированные на клиническую базу РНПЦ неврологии и нейрохирургии – в неврологическое отделение № 1 БСМП г. Минска в 2011–2015 гг. Средний возраст пациентов составил 71,7 ± 10,6 г. Прогрессирующее течение инсульта определено в соответствии с разработанной ранее методикой [2–4] как нарастание неврологических симптомов ≥ 2 баллов Шкалы инсульта Национальных институтов здравоохранения (NIHSS) в течение недели наблюдения в стационаре. У всех пациентов проведено нейрорадиологическое исследование головного мозга, позволившее исключить травму, кровоизлияние и опухоль как причину развития острого неврологического дефицита.

Взятие крови для проведения общего анализа крови с подсчетом тромбоцитов проводили в приемном покое БСМП. Подсчет числа клеток крови выполняли на автоматических гематологических анализаторах XT-2000i и XEA $\alpha$ PhN («SystexCor», Япония).

Определение гемостазиологических показателей осуществляли в 1-е сутки госпитализации в инсультное отделение с помощью автоматического коагулометра ACL ELITE PRO («Instrumentation Laboratory», США) унифицированным клоттинговым методом. Определяли АПТВ, R АПТВ – отношение уровня АПТВ пациента к значению АПТВ контрольной плазмы, ПВ, R ПВ – отношение уровня ПВ

пациента к значению ПВ контрольной плазмы, МНО, ПТИ – протромбиновый индекс, концентрацию фибриногена. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом.

Статистический анализ данных выполняли с использованием программы SPSS Statistics 21. Статистическую значимость результатов оценивали с помощью критерия Манна-Уитни,  $t$ -критерия Стьюдента, точного критерия Фишера. Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** Среди 515 пациентов с ИИ, включенных в исследование гемостаза, частота прогрессирующего варианта развития симптомов достигала 36,7%. Среди обследованных было 42,7% мужчин; в 44,5% случаев инфаркт мозга располагался в левом каротидном бассейне артерий.

Согласно критериям исследования TOAST [3], атеротромботический подтип ИИ зарегистрирован в 30,5% наблюдений, кардиоэмболический – в 16,9%, микроангиопатический – в 13,8%, неуточненный/смешанный – в 38,8%. В соответствии с Оксфордской классификацией инсульта, тотальный инсульт в бассейне сонных артерий диагностирован у 22,7% пациентов, частичный инсульт в каротидном бассейне – у 42,9%, лакунарный клинический синдром – у 19,0%, инфаркт мозга задней мозговой циркуляции – в 15,3%. Фибрилляция предсердий (ФП) выявлена у 41,0% обследованных, застойная сердечная недостаточность – у 64,5%, артериальная гипертензия III степени – у 23,7%, постинфарктный кардиосклероз – у 15,7%, сахарный диабет – у 27,6%, стенозы экстра- и интракраниальных артерий, превышающие 30% просвета артерии – у 40,7%. На момент госпитализации выраженность неврологических симптомов инсульта равнялась 7 {5; 12} баллам NIHSS, по окончании лечения – 5 {3; 11}. Оценка по модифицированной шкале Ранкина соответствовала 3 {2; 4} баллам при выписке из стационара.

Ацетилсалициловую кислоту (АСК) получали 255 пациентов с ИИ (49,8%), нефракционированный гепарин или низкомолекулярные гепарины – 102 (19,9%), прямые антикоагулянты в сочетании с АСК либо прямые антикоагулянты с переходом на АСК – 94 (18,4%). У 61 пациента (19,9%) терапию начинали с использования АСК в дозе 75–150 мг в сутки, заменяя АСК на 7 сутки лечения на клопидогрел в дозе 75 мг в сутки.

Показатели гемостаза пациентов с прогрессирующим и регрессирующим клиническим течением ИИ представлены в таблице 1.

Таблица 1. Параметры гемостаза в 1-е сутки госпитализации в зависимости от клинического течения инсульта (n = 515)

Параметры	Прогрессирующее течение ИИ (n = 189)	Регрессирующее течение ИИ (n = 325)	p
АПТВ, с	28,7 {25,2; 32,8}	29,5 {26,6; 33,4}	H3
R АПТВ	0,92 {0,83; 1,03}	0,96 {0,87; 1,06}	0,014
ПВ, с	14,7 {13,9; 15,6}	14,3 {13,6; 15,4}	0,031
R ПВ	1,09 {1,03; 1,16}	1,07 {1,02; 1,14}	H3
МНО	1,09 {1,02; 1,16}	1,07 {1,00; 1,15}	H3
ПТИ, %	84 {73; 95}	85 {75; 96}	H3
Фибриноген, г/л	3,74 {2,95; 4,42}	3,53 {2,96; 4,13}	H3
Тромбоциты × 10 <sup>9</sup> /л	199 {154; 247}	198 {160; 246}	H3

Примечание. Данные представлены в виде: Медиана {Q1; Q3}. H3 – различия статистически незначимы.

У пациентов с прогрессирующим ИИ в 1-е сутки госпитализации значение R АПТВ было меньше, чем при регрессирующем течении ОНМК (p = 0,014). Значение ПВ демонстрировало противоположную тенденцию. При нестабильном неврологическом состоянии инициальная длительность ПВ достигала 14,7 {13,9; 15,6} с, а при благоприятном развитии симптомов – лишь 14,3 {13,6; 15,4} (p = 0,031).

Мы провели сопоставление основных параметров коагулограммы пациентов с их референтным диапазоном (табл. 2). Когда значения АПТВ, ПВ и МНО не достигали нижней границы нормального значения показателей, состоящие расценивали как гиперкоагуляцию; если анализируемые показатели не выходили за рамки нормальных значений – как нормокоагуляцию. Увеличение АПТВ, ПВ и МНО сверх обозначенных границ соответствовало состоянию гипокоагуляции. При выполнении коагулограммы в 1-е сутки госпитализации частота встречаемости гипо-, нормо- и гиперкоагуляции указанных выше параметров гемостаза в группах прогрессирующего и регрессирующего ИГМ не имела достоверных отличий.

Таблица 2. Состояние гемостаза в 1-е сутки госпитализации в зависимости от клинического течения инсульта (n = 515)

Параметры	Прогрессирующее течение ИИ	Регрессирующее течение ИИ	p
1-е сутки			
	(n = 189)	(n = 325)	
АПТВ, с < 28 с	78 (41,7%)	114 (35,1%)	H3
28–42 с	98 (52,4%)	191 (58,8%)	
> 42 с	11 (5,9%)	20 (6,2%)	
ПВ, < 13 с	15 (8,1%)	37 (11,6%)	H3
13–18 с	163 (87,6%)	264 (82,5%)	
> 18 с	8 (4,3%)	19 (5,9%)	
МНО < 0,9	20 (10,6%)	21 (6,4%)	H3
0,9–1,2	137 (72,5%)	255 (78,2%)	
> 1,2	32 (16,9%)	50 (15,3%)	
10-е сутки			
	(n = 131)	(n = 193)	
АПТВ, с < 28 с	58 (45,0%)	60 (31,1%)	0,032
28–43 с	67 (51,9%)	122 (63,2%)	
> 42 с	4 (3,1%)	11 (5,7%)	
ПВ, < 13 с	7 (5,4%)	27 (14,1%)	0,001
13–19 с	104 (80,0%)	155 (81,2%)	
> 18 с	19 (14,6%)	9 (4,7%)	
МНО < 0,9	2 (1,5%)	18 (9,3%)	< 0,001
0,9–1,2	82 (62,6%)	145 (75,1%)	
> 1,2	47 (35,9%)	30 (15,5%)	

Примечание. Данные представлены в виде: n (%). H3 – различия статистически незначимы.

На 10-е сутки лечения показатели коагулограммы пациентов с прогрессирующим и регрессирующим ИГМ при сопоставлении с нормальными значениями АПТВ, ПВ и МНО демонстрировали статистически значимые отличия. Так, сокращение АПТВ < 28 с диагностировано в группе прогрессирующего ИГМ у 58 (45,0%) чел., а в группе регрессирующего инсульта – лишь у 60 (31,1%); p = 0,032.

Сокращение АПТВ наблюдалось одновременно с удлинением ПВ при прогрессирующем развитии симптомов инсульта. У 19 (14,6%) лиц с прогрессирующим ИГМ и у 9 (4,7%) с регрессирующим зарегистрировано удлинением ПВ > 18 с; p = 0,001. Схожая закономерность выявлена и в отношении МНО. Удлинение МНО > 1,2 отмечено в 47 (35,9%) случаев при прогрессировании ОНМК и лишь в 30 (15,5%) – при благоприятном развитии ИГМ; p < 0,001. Прогрессирующее течение инсульта сопряжено с плохим функциональным исходом острого периода ИГМ и увеличением числа летальных исходов. Ранее мы показывали, что тяжелый неврологический дефицит при выписке и плохая выживаемость пациентов с инсультом ассоциированы с увеличением уровня Д-димеров и фактора Виллебранда. Выраженную дисрегуляцию гемостаза в группе пациентов с прогрессирующим ИГМ необходимо рассматривать с позиций подострого ДВС-синдрома, сохраняющегося при выписке из стационара, когда повышение активности внутреннего пути свертывания крови (АПТВ) диагностируется наряду со снижением коагулирующих свойств крови (ПВ, МНО), увеличением концентрации фибриногена и появлением продуктов деградации фибрина (ДД).

Входящие в рутинную гемостазиограмму локальные коагуляционные тесты характеризуют активность образования тромбина – центрального фермента свертывания крови [6]. Лабораторное определение АПТВ имитирует запуск процесса свертывания крови по внутреннему пути гемостаза. Тест позволяет диагностировать дефицит факторов свертывания, а также наличие в крови ингибиторов полимеризации фибрина, миеломных протеинов [8]. Укорочение АПТВ на 5 и более секунд демонстрирует активацию внутреннего пути гемостаза. Удлинение показателя свидетельствует о гипокоагулянтном состоянии, вызванном гепаринотерапией, патологией печени, дефицитом фибриногена или витамина К, потреблением факторов свертывания [5].

Величина ПВ характеризует внешний путь активации гемостаза, когда развивается полное свертывание крови и образование активного белка фибрина из фибриногена под действием тромбина. Поэтому при анализе гемостазиограмм принято рассматривать уровень фибриногена в крови совместно с ПВ [8]. Повышение нормального значения ПВ (15–18 с), свойственного здоровым испытуемым, говорит о выраженных нарушениях вторичного гемостаза, вызванного гипофибриногенемией, патологией билиарной системы, ДВС-синдромом, приемом антикоагулянтов. Снижение значений ПВ ниже 15 с обусловлено гиперфибриногенемией, присутствием в крови пациента патологических протеинов и сопряжено с высоким риском тромбообразования.

Повышенный уровень VII фактора свертывания крови рассматривают в контексте коагулопатии как причины криптогенного инсульта [6]. Возрастание прокоагулянтной активности VII фактора взаимосвязано с величиной тромбопластинового времени. При инсульте сокращение ПВ свидетельствует об ускорении процессов свертывания крови, в то время как удлинение ПВ является маркером гипокоагулянтного состояния, в том числе коагулопатии потребления при ДВС-синдроме [5].

Усиление гемокоагуляционного потенциала крови при ИИ может быть инициировано массовым поступлением в кровотоки тромбопластина из очага ишемического инфаркта мозга, а также нередко сопряжено с развитием тромбозов вен нижних конечностей и тромбоэмболией легочной артерии [10]. Снижение риска развития венозных тромбоэмболических осложнений при патологии глубоких вен достигается путем ранней активизации пациентов с инсультом, использования антитромботических лекарственных средств и компрессионного трикотажа [7]. В случае тяжелого течения инсульта, обездвиженности пациентов при гемиплегии предпочтительным является использование прямых антикоагулянтов, а не препаратов с антитромбоцитарной активностью [3].

Проведенные ранее исследования продемонстрировали выраженную активацию системы гемостаза в остром периоде ишемического ОНМК [1, 5]. Опубликованы результаты сравнительного анализа параметров гемостаза у 50 пациентов с ИИ и 37 здоровых добровольцев, выполненного турецкими неврологами [10]. Выявлено увеличение уровня тромбозина, ответственного за ускорение образования тромбоцитов, которое характеризует активацию процессов первичного гемостаза и тромбоцитопоза в остром периоде ИИ. Кроме того, группа пациентов с инсультом демонстрировала

статистически незначимое снижение продолжительности АПТВ и ТВ по сравнению с контрольной группой, а также увеличение концентрации фибриногена ( $p = 0,042$ ).

Попытку выделить гемостазиологические маркеры прогрессирования ИИ предприняли Barber M. с соавт. [8] при обследовании 219 пациентов с острым ИИ; частота прогрессирования ИИ составила 25%. В 1-е сутки госпитализации был проведен анализ содержания VIIc, VIIIc, IXc факторов свертывания крови, комплекса тромбин-антиромбин, фрагментов тромбина 1 + 2 [F1 + 2], антигена тканевого активатора плазминогена, Д-димеров (ДД), фактора Виллебранда (ФВ), фибриногена, числа лейкоцитов и уровня С-реактивного белка (СРБ). Независимыми предикторами дестабилизации состояния пациентов с инфарктом мозга явился лишь уровень среднего артериального давления и плазменная концентрация ДД.

В 2013 г. мы опубликовали результаты определения уровней ДД, СРБ и ФВ в остром периоде ишемического ОНМК [3]. Содержание маркеров воспаления и гемостаза в крови пациентов с различным клиническим течением ИИ не имело достоверных отличий, однако проведенное исследование позволило установить конкретные пороговые значения ДД, СРБ и ФВ, ассоциированные с неблагоприятным клиническим исходом острого инфаркта мозга и летальностью в постинсультном периоде.

Клинические маркеры прогрессирования неврологического дефицита после внутривенного введения альтеплазы (ТАТ) пациентам с ИИ в настоящее время широко известны и признаны противопоказаниями к тромболитису: это старческий возраст, гипергликемия, грубый неврологический дефицит, превышающий 25 баллов шкалы NIHSS, обширный размер инфаркта мозга, превышающего одну треть территории кровоснабжения средней мозговой артерии, до-инсультный прием антикоагулянтов [2, 3, 7]. По состоянию на 2014 год в Республике Беларусь доля пациентов с ИИ, не леченых альтеплазой в инсультном отделении, превышает 99%. В современных научных публикациях подчеркивается актуальность клинических исследований для выяснения патогенетических путей прогрессирования ИИ у пациентов, получающих базисную терапию инфаркта мозга без применения ТАТ, так как именно они составляют большинство лиц, госпитализированных в отечественные и зарубежные ангионеврологические стационары [3, 4, 8, 9].

Дизрегуляция гемостаза при ИГМ сопряжена с усилением процессов диссеминированного внутрисосудистого тромбообразования, микроэмболической «бомбардировкой» церебральных сосудов с поверхности эрозированной атеросклеротической бляшки, ростом и распространением тромба в церебральной артерии,

функциональной недостаточностью коллатералей и критическим снижением мозгового кровотока, лежащими в основе расширения зоны мозгового инфаркта и прогрессированием неврологической симптоматики инсульта. Поэтому оценка гемостазиологических параметров при инсульте дает возможность выделить группу пациентов, находящихся в зоне риска прогрессирования инфаркта мозга, являющихся кандидатами для назначения нефракционированного гепарина и других прямых антикоагулянтов.

Таким образом, дизрегуляция гемостаза при прогрессировании ИГМ сопряжена с усилением процессов диссеминированного внутрисосудистого тромбообразования, разнонаправленными изменениями коагулологических тестов, характеризующих внутренний (АПТВ) и внешний (ПВ, МНО) пути свертывания крови на 10-е сутки лечения.

#### Литературы

1. Анацкая, Л. Н. Эндогенный неоваскулогенез в постинсультной репарации мозга / Л. Н. Анацкая, Н. В. Гончарова // Международный неврологический журнал. – 2013. -- № 6 (60). – С. 11–19.
2. Гончар, И. А. Клинические предикторы прогрессирующего клинического течения ишемического инсульта / И. А. Гончар // Военная медицина. – 2011. – № 3 (20). – С. 107–110.
3. Гончар, И. А. Биохимические предикторы и маркеры острого инфаркта мозга / И. А. Гончар, Ю. И. Степанов, И. С. Прудывус. Минск: БелМАПО. – 2013. – 512 с.
4. Гончар, И. А. Построение прогностической модели прогрессирующего некардиоэмболического инфаркта головного мозга с помощью дискриминантного анализа / И. А. Гончар // Медицинские новости. – 2011. – № 1. – С. 69–76.
5. Некоторые показатели свертывающей системы крови при нарушениях мозгового кровообращения / В. Б. Смычек [и др.] // Здоровоохранение. – 2013. – N. 1. – С. 4–8.
6. Factoring in Factor VIII With Acute Ischemic Stroke / J. E. Siegler [et al.] // Clin Appl Thromb Hemost. – 2015 Feb 10. pii: 1076029615571630.
7. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. / E. C. Jauch [et al.] // Stroke. – 2013. – Vol. 44 (3). – P. 870–947.
8. Hemostatic function and progressing ischemic stroke: D-dimer predicts early clinical progression. / M. Barber [et al.] // Stroke. – 2004. – Vol. 35 (6). – P. 1421–1425.
9. Incidence, causes and predictors of neurological deterioration occurring within 24 h following acute ischaemic stroke: a systematic review with pathophysiological implications. / P. Seners, G. Turc, C. Oppenheim, J. C. Baron. // J Neurol Neurosurg Psychiatry. – 2015. – Vol. 86 (1). – P. 87–94.
10. Thrombopoietin and mean platelet volume in patients with ischemic stroke. / Ö. S. Balsik [et al.]. // Clin Appl Thromb Hemost. – 2013. – Vol. 19 (1). – P. 92–95.