

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 ПЛАЗМЕННОГО ГЕМОСТАЗА В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИНФАРКТА МОЗГА КАК ПРЕДИКТОРЫ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ИСХОДА ЗАБОЛЕВАНИЯ

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 – определение взаимосвязей показателей плазменного гемостаза с функциональным исходом острого инфаркта головного мозга (ИГМ). Проспективно обследованы 515 пациентов, средний возраст  $71,7 \pm 10,6$  г., госпитализированных в 2011–2015 гг. в БСМ г. Минска. Предикторами неудовлетворительного функционального исхода ИГМ (4–6 баллов модифицированной шкалы Рэнкина – МШР) в 1-е сутки госпитализации явились МНО  $> 1,2$  ( $p < 0,001$ ) и тромбоцитопения  $< 150 \times 10^9/\text{л}$  ( $p = 0,037$ ). На 10-е сутки обследования тромбоцитопения  $< 150 \times 10^9/\text{л}$  ( $p < 0,001$ ), МНО  $> 1,2$  ( $p = 0,002$ ) и ПВ  $> 18$  секунд ( $p < 0,001$ ) были ассоциированы с сохранением грубых инвалидизирующих нарушений на момент выписки из стационара.

**Ключевые слова:** гемостазиологические маркеры, неврологические нарушения, инфаркт мозга, ишемический инсульт, плазменный гемостаз, свертываемость крови, функциональный исход.

### *I. A. Gontschar, L. M. Shishlo, I. S. Prudyvus, T. Ju. Banchkouskaya* **SECONDARY HEMOSTASIS CHARACTERISTICS AS A PREDICTORS OF FUNCTIONAL OUTCOME OF ACUTE ISCHEMIC STROKE**

The aim is to identify the relationship of secondary hemostasis characteristics with functional outcome of acute ischemic stroke (IS). Prospectively examined 515 patients, mean age  $71,7 \pm 10,6$  years, hospitalized in 2011–2015 in Minsk state emergency hospital. Predictors of poor functional outcome of IS (4–6 points of modified Rankin Scale – MRS) in the 1<sup>st</sup> day of hospitalization were INR  $> 1.2$  ( $p < 0.001$ ) and thrombocytopenia  $< 150 \times 10^9/\text{L}$  ( $p = 0.037$ ). On the 10<sup>th</sup> day of investigation thrombocytopenia  $< 150 \times 10^9/\text{L}$  ( $p < 0.001$ ), INR  $> 1.2$  ( $p = 0.002$ ) and PV  $> 18$  seconds ( $p < 0.001$ ) were associated with of severe disabling disorders at the discharge from the hospital.

**Key words:** hemostatic markers, neurological disorders, cerebral infarction, ischemic stroke, plasma hemostasis, blood clotting, functional outcome.

Инсульт является одной из ведущих причин потерь населения во всем мире, уносящей каждый год жизни более 5 миллионов человек. При этом на долю развивающихся стран приходится две трети острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) и около 80% всех случаев смерти от инсульта [8, 9]. Четыре из пяти заболевших инсультом переносят ишемическое ОНМК, в возникновении и развитии которого ведущее значение имеет критическое падение мозгового кровотока, вызванное стенозирова-

нием, эмболией церебральной артерии или поражением микроциркуляторного русла [1, 2, 5]. В Республике Беларусь подавляющее большинство клиник, принимающих пациентов с инсультом, оснащены современными коагулометрами, позволяющими оценивать показатели свертывающей и противосвертывающей систем крови. В условиях ангионеврологического отделения коагулограмма дает врачу информацию о реакции системы гемостаза обследованного пациента на проводимую антикоагулянтную терапию [4, 6, 7].

## □ Оригинальные научные публикации

**Цель** – определение взаимосвязей показателей плазменного гемостаза с функциональным исходом острого инфаркта головного мозга (ИГМ).

**Материал и методы.** Проспективно обследованы 515 пациентов с ИГМ, средний возраст  $71,7 \pm 10,6$  г., которые были госпитализированы в 2011–2015 гг. в неврологическое отделение № 1 Больницы скорой медицинской помощи г. Минска, на клиническую базу Государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии» Министерства здравоохранения Республики Беларусь.

В соответствии с функциональным исходом острого периода ИГМ все пациенты были поделены на 2 группы. Первую группу составили 326 пациентов с благоприятным исходом заболевания, вторую группу – 189 чел. с неблагоприятным результатом лечения. Под удовлетворительным исходом ИГМ понимали улучшение состояния пациентов к моменту выписки из стационара (13 {10; 15} сут.), регресс очагового неврологического дефицита, восстановление способности к самостоятельному передвижению и самообслуживанию, что соответствует диапазону 0–3 балла Модифицированной шкалы Рэнкина (МШР). Под неудовлетворительным функциональным исходом инсульта подразумевали выраженную инвалидизацию, потребность в постороннем уходе (4 балла МШР), вегетативное состояние (5 баллов) или смерть пациента (6 баллов). Пациентов с внутричерепными кровоизлияниями, черепно-мозговыми травмами, опухолями центральной нервной системы в исследование не включали. Методика сбора анамнестических сведений, клинических и параклинических данных описана нами ранее [2, 3].

Всем пациентам, включенным в исследование, был выполнен в первые сутки госпитализации общий анализ крови с подсчетом форменных элементов, биохимический анализ крови, коагулограмма. Применяли автоматический коагулометр ACL ELITE PRO («Instrumentation Laboratory», США) для определения активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ), отношения уровня АПТВ пациента к значению АПТВ контрольной плазмы (R АПТВ), протромбинового времени (ПВ), отношения уровня ПВ пациента к значению ПВ контрольной плазмы (R ПВ), международного нормализованного отношения (МНО), протромбинового индекса (ПТИ), фибриногена. Повторное исследование параметров плазменного гемостаза выполнено на 10-е сутки лечения у 195 пациентов первой группы и 129 – второй.

Протокол исследования одобрен этическим комитетом, у всех пациентов получено информированное согласие.

Статистический анализ данных выполняли с использованием программы R-system V. 2.8.0. и SPSS Statistics 21. Статистическую значимость различий между группами оценивали: для 2-х подгрупп – с помощью критерия Манна–Уитни (при распределении данных, отличного от нормального) или с применением критерия Стьюдента (для данных с нормальным распределением). Для оценки значимости различий качественных данных использовали точный критерий Фишера. Оценку общего отношения шансов проводили методом Мантеля–Хенцеля. Различия считали статистически значимыми при значениях  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** Основные клинические характеристики пациентов с благоприятным и неблагоприятным исходом лечения представлены в таблице 1. Показатели плазменного гемостаза, полученные при обследовании пациентов с ИГМ в 1-е сутки госпитализации, представлены в таблице 2, на 10-е сутки – в таблице 3.

Группа пациентов с плохим функциональным исходом инсульта в дебюте инсульта демонстрировала достоверные отличия от группы лиц с хорошим результатом лечения таких показателей коагулограммы, как ПВ ( $p < 0,001$ ), R ПВ ( $p < 0,001$ ), МНО ( $p < 0,001$ ), фибриноген ( $p < 0,001$ ).

Увеличение протромбинового времени, МНО, концентрации фибриногена, снижение протромбинового индекса в 1-е сутки госпитализации можно расценить как признаки подострого или хронического диссеминированного свертывания крови (ДВС), вызванного длительным существованием коморбидной сосудистой патологии и дисметаболическими изменениями гомеостаза.

В группе пациентов с сохранением тяжелых инвалидизирующих нарушений отмечено преобладание лиц с умеренным / выраженным стенозированием церебральных артерий, ранее перенесенными ишемическими ОНМК, постинфарктным кардиосклерозом, застойной сердечной недостаточностью, фибрилляцией предсердий. Этим объясняется более частое назначение прямых антикоагулянтов пациентам с грубыми функциональными нарушениями по сравнению с пациентами с хорошим восстановлением: 99 (52,4%) и 115 (35,3%) чел. соответственно;  $p = 0,001$ .

Тромбоцитопения в дебюте ОНМК со снижением количества тромбоцитов  $< 150 \times 10^9$ /л была ассоциирована с риском развития неблагоприятного исхода лечения. В 1-е сутки госпитализации тромбоцитопения была диагностирована у 43 (22,9%) пациентов с оценкой по МШР 4–6 баллов и у 50 (15,5%) человек – с оценкой 0–3 балла МШР при выписке: отношение шансов (ОШ) = 1,6 [95%-ный доверительный

Таблица 1. Клинические характеристики пациентов с ИГМ (n = 515)

Характеристики	Функциональный исход ИГМ		p
	Благоприятный (МШР 0–3 балла) (n = 326)	Неблагоприятный (МШР 4–6 баллов) (n = 189)	
Мужской пол, чел.	154 (47,2%)	66 (34,9%)	0,006
Возраст, лет	67,2 ± 11,5	76,1 ± 8,9	< 0,001
ИГМ в правом КБА	72 (22,1%)	78 (41,3%)	< 0,001
TOAST:			
макроангиопатия	113 (34,7%)	44 (23,3%)	< 0,001
кардиоэмболия	64 (19,6%)	23 (12,2%)	
микроангиопатия	67 (20,6%)	4 (2,1%)	
неуточненная / смешанная этиология	82 (25,2%)	118 (62,4%)	
Оксфордская классификация:			
ТИКБ	13 (4,0%)	104 (55,0%)	< 0,001
ЧИКБ	157 (48,2%)	64 (33,9%)	
Лакунарный синдром	92 (28,2%)	6 (3,2%)	
ИГМ задней мозговой циркуляции	64 (19,6%)	15 (7,9%)	
Прогрессирующий инсульт	67 (20,6%)	122 (64,6%)	< 0,001
Стеноз церебральных артерий ≥ 50%	36 (14,5%)	22 (29,7%)	0,003
ТИА или инсульт в анамнезе	70 (21,5%)	62 (32,8%)	0,005
Постинфарктный кардиосклероз	43 (13,2%)	38 (20,1%)	0,038
Фибрилляция предсердий	100 (30,7%)	111 (58,7%)	< 0,001
Застойная сердечная недостаточность	175 (53,7%)	157 (83,1%)	< 0,001
Артериальная гипертензия 3 ст.	69 (21,2%)	53 (28,0%)	0,077
Сахарный диабет	82 (25,2%)	60 (31,7%)	НЗ
NIHSS ≤ 6 баллов, в 1-е сутки	210 (64,4%)	35 (18,5%)	< 0,001
Тромбоциты в 1-е сутки, ×10 <sup>9</sup> /л	202 {160; 248}	191 {154; 241}	НЗ
Тромбоциты на 10-е сутки, ×10 <sup>9</sup> /л	226 {187; 264}	198 {149; 253}	< 0,001
КИМ правой ОСА, мм	1,1 {1,1; 1,2}	1,2 {1,1; 1,2}	0,027
КИМ левой ОСА, мм	1,1 {1,1; 1,2}	1,2 {1,1; 1,2}	0,022

Примечание. Данные представлены в виде n (%), среднее значение ± стандартное отклонение; медиана {Q1; Q3}. КБА – каротидный бассейн артерий; КИМ – комплекс интима-медиа; ОСА – общая сонная артерия; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ТИКБ – тотальный инсульт в КБА; ЧИКБ – частичный инсульт в КБА; NIHSS – шкала инсульта Национальных институтов здравоохранения; TOAST – сокращенное название исследования Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment; НЗ – различия статистически не значимы.

Таблица 2. Параметры плазменного гемостаза в 1-е сутки в зависимости от функционального исхода ИГМ при выписке (n = 515)

Параметры	Клинический исход ИГМ		p
	Благоприятный (МШР 0–3 балла) (n = 326)	Неблагоприятный (МШР 4–6 баллов) (n = 189)	
АПТВ, с	29,5 {26,7; 32,9}	29,0 {24,8; 33,8}	НЗ
R АПТВ	0,96 {0,88; 1,04}	0,92 {0,83; 1,07}	НЗ
ПВ, с	14,2 {13,5; 15,1}	15,0 {14,1; 16,2}	< 0,001
R ПВ	1,06 {1,00; 1,12}	1,12 {1,05; 1,19}	< 0,001
МНО	1,06 {0,99; 1,13}	1,11 {1,03; 1,21}	< 0,001
ПТИ, %	86,3 {78,0; 97,9}	80,4 {70,1; 92,0}	< 0,001
Фибриноген, г/л	3,5 {2,9; 4,1}	3,8 {3,1; 4,4}	0,006

Примечание. Данные представлены в виде: Медиана {Q1; Q3}. НЗ – различия статистически не значимы.

интервал (ДИ): 1,1–2,6; p = 0,037. На 10-е сутки обследования пациенты из группы неудовлетворительного функционального исхода инсульта отличались снижением уровня тромбоцитов до 198{149; 253} × 10<sup>9</sup>/л, что имело статистически значимые отличия от аналогичного показателя

группы с удовлетворительным исходом лечения – 226{187; 264} × 10<sup>9</sup>/л; p < 0,001. Снижение количества кровяных пластинок < 150 × 10<sup>9</sup>/л на 10-е сутки также было взаимосвязано с неблагоприятным исходом лечения: ОШ = 3,7 [95% ДИ: 2,0–6,9]; (p < 0,001).

## Оригинальные научные публикации

Таблица 3. Параметры плазменного гемостаза на 10-е сутки в зависимости от функционального исхода ИГМ при выписке (n = 324)

Параметры	Клинический исход ИГМ		p
	Благоприятный (МШР 0–3 балла) (n = 195)	Неблагоприятный (МШР 4–6 баллов) (n = 129)	
АПТВ, с	30,1 {27,3; 32,8}	29,3 {25,1; 32,4}	НЗ
R АПТВ	0,95 {0,87; 1,04}	0,93 {0,83; 1,02}	НЗ
ПВ, с	14,0 {13,4; 14,8}	15,7 {14,6; 17,1}	< 0,001
R ПВ	1,04 {0,98; 1,09}	1,16 {1,07; 1,24}	< 0,001
МНО	1,04 {0,97; 1,10}	1,17 {1,08; 1,28}	< 0,001
ПТИ, %	89,8 {79,6; 100,5}	75,0 {61,9; 86,0}	< 0,001
Фибриноген, г/л	3,71 {2,94; 4,45}	4,16 {3,40; 4,94}	0,001

Примечание. Данные представлены в виде: Медиана {Q1; Q3}. НЗ – различия статистически не значимы.

В ходе работы выполнено сопоставление основных коагулографических тестов с референтными значениями, принятыми в лаборатории БСМП в качестве нормы. В 1-е сутки увеличение уровня МНО выше, чем «1,2», диагностировано у 47 (24,9%) лиц с неудовлетворительным исходом лечения (4–6 балла МШР) и у 35 (10,7%) – с благоприятным (0–3 балла МШР). То есть снижение коагулирующих свойств крови в дебюте ИГМ в 2,7 раза увеличивает вероятность формирования тяжелого функционального дефицита при выписке: ОШ = 2,7 [95% ДИ: 1,7–4,5];  $p < 0,001$ .

На 10-е сутки лечения выявленная закономерность сохранялась. Увеличение МНО выше значения 1,2, принятого в качестве верхней границы референтного значения показателя у здоровых лиц, ассоциировано с сохранением грубых инвалидизирующих нарушений у пациентов с ИГМ: ОШ = 3,6 [95% ДИ: 1,6–8,2];  $p = 0,002$ . Кроме того, показано, что удлинение ПВ > 18 с при сдвиге коагулирующих свойств крови в сторону гипокоагуляции также сопряжено с шестикратным увеличением вероятности неудовлетворительного функционального исхода на момент выписки из отделения: ОШ = 5,8 [95% ДИ: 3,3–10,3];  $p < 0,001$ .

В работе [4] показано увеличение МНО и протромбинового времени у пациентов с повторным ИГМ по сравнению с однократным в первые сутки госпитализации. Возрастание концентрации фибриногена Смычек В. Б. с соавт. [4] расценивают как ухудшение коагуляционного потенциала крови при ишемических ОНМК. Продемонстрировано более высокое содержание фибриногена у пациентов с транзиторной ишемической атакой (3,0 {2,6; 3,7} г/л;  $n = 127$  чел.) по сравнению с лакунарным (3,3 {2,9; 3,7} г/л;  $n = 114$  чел.) и большим ИГМ (3,3 {2,9; 3,7} г/л;  $n = 74$  чел.).

Источником активации системы гемостаза при инсульте считают массовый выход тромбопластина в кровь из разрушенной нервной ткани [5, 8]. Обширные очаги ишемического некроза

головного мозга, расположенного в каротидном бассейне, клинически проявляются синдромом тотального инсульта в КБА. Именно такой подтип ИГМ классифицировали чаще во второй группе обследованных, чем в первой: 104 (55,0%) по сравнению с 13 (4,0%) чел. соответственно;  $p < 0,001$ . Косвенным показателем величины инфаркта головного мозга служит оценка неврологического дефицита по шкале инсульта Национальных институтов здравоохранения (NIHSS) [3]. В зарубежных исследованиях установлено, что оценка по шкале NIHSS 1–7 баллов соответствует очагу ИГМ объемом 7,9 см<sup>3</sup>, 8–15 баллов – 31,4 см<sup>3</sup>, при оценке выше 15 баллов объем инфаркта мозга достигает 55,8 см<sup>3</sup> [7, 10].

Кроме того, выраженный неврологический дефицит, приковывающий пациентов к кровати вследствие гемипареза, нередко сопровождается застойным флеботромбозом нижних конечностей, представляющим непосредственную опасность в плане тромбоэмболии легочной артерии, которая является причиной 10% смертей пациентов с ОНМК [9].

Назначение пациентам с обширным ИГМ антикоагулянтной терапии в высоких дозировках, достигающих 1 тыс. ЕД нефракционированного гепарина (НФГ) в час, несет в себе угрозу внутримозговых кровоизлияний и других геморрагических осложнений [9]. При угрозе тромбоэмболических осложнений у гипомобильных пациентов традиционно назначают 5 тыс. ЕД НФГ подкожно каждые 6 часов, удлинение АПТВ при этом обычно не превышает 150% от исходной величины [7]. В соответствии с современными представлениями [9], у обездвиженных пациентов, которым по различным причинам противопоказаны антикоагулянты, достойной альтернативой подкожному введению НФГ является прерывистая наружная компрессия вен нижних конечностей для снижения риска тромбоэмболии.

Выявленная взаимосвязь плазменных показателей гемостаза с сохранением инвалидизи-

рующих неврологических нарушений сохранялась и при обследовании на 10-е сутки инфаркта мозга. В указанный период времени у пациентов с оценкой 4–6 баллов МШР выявлены статистически значимые отличия от группы благоприятного исхода лечения по таким параметрам коагулограммы, как ПВ (15,7 {14,6; 17,1} по сравнению с 14,0 {13,4; 14,8};  $p < 0,001$ ), R ПВ (1,16 {1,07; 1,24} и 1,04 {0,98; 1,09} соответственно;  $p < 0,001$ ), МНО (1,17 {1,08; 1,28} и 1,04 {0,97; 1,10} и соответственно;  $p < 0,001$ ), ПТИ (75,0 {61,9; 86,0} и 89,8 {79,6; 100,5}% соответственно;  $p < 0,001$ ), содержание фибриногена (4,16 {3,40; 4,94} и 3,71 {2,94; 4,45} г/л соответственно;  $p = 0,001$ ). Удлинение протромбинового времени, являющегося маркером заключительного этапа свертывания крови, и увеличение уровня фибриногена демонстрируют выраженную дисрегуляцию процессов плазменного гемостаза, сохраняющуюся на фоне проводимой антитромботической терапии.

Таким образом, проведенный анализ коагулологических параметров пациентов с ИГМ показал, что изначально высокое содержание фибриногена сопровождается активацией в крови маркеров каскада внешнего и общего пути свертываемости крови, а также тромбоцитопенией потребления. Подострый ДВС-синдром ассоциируется с сохранением выраженных инвалидизирующих нарушений, потребности в постоянном постороннем уходе, а также с внутрибольничной летальностью. Мы попытались соотнести показатели локальных коагуляционных тестов с функциональным исходом острого периода ИГМ. Было показано существование достоверной взаимосвязи ряда клинических и лабораторных характеристик с риском развития неблагоприятного функционального исхода инсульта. Прогностически неблагоприятным в отношении неудовлетворительного функционального исхода ИГМ при вы-

писке является повышение в 1-е сутки МНО  $> 1,2$  ( $p < 0,001$ ), тромбоцитопения  $< 150 \times 10^9/\text{л}$  ( $p = 0,037$ ), на 10-е сутки – увеличение ПВ  $> 18$  секунд ( $p = 0,002$ ), МНО  $> 1,2$  ( $p < 0,001$ ), тромбоцитопения  $< 150 \times 10^9/\text{л}$  ( $p < 0,001$ ).

### Литература

1. Анацкая, Л. Н. Лакунарные инфаркты мозга: патогенез и клинические особенности / Л. Н. Анацкая, Н. И. Нечипуренко // Медицинские новости. – 2012. – № 1. – С. 6–12.
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. Современные системы оценки степени тяжести больных с инфарктом мозга / И. А. Гончар // Медицинский журнал. – 2005. – № 3 (13). – С. 124–126.
4. Некоторые показатели свертывающей системы крови при нарушениях мозгового кровообращения / В. Б. Смышчек [и др.] // Здоровоохранение. – 2013. – № 1. – С. 4–8.
5. Очерки ангионеврологии: под ред. член-корр. РАМН З. А. Суслиной. М: Атмосфера, 2005. – 368 с.
6. Показатели оптической агрегатометрии тромбоцитов в остром периоде инфаркта мозга / И. А. Гончар [и др.] // Неврология и нейрохирургия Восточная Европа. – 2011. – № 3. – С. 76–85.
7. Anticoagulant therapy for ischemic stroke: A review of literature / M. M. Shahpouri [et al.] // Journal of Research in Medical Sciences: The Official Journal of Isfahan University of Medical Sciences. – 2012. – Vol. 17 (4). – P. 396–401.
8. Global stroke statistics / A. G. Triff [et al.] // Int. J. Stroke. – 2014. – Vol. 9 (1). – P. 6–18.
9. 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.
10. Is early ischemic lesion volume on diffusion-weighted imaging an independent predictor of stroke outcome? A multivariable analysis / V. N. Thijs [et al.] // Stroke. – 2000. – Vol. 31 (11). – P. 2597–2602.