

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И. ПИРОГОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ЧАН МИНЬ ДЫК

**ГЕМОСТАЗ В ОСТРОМ И РАННЕМ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ
ПЕРИОДАХ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА
(НА ФОНЕ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ)**

3.1.24. Неврология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
доцент Г.Г. Авакян**

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ	2
ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1 Обзор литературы	13
1.1. Фибрилляция предсердий как фактор риска ишемического инсульта	13
1.2. Патопфизиология ишемического повреждения головного мозга.....	14
1.3. Формирование тромбов и эмболов в патогенезе кардиоэмболического и некардиоэмболического ишемического инсульта	19
1.4. Система гемостаза при ишемическом инсульте	25
1.5. Антикоагулянтная терапия в остром и раннем восстановительном периоде ишемического инсульта.....	32
ГЛАВА 2 Материалы и методы исследования.....	40
2.1. Общая характеристика пациентов.....	40
2.2. Клинико-инструментальные методы исследования.....	44
2.3. Гемостазиологические методы исследования.....	47
2.4. Статистический анализ.....	51
ГЛАВА 3 Клинико-неврологические, инструментальные методы диагностики и гемостаз в острейшем и остром периодах некардиоэмболического подтипа ишемического инсульта на фоне антикоагулянтной терапии	53
3.1. Клинико-неврологическая характеристика больных с некардиоэмболическим инсультом	54
3.2. Результаты инструментальных исследований	56
3.2.1. Очаговые изменения головного мозга по данным нейровизуализации..	56
3.2.2. Результаты ультразвуковых методов исследования (ЭхоКГ, УЗДГ БЦА, УЗИ вен нижних конечностей).....	57
3.3. Динамика гемостаза в зависимости от тяжести течения некардиоэмболического инсульта на фоне и без парентеральной антикоагулянтной терапии	58

ГЛАВА 4 Клинико-неврологические, инструментальные методы диагностики и гемостаз в острейшем и остром периодах кардиоэмболического подтипа ишемического инсульта на фоне антикоагулянтной терапии	68
4.1. Клинико-неврологическая характеристика больных со средней степенью и тяжелым течением кардиоэмболического инсульта	70
4.2. Результаты инструментальных исследований пациентов со средней степенью тяжести и тяжёлым течением КЭИ	72
4.2.1. Очаговые изменения головного мозга при КЭИ по данным КТ головного мозга	72
4.2.2. Результаты ультразвуковых методов исследования при КЭИ (ЭхоКГ, УЗДГ БЦА и УЗИ вен нижних конечностей).....	74
4.3. Динамика гемостаза в зависимости от тяжести течения КЭИ на фоне парентеральной антикоагулянтной терапии	76
4.3.1. Морфологическая оценка тромбоцитов и маркёры плазменно-коагуляционного гемостаза.....	76
4.3.2. Оценка функциональной активности тромбоцитов и фактора Виллебранда	79
4.3.3. Оценка физиологических антикоагулянтов в зависимости от тяжести течения КЭИ	85
4.4. Сравнительный анализ параметров гемостаза у кардиоэмболических больных на фоне терапии НФГ и НМГ	87
4.4.1. Морфологическая оценка тромбоцитов и маркёров плазменно-коагуляционного гемостаза на фоне НФГ и НМГ	87
4.4.2. Оценка функциональной активности тромбоцитов и фактора Виллебранда	90
4.4.3. Оценка физиологических антикоагулянтов в зависимости от вида гепаринотерапии	95
4.6. Гемостаз при ТЭЛА, тромбозе глубоких вен нижних конечностей и геморрагической трансформации при КЭИ	99

ГЛАВА 5 Динамика функциональной активности больных в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта и гемостаз на фоне прямых пероральных антикоагулянтов.....	107
5.1. Степень инвалидизации и функциональных исходов в раннем восстановительном периоде КЭИ	107
5.2. Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз и физиологические антикоагулянты в раннем восстановительном периоде КЭИ	111
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	119
ВЫВОДЫ	137
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	139
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	140
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	143
ПРИЛОЖЕНИЕ	164
Благодарности.....	172

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Церебральный инсульт относится к числу наиболее распространенных жизнеугрожающих заболеваний и занимает второе место в мире среди всех причин смертности, а также третье место по частоте годовой потери с поправкой на инвалидность (DALY) [15, 26]. На основании базы данных «Глобальное бремя болезней» 2019 года зарегистрировано примерно 3,29 млн. случаев летального исхода, связанного с ишемическим инсультом (ИИ), что составило 50,3% случаев смертности от мозгового инсульта и 17,7% от кардиоваскулярных заболеваний [86].

В 2023 г. на территории Российской Федерации было зарегистрировано примерно 548 тысяч случаев с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК), среди которых доля больничной летальности составила 16,5% [25, 38]. В 81% случаев регистрируется ИИ, при этом до 24,3% - летальный исход в течение первого года вследствие ИИ [12]. Риск повторного сосудистого события превышает более чем в десять раз у лиц, перенесших ИИ или транзиторную ишемическую атаку (ТИА), поэтому вторичная профилактика инсульта приобретает особую актуальность [15]. Одним из наиболее существенных факторов риска ИИ является фибрилляция предсердий (ФП), наличие которой связано с 5-кратным повышением риска ишемических событий [21, 37]. В целях профилактической терапии эмболических осложнений при ФП используются антикоагулянты. Широкое применение антагонистов витамина К и прямых пероральных антикоагулянтов (ППАК: дабигатрана этексилат, апиксабан, ривароксабан и эдоксабан), в клинической практике вносит значительный вклад в снижение доли кардиоэмболического инсульта (КЭИ) [98].

Однако по данным крупных рандомизированных контролируемых исследований у 1-2% пациентов с ФП, несмотря на приём ППАК, регистрируется КЭИ [97]. Риск же повторного КЭИ на фоне антикоагулянтной терапии достигал 30%. Переход на другой ППАК не приводил к снижению рецидива ишемического события [161, 172]. Целесообразность применения парентеральной

антикоагулянтной терапии в острейшем и остром периодах подтвержденного КЭИ отражено в клинических рекомендациях 2024 г. [7, 15]. Тем не менее, на сегодняшний день недостаточно чётко определены длительность и дозозависимость парентеральной антикоагулянтной терапии в раннем периоде ИИ. Актуален и вопрос перехода на ППАК, отсроченность назначения которых потенциально может повысить риск повторного ИИ [139, 184].

Развитие инфаркта мозга является результатом окклюзии церебральных артерий, как при тромботическом инсульте, так и при кардиоэмболическом [8]. На формирование и лизис обтурирующего тромба оказывает влияние система гемостаза, а её дисбаланс может приводить к прогрессированию тромбообразования. Гиперактивность тромбоцитов, дисфункция эндотелия, активация факторов свёртывания при повышенном потреблении и снижении синтеза физиологических антикоагулянтов служат причиной сохраняющейся тромботической готовности, что на раннем сроке заболевания требует контроля значимых маркёров гемостаза [120].

В настоящее время недостаточно разработан лабораторный мониторинг концентрации физиологических антикоагулянтов и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, оценивающих эффективность парентеральных антикоагулянтов и применения ППАК в остром и раннем восстановительном периодах ИИ, что и определяет актуальность проведенной работы.

Степень разработанности темы исследования

В целях как первичной, так и вторичной профилактики ИИ, особенно у больных с ФП, связанных с высоким риском тромбоэмболии, назначается антикоагулянтная терапия [26]. У больных с ИИ, имеющих показание к началу или возобновлению лечения пероральными антикоагулянтами, в зависимости от тяжести заболевания и риска геморрагических осложнений в первые сутки заболевания необходимо отложить прием этих препаратов [65, 139].

Проведение парентеральной антикоагулянтной терапии способствует ограничению распространения тромбов в церебральной артерии и снижает

частоту тромбоэмболических осложнений, с целью оценки эффективности которой используется исключительно активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) [137, 178]. В последнее время известно, что гепарин связывается не только с антитромбином-III, но и с крупномолекулярными белками острой фазы, в частности с фактором фон Виллебранда (vWF) [19, 145]; адсорбция антикоагулянта на поверхности эндотелия с последующим фагоцитозом может привести к развитию гепаринорезистентности [1]. Кроме того, тромбоциты, фиксируя фактор свёртывания Ха на своих мембранах, защищают его от действия гепарина, что также может снижать гипокоагуляционный эффект [109].

Агрегационная активность тромбоцитов и vWF изучались при терапии прямыми антикоагулянтами в работах у кардиологических больных с ФП без ИИ [3, 11, 56, 142, 160, 171]. В единичных случаях маркёры сосудисто-тромбоцитарного гемостаза исследовались однократно у больных с КЭИ [130]. Сравнительного клинико-лабораторного исследования активности тромбоцитов и vWF при лечении низкомолекулярными (НМГ) и нефракционированным гепарином (НФГ) в острейшем и остром периодах ИИ ранее не проводилось; также не разработаны дозозависимость и длительность приёма пероральных антикоагулянтных препаратов, которые могут быть основаны на гемостазиологическом мониторинге.

Цель исследования

Изучение сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и физиологических антикоагулянтов в острейшем, остром периодах и в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта на фоне антикоагулянтной терапии.

Задачи

1. Оценить клиническое течение некардиоэмболического и кардиоэмболического ИИ при терапии НМГ и НФГ в острейшем и остром периодах заболевания.

2. Установить значимые маркёры сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и физиологических антикоагулянтов в острейшем и остром периодах некардиоэмболического инсульта.

3. Установить в острейшем и остром периодах кардиоэмболического инсульта значимые маркёры сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и физиологических антикоагулянтов.

4. Оценить взаимосвязь плазменно-тромбоцитарного гемостаза с клинико-инструментальными показателями у больных в остром периоде кардиоэмболического инсульта.

5. Исследовать функциональную активность тромбоцитов, фактор Виллебранда и физиологические антикоагулянты в раннем восстановительном периоде КЭИ на фоне терапии ингибиторами Ха фактора.

Научная новизна исследования

Показано, что применение ППАК в качестве профилактической терапии ОНМК достоверно уменьшает выраженность неврологического дефицита и функциональных нарушений по шкалам NIHSS и Рэнкина у больных в острейшем периоде кардиоэмболического инсульта.

Впервые у больных в остром и раннем восстановительном периодах некардиоэмболического и кардиоэмболического ИИ на фоне антикоагулянтной терапии продемонстрированы прогностическая значимость индуцированной агрегации тромбоцитов прежде всего на ристоцетин, изменения активности vWF и эндогенных антикоагулянтов, которые отражают степень протромботического состояния крови.

Впервые в острейшем периоде ИИ по полуколичественной шкале ASPECTS установлена связь между активностью vWF с обширностью пораженных областей вещества мозга в бассейне средней мозговой артерии.

Впервые в остром периоде КЭИ на фоне антикоагулянтной терапии выявлены прогностические показатели и корреляционные взаимосвязи между максимальной скоростью потока через аортальный клапан и градиентом

систолического давления между левым желудочком и аортой, как показатели гемодинамики кровотока через аортальный клапан, с активностью vWF.

Теоретическая и практическая значимость

Полученные данные о различных степенях изменений нарушения сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и физиологических антикоагулянтов в острейшем и остром периодах ИИ дают возможность персонифицировать назначение парентеральной антикоагулянтной терапии. Динамическое исследование vWF, протеина С (ПС) и антитромбина-III (АТ-III) позволяет оценить и прогнозировать неблагоприятные сосудистые события на фоне проводимой гепаринотерапии. Оценка активности эндогенных антикоагулянтов на фоне как НФГ, так и НМГ позволяет обосновать применение трансфузии свежзамороженной плазмы или добавление концентратов АТ-III или ПС.

Определение безопасности и эффективности ингибитора Ха фактора осуществляется благодаря мониторингу агрегационной активности тромбоцитов, vWF и физиологических антикоагулянтов (АТ-III и ПС) с целью проведения вторичной профилактики ишемического инсульта.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Тяжелая степень неврологических и функциональных расстройств (по шкалам NIHSS и Рэнкина) была представлена у пациентов с ФП, которые до развития кардиоэмболического инсульта не принимали ППАК. Сравнительный анализ терапии НМГ и НФГ в острейшем и остром периодах как некардиоэмболического, так и кардиоэмболического ИИ не показал различий их влияния на динамику неврологического статуса и объем ишемического очага (по шкале ASPECTS).

2. Антитромботическая активность гепаринотерапии широко варьирует в зависимости от врожденных и/или приобретенных особенностей индивидуального синтеза АТ-III, что требует мониторинг за показателями коагуляции (АЧТВ) и антитромбином (АТ-III), а также числом тромбоцитов, их

агрегационной активностью и фактором Виллебранда, что позволит раннее лабораторное выявление гепаринорезистентности и предотвращение рикошетной гиперкоагуляции.

3. У 23,5% кардиоэмболических больных активность vWF коррелировала с максимальной скоростью потока через аортальный клапан ($p=0,018$) и с градиентом систолического давления между левым желудочком и аортой ($p=0,015$). Сохраняющаяся эндотелиальная дисфункция к 7-10 дню гепаринотерапии подтверждалась у 35,0% больных с КЭИ. У 43,8% больных с венозным тромбозом нижних конечностей регистрировалась высокая активность vWF.

4. Рост основного маркера дисфункции эндотелия vWF и ристоцетин-индуцированной агрегации тромбоцитов в сочетании с дефицитом физиологических антикоагулянтов (АТ-III, ПС) на фоне приёма ингибиторов Ха фактора у больных в раннем восстановительном периоде кардиоэмболического инсульта, является отражением протромботического состояния крови, что позволяет скорректировать антитромботическую терапию в целях вторичной профилактики ИИ.

Методология и методы исследования

В ходе исследовательской работы применялись клиничко-неврологические, инструментальные, а также лабораторные методы обследований. Проведена статистическая обработка полученных результатов.

Степень достоверности и апробация диссертации

Степень достоверности обусловлена включением в исследование репрезентативной выборки пациентов, отобранных согласно критериям включения и невключения, применением современных и информативных методов исследования, адекватным выбором методики статистического анализа, соблюдаясь принципами доказательной медицины.

Основные положения диссертационной работы докладывались на конференции “10th European Stroke Organisation Conference” (Швейцария, 2024 г.),

на II Национальном междисциплинарном конгрессе с международным участием «Коморбидная неврология 2024» г. Москва, 2024 г., на конференции “16th World Stroke Congress” (Объединённые Арабские Эмираты, 2024 г.) и на конференции “2025 Pdm3 Padua Days on Muscle and Mobility Medicine” (Италия, 2025 г.). Апробация диссертации состоялась на заседании кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ИНН ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), протокол №7 от «29» апреля 2025 года.

Внедрение в практику

Материалы исследования внедрены в работу неврологических отделений ГКБ № 31 им. акад. Г.М. Савельевой, ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова и кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Института нейронаук и нейротехнологий ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет).

Соответствие диссертации паспорту специальности

Научные положения диссертации соответствуют пункту 3 паспорта специальности 3.1.24 «Неврология».

Личный вклад автора

Автором проведен поиск и анализ данных литературного материала, изучена степень разработанности темы исследовательской работы с разработкой её цели, задач, дизайна и формализованной электронной карты для хранения и анализа данных.

Самостоятельно осуществлял отбор пациентов, клинический осмотр, анализ результатов лабораторно-инструментального обследования и медицинской документации.

Автором была освоена методика и выполнено лабораторное исследование сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и физиологических антикоагулянтов,

проведена статистическая обработка, интерпретация и систематизация полученных результатов, подготовка научных статей, тезисов, докладов и подан патент на изобретение (№2840929 в бюллетене 16-2025).

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, из них 4 статьи в рецензируемых изданиях ВАК.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа представлена на 173 страницах машинописи и состоит из введения, литературного обзора, описания материалов и методов исследования, 3 глав с изложением результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, а также списка литературы, который содержит 189 источников (40 отечественных и 149 зарубежных). Работа иллюстрирована 30 рисунками и 28 таблицами.

ГЛАВА 1

Обзор литературы

1.1. Фибрилляция предсердий как фактор риска ишемического инсульта

В Российской Федерации распространенность инсульта достаточно велика и составляет $3,48 \pm 0,21$ на 1000 человек в год у лиц старше 25 лет [8, 18, 26]. Ежегодно регистрируется до 450 тысяч новых случаев инсульта. При этом на долю ишемического инсульта (ИИ) приходится в среднем 85% в структуре инсульта. Одним из важнейших направлений при лечении острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) является профилактика факторов риска ИИ. По данным Всемирной организации здравоохранения существует более 300 факторов риска ИИ [2, 6, 14]. Хорошо известны немодифицируемые и модифицируемые факторы риска ИИ. Немодифицируемые включают факторы, связанные с наследственностью или естественными условиями, и не поддаются изменению. К модифицируемым факторам риска относятся те, которые обусловлены особенностями образа жизни и окружающей среды, и их можно скорректировать с помощью квалифицированных медосмотров, лечения и самообучения [21, 44]. Среди модифицируемых факторов большое значение придаётся фибрилляции предсердий.

По мере увеличения продолжительности жизни при снижении рождаемости меняется структура заболеваемости населения с неуклонным ростом доли больных с возраст-ассоциированными хроническими заболеваниями, ярким примером которых является ФП [10, 42, 67]. Средний возраст пациентов, у которых впервые был установлен диагноз ФП, составил 75 лет [23, 120]. Распространенность ФП наиболее высока (9,6%) в возрасте 80-89 лет. У пациентов с фибрилляцией предсердий существенно повышается риск КЭИ. Каждый шестой инсульт происходит у пациента с ФП, и около 10% всех ИИ вызваны эмболией, исходящей из ушка левого предсердия (УЛП) [5, 44, 115]. Несмотря на приём ППАК, у 1-2% пациентов с ФП регистрируется КЭИ по данным крупных рандомизированных контролируемых исследований [26, 31, 97].

ФП является основной причиной КЭИ. По данным исследования у Лин Х.Дж. и соавт., у 92% пациентов с недавно выявленной ФП в остром периоде ИИ нарушения ритма еще продолжались в пароксизмальной или постоянной форме [10, 111]. Кроме того, по сравнению с ИИ без ФП, летальность при ишемическом инсульте на фоне ФП была в два раза выше, случаи повторного инсульта происходили чаще, и степень функционального дефицита у выживших пациентов оказывалось более тяжелым [4, 111]. Стратификация риска инсульта при ФП и раннее начало терапии является ключевым компонентом в коррекции данной формы аритмии.

1.2. Патопфизиология ишемического повреждения головного мозга

В физиологических условиях нейрон, в силу своей роли в осуществлении передачи импульсов, требует постоянного снабжения глюкозой и кислородом для поддержания ионных градиентов через её мембрану. Следовательно, нервная клетка чрезвычайно восприимчива к гипоксическим изменениям. При инфаркте мозга активируется ишемический каскад, который приводит к истощению запасов кислорода и глюкозы и нарушает выработку высокоэнергетических фосфатных соединений, включая аденозинтрифосфат (АТФ) [118]. Моментальная энергетическая недостаточность не приводит к немедленной гибели клеток, однако 5-8 минут окклюзии могут стать причиной необратимого повреждения веществ мозга (с формированием ядерной зоны инфаркта). С другой стороны, даже частичная окклюзия в течение длительного времени может вызвать разрушительные последствия, которые происходят в результате расстройства ионного градиента и появления побочных продуктов анаэробного метаболизма [101]. К факторам, обуславливающим ишемическое повреждение головного мозга, можно условно отнести эксайтотоксичность, окислительный стресс, аутофагию, а также воспалительный процесс.

Энергетический дефицит при церебральной ишемии запускает процесс эксайтотоксичности нейромедиаторов (глутамата и аспартата). Неконтролируемый выброс глутамата в ишемизированных областях опосредует

эксайтотоксическую синаптическую передачу при активации рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDA) и α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-пропионата (AMPA), что усиливает вход Na^+ и Ca^{2+} в клетках [148, 189]. Такой активный транспорт ионов происходит в условиях расхода уже истощенного АТФ для поддержания кальциевого баланса. В то же время интенсивно активируются внутриклеточные ферменты (нуклеазы, протеазы и липазы). Повреждаются клеточные мембраны, генетический материал и структурные белки нейронов, что в конечном итоге приводит к гибели клеток.

При ИИ в нейронах образуется избыточное количество свободных радикалов и супероксидных соединений в результате гипоксии и последующей реперфузии. Продолжительное накопление окислительных веществ в клетках приводит к перекисному окислению липидов и склеиванию макромолекул, таких как белки и ДНК [107]. Кроме того, эти окислительные молекулы опосредуют сигнальные пути и участвуют в различных формах клеточной смерти (рисунок 1) [24, 176].



Рисунок 1: Механизмы гибели нейронов при ишемическом инсульте.

Во время ИИ определенную роль играет механизм аутофагии, при котором дефектные органеллы и молекулы поглощаются, затем сливаются с лизосомами для переваривания и переработки содержимых [22]. При гипоксии и ишемии может происходить избыточное накопление иона Ca^{2+} , активных форм кислорода, дисфункция митохондрий с последующим повреждением ДНК, что способствует запуску аутофагического процесса [9, 176]. Данный механизм, с одной стороны, жизненно важен для клеток, поддержания их гомеостаза, утилизации ненужных метаболических элементов. Поэтому аутофагия в умеренной степени выполняет нейропротективную функцию в восстановительном периоде ИИ. С другой стороны, чрезмерная активация аутофагии приводит к повреждению, вплоть до гибели клеток.

В отличие от эксайтотоксичности и окислительного стресса, которые возникают сразу с момента ишемии, активация микроглии происходит в течение нескольких минут [9, 118, 129]. Вместе с тем, воспалительные реакции при церебральной ишемии протекают в течение всего процесса от острейшего до восстановительного периода и выполняют неоднородные функции в различных периодах. С одной стороны, воспалительный процесс оказывает воздействие на клетки мозга и вызывает гибель нейронов, что типично в остром периоде ИИ. С другой стороны он способствует восстановлению тканей как одна из составляющих систем врожденного иммунитета.

Современные механизмы гибели нервных клеток при ишемическом инсульте

После инсульта нейроны в зоне пенумбры активируют сигнальные пути выживания, и эти пути могут оставаться включёнными от нескольких часов до нескольких дней. Если ишемизированная ткань в течение длительного времени находится без реперфузии, ядро инфаркта может расшириться и вовлечь полутень [118]. Существуют регулируемые пути с участием точных сигнальных каскадов, таких как апоптоз и фагоптоз.

Апоптоз является относительно упорядоченным механизмом запрограммированной клеточной гибели. Он может быть инициирован

внутренним (митохондриальным) или внешним (рецептором смерти) путем [176, 180]. Перегрузка Ca^{2+} , вызванная эксайтотоксичностью во время ишемии головного мозга, приводит к митохондриальной дисфункции. Высвобождаются апоптогены, включая цитохром С и апоптоз-индуцирующий фактор, которые опосредуют внутренний митохондриальный апоптоз.

В отличие от внутреннего пути апоптоза, внешний путь при ИИ провоцируется различными факторами в результате иммунного ответа во время воспаления. К этим факторам относятся провоспалительные цитокины, включая интерлейкин- 1β , хемокины, факторы некроза опухоли α/β и связанный с фактором некроза опухоли лиганд, индуцирующий апоптоз (TRAIL-R) [85, 162, 176]. Эти субстраты связываются с рецепторами смерти. Затем внешний апоптоз может происходить как синергично с митохондриальным путем, так и самостоятельно при запуске каскада каспаз.

При ИИ мертвые и умирающие нейроны подвергаются фагоцитозу, тем самым уменьшится воспалительный процесс. Такую функцию выполняют микроглии. Они постоянно анализируют паренхиму мозга, чтобы выявить любые «подозрительные» изменения. В случае лёгкого сосудистого события, живые нейроны также могут подвергаться этому процессу, что приводит к гибели поглощенных нейронов, называемой фагоптозом [61, 162]. При обнаружении сигналов на клетках, микроглия быстро их распознает, в последующем происходит поглощение и переваривание их в течение нескольких часов. Одним из наиболее типичных сигналов является наличие фосфатидилсерина на поверхности клетки. Фосфатидилсерин в норме ограничен внутренним листком клеточной мембраны, а его обнажение может происходить из-за окислительного стресса, повышенного уровня Ca^{2+} или истощения АТФ [60, 134]. Существенное отличие фагоптоза от других механизмов гибели клеток заключается в том, что клеточная смерть может быть предотвращена путем ингибирования фагоцитоза.

Помимо апоптоза и фагоптоза, при инфаркте мозга выделяют и нерегулируемые пути, которые не контролируются никакими определенными эффекторными механизмами, например некрозом. Однако в ходе последних

многочисленных исследований было установлено, что определенные виды некроза можно регулировать и они не являются апоптотическими; эти виды называют регулируемые [9, 118, 155, 176]. Гибель клеток при ишемическом инсульте может происходить по любому из следующих механизмов, например ферроптоз, партанатоз, некроптоз и пироптоз.

Гиперактивность рецепторов NMDA после инсульта может вызывать избыточное накопление железа и нарушение механизмов антиоксидантной защиты, что способствует перекисному окислению липидов. Развивается железозависимая неапоптотическая гибель, или ферроптоз, что приводит к гибели нейронов и повреждению тканей [129, 155, 187].

При церебральной ишемии под воздействием глутамата и белка PSD-95 рецепторы NMDA могут связаться с нейротоксическими молекулами, такими как синтазы оксида азота [47, 118]. Развивающийся окислительный и нитрозативный стресс вызывает повреждение цепи ДНК, что приводит к быстрой активации поли(АДФ-рибоза)-полимеразы-1 (PARP-1) с последующей гибелью клеток, или партанатоза [9, 47, 185]. В отличие от апоптоза, при партанатозе не образуются апоптотические тела и мелкие фрагменты ДНК, а происходит разрыв клеточной мембраны без набухания самой клетки. В свою очередь, ядерный белок PARP-1 в физиологических условиях ограничивает нестабильность генома и способствует восстановлению ДНК. Однако в гиперактивном состоянии PARP-1, распознавая и восстанавливая разрыв ДНК, играет ключевую роль в партанатозе.

Другой механизм гибели клеток при ИИ является некроптозом. Долгое время считалось, что некроз протекает пассивно и отдельно от апоптоза. Некроптоз представляет собой запрограммированную форму некроза, которая возникает в ответ на различные стимулы, включая ишемию и воспалительную реакцию [103, 189]. Церебральная ишемия вызывает апоптоз нейронов в пенумбре; однако некроптоз может происходить при подавлении апоптотического сигнала.

Помимо прямых путей гибели клеток, церебральная ишемия может запускать непрямой путь, называемый пироптозом [162, 176]. Под воздействием протеолитического фермента каспазы-1 происходит воспалительный ответ

микроглий и их гибель, что сопровождается высвобождением большого количества провоспалительных факторов, которые вызывают нейрональную смерть.

Таким образом, в развитие ишемического инсульта вовлекаются многочисленные пути клеточной смерти. Помимо гибели нейронов, повреждение и потеря астроцитов, поражение белого вещества также способствуют нарушению мозговой деятельности. Это происходит при инициации различных механизмов, включая эксайтотоксичность, аутофагию, окислительный стресс и воспалительные реакции. Они, в свою очередь, являются результатом снижения мозгового кровотока, в основном, при окклюзии церебральной артерии вследствие тромбоза или эмболии.

1.3. Формирование тромбов и эмболов в патогенезе кардиоэмболического и некардиоэмболического ишемического инсульта

В патогенезе ишемического инсульта значительная роль принадлежит фокальной ишемии, возникающей в результате закупорки одной или нескольких артерий в головном мозге. Блокирование кровотока тромбом или эмболом приводит к быстрому и необратимому повреждению неперфузируемых веществ головного мозга [48].

Тромбы и эмболы при ИИ имеют гетерогенные происхождения и включают:

1. Сердечные эмболы: внутрисердечный тромбоз вследствие фибрилляции предсердий, диастолической дисфункции миокарда, инфаркта миокарда; эмболизация эндокардитическими вегетациями, опухоли сердца [159].
2. Атероэмболия: миграция тромбов в результате оторвавшихся от нестабильных атеросклеротических бляшек на артериях или дуге аорты.
3. Локальный тромбоз церебральных артерий: в большинстве случаев, это тромбоз *in situ* атеросклеротических бляшек, а также пораженного эндотелия при воспалении стенок артерий, что приводит к стенозу экстра- или интракраниальных артерий.
4. Венозная (парадоксальная) эмболия: эмболы венозного происхождения, которые проходят через право-левый шунт между венозной и артериальной

системами кровообращения. Это может происходить в присутствии открытого овального окна, легочной артериовенозной мальформации, а также дефекта межпредсердной перегородки [33].

5. Эмболизация из других источников: различные новообразования, фрагменты стенок сосудов, отслоение инородных тел, таких как катетеры, биологические клапаны.

Роль фибрилляции предсердий в развитие кардиоэмболического инсульта

Фибрилляция предсердий является наиболее распространенным клинически значимым нарушением сердечного ритма и ассоциируется с повышенным риском различных сердечно-сосудистых заболеваний, включая ишемический инсульт. У пациентов с ФП риск развития ИИ увеличивается в 5 раз, а инсульт, связанный с ФП, ассоциируется с большей инвалидизацией и смертностью по сравнению с инсультом, вызванным другими причинами [67, 113].

Один из механизмов развития инсульта при ФП заключается в том, что нарушение сократимости миокарда при ФП приводит к нескоординированной активности кардиомиоцитов. Согласно триаде Вирхова, возникший застой крови приводит к увеличению риска тромбоэмболии [84, 99]. Однако, взаимосвязь между ФП и ИИ сложна, а в развитии кардиоэмболического инсульта при ФП играют роль не только аритмия, стаз крови и тромбоз (рисунок 2).

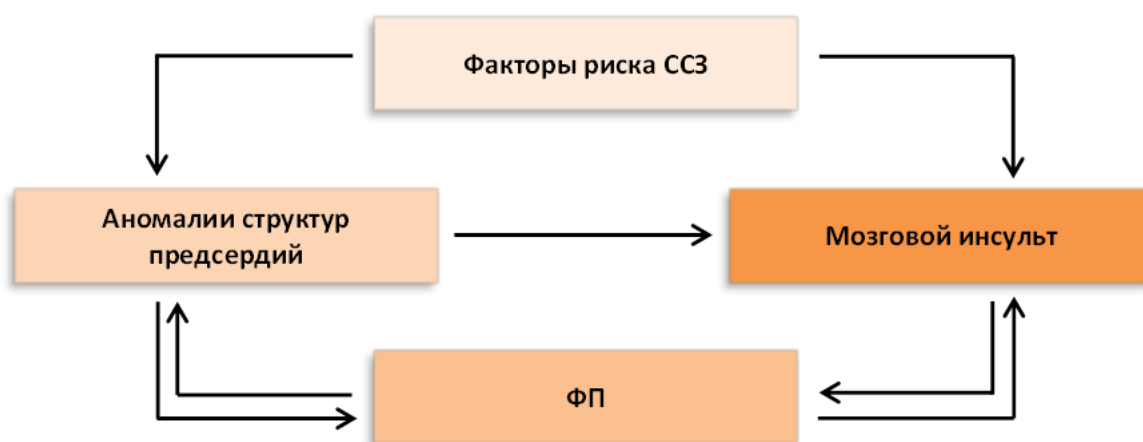


Рисунок 2: Комплексная взаимосвязь между ФП и мозговым инсультом.
Примечания: ССЗ - сердечно-сосудистые заболевания. ФП - фибрилляция предсердий.

Выявленные аномалии структур предсердий, такие как эндотелиальная дисфункция, предсердный фиброз, дилатация камер сердца и окклюзия ушка левого предсердия, часто встречаются при ФП, также они связаны с риском инсульта независимо от ФП. Следовательно, ФП может быть запаздывающим маркером аномалий предсердий, что полезно при оценке риска КЭИ.

При ФП одним из основных факторов развития тромбоэмболии является особенность строения и наличия патологических изменений ушка левого предсердия [82]. Выделяют три морфологические характеристики УЛП, связанные с ишемическим инсультом: его форма, размер и фиброз. Существуют несколько форм УЛП: в виде «кактуса», «куриного крыла», «конуса-ветроуказателя» и «цветной капусты». По данным четырёх исследований, наличие формы «куриного крыла» было связано с меньшим риском, а выявление форм «цветной капусты» или «конуса-ветроуказателя» вызывало наивысший риск развития сосудистых событий [46, 67, 77, 115]. У пациентов с инсультом в анамнезе средний объем УЛП был выше, чем в контрольной группе, по данным двух работ [53, 62]. Напротив, Ди Биасе и соавт. не установили взаимосвязь между размерами УЛП и частотой ИИ [77]. В то же время, ФП связана со структурным ремоделированием ткани предсердий с развитием фиброза. Результаты исследования Акоума и др. показали, что фиброз УЛП связан со снижением скорости кровотока в нём, и соответственно, со стазом крови, формированием тромба и риском ИИ [42, 43].

Коморбидные состояния, связанные с повышенным риском ФП, включая артериальную гипертензию, сахарный диабет, застойную сердечную недостаточность, дислипидемию, ишемическую болезнь сердца, синдром апноэ сна, курение и ожирение, в свою очередь, также были расценены как факторы риска инсульта [44, 52]. Они приводят к структурному нарушению предсердий, что может способствовать развитию как ФП, так и тромбоэмболии. По мере развития ФП сократительная функция предсердий ухудшается, увеличивая тромбоэмболический риск, чем объясняется повышение риска ИИ после приступов ФП.

Наоборот, ИИ может стать причиной возникновения ФП. В остром периоде ИИ регистрируются различные формы аритмогенных изменений, в том числе ФП [84]. Примерно у 7% пациентов в течение 3-5 дней после ИИ впервые диагностируется ФП. При длительном мониторингировании сердечного ритма процент диагностированной ФП увеличивается до 25%. Спосато Л.А. и соавт. (2018 г.) сравнили риск повторного ИИ в течение 1 года у пациентов, чья ФП была диагностирована после ИИ и лиц с ФП, известной до инсульта [169]. Оказалось, что обнаруженная ФП после ИИ ассоциируется с меньшей частотой рецидивов (6,6%) по сравнению с теми, у кого ранее была диагностирована ФП (9,6%).

В формировании и продолжении ФП имеет место дисбаланс вегетативной иннервации сердца, возникающий после ИИ. Развивается избыточная активация симпатического отдела, нарушая регуляцию частоты сердечных сокращений и артериального давления с повышением уровня кортизола и катехоламинов, что способствует развитию ФП [167]. Также была обнаружена связь между локализацией очагов ИИ и выявлением ФП после сосудистого события. Повреждение инсулярной коры, так же связано с 7-кратным увеличением риска ФП [41]. Кроме того, развитие ФП после инсульта было ассоциировано с инфарктом в различных местах, включая околосердечное серое вещество, гипоталамус, а также миндалевидное тело [181].

На фоне применения лекарственных препаратов из разных фармакологических групп может развиваться лекарственно-индуцированная ФП, которая связана с фармакокинетикой препаратов, концентрацией в плазме крови и их метаболитами, которые обладают проаритмогенными эффектами, а также межлекарственным взаимодействием [40]. Перечень препаратов, способных вызывать ФП, особенно влияющих на сердечно-сосудистую и центральную нервную систему, достаточно широк. Антигипертензивные средства из группы блокаторов кальциевых каналов, несмотря на их широкое применение в терапии пациентов с ФП, потенциально увеличивают риск ФП [27]. Описаны отдельные клинические случаи, при которых ФП развивалась на фоне приема препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний (в частности, тикагрелол, дигоксин и

амиодарон). Высокая частота возникновения лекарственно-индуцированной ФП регистрировалась при терапии Н- и М-холиномиметиками (до 16,6% пациентов) и противозепилетическими препаратами (например, лакосамид, до 1,5%) [28]. Кроме того, наблюдалась лекарственно-индуцированная ФП у больных на фоне применения антипсихотических препаратов (оланзапин, клозапин), антидепрессантов (флуоксетин, тразодон), триптанов (суматриптан), противорвотных препаратов (ондастерон), а также опиоидных анальгетиков. Следует учитывать потенциальный вклад лекарственных веществ как факторов риска ФП при обследовании больных с впервые выявленным эпизодом ФП.

Состав тромбов при ишемическом инсульте

В основном в состав тромбов при инсульте входят тромбоциты, фактор фон Виллебранда (vWF), фибрин, эритроциты, лейкоциты, а также нейтрофильные внеклеточные ловушки (NETs) [50].

Была выдвинута гипотеза, что тромбы артериального происхождения, образующиеся на разрывах бляшек при высокой скорости сдвига кровотока, могут быть богаты тромбоцитами, а тромбы сердечного происхождения, образующиеся в статическом кровотоке, могут быть богаты фибринами и эритроцитами, однако противоречивые данные на сегодняшний день позволяют предположить, что для церебральных тромбов это не так однозначно [136]. Достоверные сведения о составе тромба были получены Либескиндом и соавт., которые обследовали 50 пациентов с ИИ в бассейне средней мозговой артерии [110]. Основными компонентами тромбов были фибрин (61%), эритроциты (34%) и лейкоциты (4%). В исследовании Ниестена и др. также изучили 22 тромба, полученных при механической тромбэктомии у пациентов с ИИ [133]. Ведущими материалами в этих тромбах были эритроциты (40%, в диапазоне 2-90%), тромбоциты (40%, в диапазоне 5-80%) и фибрин (20%, в диапазоне 5-65%). Саймонс и соавт. (в 2015 г.) получили тромбы от 40 пациентов с ИИ [165]. В результате состав тромбов оказался весьма неоднородным: в 27% случаев тромбов преобладал эритроцитарный компонент, в 27% эритроциты и фибрин были представлены в равной степени, в 18% преобладал фибрин, а в 27%

наблюдалась организованная фибриновая сеть. При кардиоэмболическом и атеротромботическом инсульте, по разным данным, тромбы содержат больше, меньше или одинаковые уровни основных компонентов [48, 89, 140, 168]. Однако, кардиогенные эмболы имеют тенденцию к более высокому содержанию фибрина, более низким эритроцитам, а артериогенные тромбы имеют больше эритроцитов.

Структура тромбоэмбола также определяется в зависимости от давности ее формирования [114]. По мере старения происходит прогрессирующая структурная реорганизация тромбов, которые становятся более "красными". Увеличивается содержание фибрина с захваченными эритроцитами и уменьшается количество тромбоцитов.

Распределение различных компонентов в тромбе неоднородно. Выделяют две основные зоны тромба: область, богатая эритроцитами с низким содержанием фибрина, и область, богатая тромбоцитами и фибрином [50, 94]. Участки, обогащенные эритроцитами, содержат тонкую сетку фибриновых волокон, при этом часть эритроцитов имеет полигранную форму, так называемый полиэдроциты. Они образуются в результате сжатия эритроцитов активированными тромбоцитами, тянущими за собой фибрин [177]. Находясь в тромбах, полиэдроциты формируют непроницаемую мембрану для остановки кровотечения и помогают предотвратить обструкцию стенок сосудов, однако придают устойчивость к фибринолизу [68].

Богатые тромбоцитами участки содержат и лейкоциты, в основном нейтрофилы, с небольшим количеством эритроцитов. В их плотной сети имеются vWF, NETs, а также сжатые нити фибрина [94].

Внеклеточные ловушки нейтрофилов представляют собой сеть ДНК и различных белков, выделяемых активированными нейтрофилами, что способствует уничтожению внеклеточных патогенов [50]. В формировании тромба активно участвуют NETs [140]. В гистологическом биоптате тромбов при ИИ были выделены NETs, особенно в наружном слое тромбов. NETs чаще всего встречаются в зонах богатых тромбоцитами, и на границе между участками, обогащенными тромбоцитами и эритроцитами. В тромбах, извлеченных из

больных с ИИ, содержание NETs препятствовало тромболизису, вызванному тканевым активатором плазминогена. Было показано, что в старых тромбах содержится больше NETs по сравнению со свежими тромбами [108]. Большое количество NETs в тромбах при ИИ ассоциировалось с плохим клиническим исходом.

И так, состав тромбов существенно определяет успешность лечения ишемического инсульта. Однако, структура тромбов и эмболов при ИИ весьма неоднородна, и меняется в зависимости от давности заболевания. Как освещено в работе Мардера и др., не существует двух одинаковых тромбов [119]. Наличие полиэритроцитов и внеклеточных ловушек нейтрофилов указывает на устойчивость тромбов к воздействию тромболизиса. Дисбаланс в системе гемостаза также играет определенную роль в развитии, прогрессировании и клиническом исходе ИИ.

1.4. Система гемостаза при ишемическом инсульте

Свёртываемость крови в первую очередь регулируется с помощью циркулирующих факторов, форменных элементов крови, компонентов стенки сосудов, а также целостности сосудов и состояния кровотока [88]. Тромбоциты являются одним из основных компонентов тромбов и эмболов, из этого следует, что при ИИ важную роль играет первичный сосудисто-тромбоцитарный гемостаз.

Изменение количества тромбоцитов может оказывать влияние на течение и исход ИИ [69]. В двух когортных исследованиях было показано, что высокие и низкие уровни тромбоцитов при ИИ были ассоциированы с худшим течением сосудистых событий, при этом стабильно нормальный уровень тромбоцитов может улучшить прогноз цереброваскулярных патологий [100, 186]. Мета-анализ 34 исследований продемонстрировал, что при ИИ наблюдался значительно высокий средний объём тромбоцитов (MPV), в то время как количество тромбоцитов было ниже, чем в контрольной группе [154]. Ширина распределения тромбоцитов (PDW) также значительно повышалась при ИИ по сравнению со здоровыми людьми [131].

Физиология тромбоцитов имеет отношение к инсульту [74]. Активация и

гиперреактивность тромбоцитов вносят значительный вклад в развитие цереброваскулярных событий. Тромбоциты не только участвуют в образовании тромба, который инициирует ИИ, но также являются основным фактором прогрессирования ишемии [163]. Фактор Виллебранда также играет определенную роль в контексте ИИ. vWF является мультимерным гликопротеином, основная масса которого синтезируется в эндотелиоцитах [81]. При повреждении сосудов vWF, связываясь с субэндотелиальными коллагеновыми волокнами, играет важную роль в адгезивном процессе. Происходит конформационное изменение vWF, которое обнажает свой A1-конец, чтобы vWF связаться с комплексом GPIb-V-IX на поверхности тромбоцитов [153]. В двух исследованиях наблюдалось, что блокирование рецептора GPIb тромбоцитов с помощью Fab-фрагментов приводило к уменьшению размера инфаркта и регрессии неврологического дефицита путем улучшения мозгового кровотока и поддержания реперфузии [105, 143]. Проспективное популяционное исследование ARIC (1999 г.), в котором участвовали 14700 участников, показало, что повышение уровня vWF ассоциировалось с повышенным риском развития ИИ в течение 9 лет наблюдения.

Образовавшись в виде крупных фракций, vWF под воздействием фермента ADAMTS13 может расщепляться на более мелкие фрагменты. Нерасщепленный сверхкрупный vWF обладает высокой тромбогенностью, вместе с тем, отсутствие ADAMTS13 способствует усилению инфаркта головного мозга [163]. В проспективном Роттердамском исследовании (2010 г.) было показано, что низкая активность ADAMTS-13 значительно ассоциировалась с риском развития ИИ и служила предиктором развития ИИ [50].

Коллаген также способствует активации тромбоцитов при их контакте (рисунок 3). Находясь вблизи субэндотелиального матрикса, тромбоциты имеют рецепторы GPVI, которые могут непосредственно взаимодействовать с коллагеном. Вследствие этого на мембране тромбоцитов активируются вторые коллагеновые рецепторы $\alpha_2\beta_1$ (GPIIb/IIIa) и фибриногеновые рецепторы - интегрин $\alpha_{IIb}\beta_3$, что способствует усилению адгезивной связи. В результате запускается

внутриклеточная сигнализация, основанная на активации иммунорецепторных тирозиновых мотивосвязанных рецепторов (ITAM) [109]. Во многих исследованиях на животных было показано, что тромбоцитарные рецепторы GPVI способствуют тромбообразованию, особенно при ИИ [183]. Уровень активной, димерной формы рецепторов GPVI, как продемонстрировано в работе Индурува И. и др., был высоким в острейшем периоде и через 90 дней после инсульта [96].

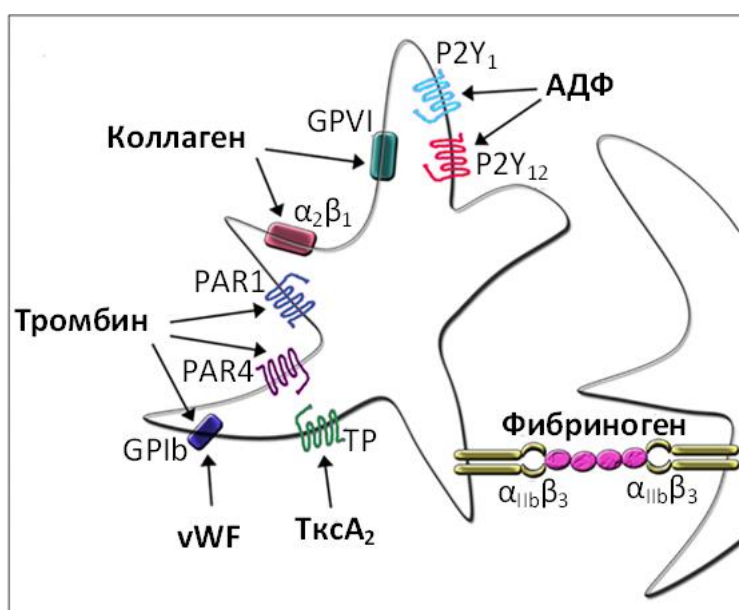


Рисунок 3: Активация и агрегация тромбоцитов различными рецепторами. Примечание: АДФ - аденозиндифосфат, vWF - фактор фон Виллебранда, ТксА₂ - тромбоксан А₂, TP - ТксА₂-рецептор, пуринаргические рецепторы P2Y₁ и P2Y₁₂ для АДФ, гликопротеиновый рецептор GPVI и интегрин α₂β₁ для коллагена, протеиназа-активируемые рецепторы PAR1 и PAR4 и гликопротеиновый рецептор GPIb для тромбина.

Аденозиндифосфат (АДФ) экспрессируется из поврежденного эндотелия и плотных гранул тромбоцитов и имеет особое значение в процессе активации тромбоцитов [132]. Взаимодействуя с тромбоцитами, АДФ вызывает изменение клеточной мембраны через пуринаргические рецепторы P2Y₁ и P2Y₁₂. Тромбоксан А₂ (ТксА₂) высвобождается в результате активации тромбоцитов [141]. Под влиянием циклооксигеназы-1 арахидоновая кислота из плазматической мембраны

тромбоцитов превращает в ТксА₂. Сформированный ТксА₂, в свою очередь, через ТксА₂-рецептор может снова активировать тромбоциты. Другим мощным физиологическим активатором тромбоцитов является тромбин, который взаимодействует с протеиназа-активируемыми рецепторами PAR1 и PAR4 [109]. Через рецепторы PAR1, PAR4, P2Y₁ и ТксА₂ активируются гетеротримерные G_q-белки, а через P2Y₁₂ включаются G_i (семейство G-белок-связанных рецепторов). Активированные рецепторы G_q, G_i и ITAM запускают собственные цепные реакции, приводят к интеграции сигналов, и в конечном счете, к активации тромбоцитов.

В острой фазе после церебральной ишемии тромбоциты чрезмерно активированы [131]. В работе Фатех-Могадам С. и соавт. было отмечено, что индуцированная агрегация тромбоцитов на АДФ, арахидоновую кислоту и эпинефрин в остром периоде ИИ была высокой и выше, чем в группе ТИА [87]. Степень гиперактивности тромбоцитов усиливалась в остром периоде ИИ независимо от тяжести заболевания и возвращалась к исходному уровню через три месяца. Сохраняющаяся повышенная активация тромбоцитов при трехмесячном наблюдении была связана с увеличением риска повторного сосудистого события. В результате исследований Ясамановой А.Н. в первые сутки у больных с первичным ИИ, не принимавших ацетилсалициловую кислоту (АСК), наблюдалась высокая активность тромбоцитов на эпинефрин и коллаген в 75% случаев, а также на ристоцетин и АДФ у всех [39]. К концу острого периода у 10% больных сохранялась гиперактивность тромбоцитов на коллаген и эпинефрин, в 20% случаев была положительная реакция на АДФ и у 36,6% на ристоцетин. В исследовании Чой Дж.Х. и др. показано, что у больных после перенесенного ИИ, связанного с ФП выявление повышенных значений АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов при высоком риске тромбоэмболии по шкале CHA₂DS₂-VASc ассоциировано с неблагоприятным исходом [66].

Тромбоциты при активации делятся на две группы в зависимости от их воздействия на агонисты: агрегационные и прокоагулянтные тромбоциты [104]. Для прокоагулянтных тромбоцитов характерны сильно активированные клетки,

степень активизации которых в значительной степени зависит от ионов Ca^{2+} , а также с присутствием фосфатидилсерина на внешней мембране [59, 75]. Кроме того, чтобы тромбоцит стал прокоагулянтным, соотношение различных трансмембранных белков-транспортёров липидов должно быть изменено с повышением уровня ферментов скремблаз. Благодаря высвобождению белка «шапки» из α -гранул, полифосфатов из плотных гранул клеток, а также фосфатидилсерину на наружной мембране, тромбоциты приобретают способность связывать несколько факторов свертывания, снижать активность фибринолиза и ускорять плазменный гемостаз [30, 36].

Содержание прокоагулянтных тромбоцитов у человека неодинаково и варьирует от 15 до 55% общего числа тромбоцитов [72]. Накопление прокоагулянтных тромбоцитов ассоциировано с неблагоприятными исходами у пациентов с ИИ [75]. В исследовании Продана и др. наблюдался повышенный риск осложненных цереброваскулярных событий после ИИ у больных с наивысшим уровнем прокоагулянтных тромбоцитов [146]. В аналогичной работе Киркпатрика и соавт. показано, что повышенное содержание прокоагулянтных тромбоцитов отмечалось при ТИА с последующим развитием инсульта [104].

Напротив, активность тромбоцитов играет важную роль в защите от ишемического повреждения и в процессе восстановления после сосудистого события [112]. Тромбоциты хранят как проангиогенные, так и антиангиогенные факторы, которые могут регулировать течение восстановительного процесса. Блокада тромбоцитарного интегрин $\alpha_{\text{IIb}}\beta_3$ оказывает ограниченное влияние на размер инфаркта, увеличивая при этом риск внутримозговых кровоизлияний и смертности [163].

Наличие факторов свёртывания крови и их продуктов в тромбах, выделенных у пациентов с ИИ, а также тесная связь свёртывающего процесса с тромболизисом подчеркивает важность механизма коагуляционного гемостаза в прогрессировании ИИ. Повышение уровня фактора VIII в крови ассоциировалось с увеличенным риском ИИ у пациентов с ФП в течение 5 лет [166]. В случае ИИ высокий уровень активности VIII фактора связан с более серьезной инвалидизацией,

неврологическими нарушениями и рецидивами тромботического события [164]. Кроме того, повышенная активность VIII в течение 24 часов после тромболизиса самостоятельно ассоциировалась с неблагоприятными функциональными исходами после ИИ [175].

Тромбин усиливает миграцию лейкоцитов в очаг воспаления, ускоряет экспрессию фактора роста эндотелия и ангиопоэтина 2, стимулирует выработку различных провоспалительных цитокинов (в том числе фактор некроза опухоли α , интерлейкины 1 β , 6), а также способствует росту гладкомышечных клеток и скоплению липопротеина низкой плотности [131]. Таким образом, тромбин играет существенную роль на всех стадиях развития атеросклеротической бляшки. Кроме того, у пациентов после атеротромботического инсульта наблюдался повышенный уровень тромбин-антитромбиновых комплексов в образцах плазмы крови [102].

Для предотвращения чрезмерного воздействия факторов свертывания в организме функционируют их ингибиторы – серпины, которые играют важную роль в регуляции коагуляционного и фибринолитического процесса [92, 149]. Подавляющее действие на тромбин и препятствие прогрессированию коагуляционного каскада оказывает антитромбин-III. АТ-III синтезируется в основном в печени и способствует ингибированию большинства протеолитических факторов свёртывания [88, 125]. При этом подавляющая его антикоагулянтная активность сконцентрирована на регуляции факторов Ха, IXa и тромбина. Отмечено, что ингибирующая функция АТ-III резко усиливается в присутствии ее кофактора - гепарина [150]. Известно, что наследственный или приобретенный дефицит АТ-III увеличивает риск тромбообразования, в т.ч. ишемического инсульта [71, 151]. Наследственный дефицит АТ-III обусловлен мутациями в гене SERPINC1. Дефицит АТ-III может быть и приобретенным вследствие печёночной или почечной недостаточности, недоношенности, крупных оперативных вмешательств, а также тяжёлых воспалительных синдромов. На фоне антикоагулянтной терапии, в отдельных случаях развивается резистентность к гепарину из-за недостаточности АТ-III, поэтому необходимо

вводить антитромбиновый концентрат.

Протеин С (ПС) представляет собой витамин-К-зависимый гликопротеин и естественный антикоагулянт, который образуется в печени в виде профермента [117, 152, 188]. Активированный протеин С, сформировавшийся на поверхности эндотелия с помощью тромбин-тромбомодулинового комплекса, подавляет действия факторов V и VIII. Другим витамин-К-зависимым кофактором является протеин S, который вырабатывается из гепатоцитов, эндотелия, мегакариоцитов и клеток Лейдинга [144]. Протеин S, с одной стороны, может непосредственно связываться с фактором IXa, ингибируя его функции, с другой стороны, служит кофактором для активированного протеина С, а также ингибитора пути тканевого фактора.

Влияние дефицита ПС на ИИ у молодых лиц было изучено в различных исследованиях [117, 188]. Недостаток ПС также может быть как приобретенным, так и врожденным. Приобретенному дефициту ПС способствуют несколько причин, включая синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, сепсис, тяжелая печеночная недостаточность, дефицит витамина К, а также терапия варфарином. Врожденный дефицит развивается при мутации в гене PROC, расположенного на хромосоме 2 (q13-14). В исследовании, в котором оценивались причины ИИ у 60 молодых больных, дефицит ПС наблюдался у трех из 60 пациентов [121]. Аналогичные результаты были получены в исследовании Камерлинго и др. В работе показано, что среди 50 лиц моложе 45 лет с ИИ, дефицит ПС стал пусковым механизмом в 6 % случаев [63]. Несмотря на то, что изолированный дефицит ПС является редкой причиной развития тромбоэмболии, его сочетание с различными факторами риска (курение, ожирение, травма, хирургические вмешательства, беременность, пероральные контрацептивы) потенциально увеличивает риск тромбозов [117].

Таким образом, процессы сосудисто-тромбоцитарного и плазменно-коагуляционного гемостаза тесно пересекаются в достижении гемостаза и формировании сгустка. В результате первичного гемостаза формируется каталитическая поверхность, на которой связываются и активируются

плазменные факторы свертывания, что приводит к коагуляции под действием Ха фактора [171]. Тромбин, образующийся во время формирования фибрина, является одним из самых мощных активаторов тромбоцитов и служит источником привлечения тромбоцитов в растущую гемостатическую пробку. Для поддержания гемостатического баланса включаются естественные антикоагулянты и фибринолитическая система. Таким образом, преобладание протромботического состояния при ишемическом инсульте требует восстановления гемостатического баланса, одним из методов которого является антикоагулянтная терапия.

1.5. Антикоагулянтная терапия в остром и раннем восстановительном периоде ишемического инсульта

Гепаринотерапия

Гепарин впервые был обнаружен Маклином Дж. в 1916 г, а название данного вещества было придумано Хауэллом У.Х. и Холтом Л.Э.Дж. путем добавления суффикса -ин (-in) к латинскому слову «печень» (hepar-) [178]. В физиологических условиях гепарин синтезируется в тучных клетках, которые присутствуют преимущественно в печени, кишечнике и легких.

Нефракционированный гепарин (НФГ) представлен смесью сульфатированных гликозаминогликанов различной длины и молекулярной массы. Его размер может варьироваться от 6 до 60 кДа. НФГ рекомендуется к применению при необходимости быстрого антикоагулянтного эффекта (благодаря короткому сроку начала действия при внутривенном введении) [76]. По мере широкого применения низкомолекулярного гепарина (НМГ), НФГ остается незаменимым из-за меньшей зависимости от почечного клиренса. В случае передозировки НФГ эффективность антидота (протамина сульфата) оказывается выше, чем при передозировке НМГ.

Антикоагулянтный эффект гепарина проявляется в зависимости от воздействия тромбоцитов [1]. Связывание гепарина с острофазовыми белками, включая vWF, а также его контакт с мембраной эндотелиальных клеток с

развитием фагоцитозом могут привести к нестабильности клинического эффекта гепарина. Кроме того, находясь на поверхности тромбоцитов, активированные коагуляционные протеазы, в частности фактор Ха, остаются сохранными от воздействия гепарина.

НФГ оказывает антикоагулянтное действие по трём механизмам [76]:

1. Из-за высокого сродства гепарина к АТ-III их взаимодействие приводит к конформационному изменению АТ-III. В результате ускоряется способность ингибировать факторы свертывания крови. Основными являются факторы Ха и тромбин, а также IXa, XIa и XIIa. Для ингибирования тромбина необходимо одновременное связывание гепарина с АТ-III (с участием высокоаффинного сегмента у одной трети молекул НФГ), а также с тромбином (посредством 13 дополнительных сахаридных единиц). Комплекс гепарин-АТ-III не способен ингибировать тромбин, уже связанный с фибрином.

2. НФГ катализирует антитромбиновые реакции гепаринового кофактора II. Этот антикоагулянтный эффект специфичен для тромбина и требует значительно больших доз НФГ, чем те, которые необходимы для АТ-III.

3. Связывание гепарина с фактором IXa, тем самым регулируется выработка фактора Ха. Однако такой эффект требует дозы гепарина, значительно превышающий терапевтическую, и это не считается клинически значимым.

Открытие способности гепаринов оказывать антикоагулянтное действие на фактор Ха и тромбин привело к созданию более коротких вариантов гепаринов с оптимизированной антикоагулянтной активностью и более низким риском кровотечений по сравнению с НФГ. Эти гепарины получают при фрагментации НФГ и называют низкомолекулярными гепаринами. Размер молекул НМГ составляет от 1 до 10 кДа [55].

Как и НФГ, введение НМГ подавляет активность факторов свертывания с помощью АТ-III. Однако примерно 50-75% цепей НМГ настолько коротки, что они теряют антитромбиновый эффект. Эти цепи обладают способностью тормозить фактор Ха, в результате НМГ оказывается более селективным ингибитором фактора Ха, чем НФГ.

Применение НМГ также имеет ряд преимуществ над НФГ, поскольку НМГ обладает более высокой биодоступностью, позволяет лучше контролировать дозировку и ассоциируется с меньшей частотой побочных реакций. Это позволяет обеспечить подкожное введение НМГ в стационарном, а также в амбулаторном условиях. При применении НМГ реже развивается тромбоцитопения.

Как антидот гепарина, протамин сульфат не полностью нейтрализует НМГ, содержащие значительную долю коротких олигосахаридов [137]. Оба НФГ и НМГ требуют повторного контроля количества тромбоцитов в связи с развитием гепарин-индуцированной тромбоцитопении.

Хотя с целью профилактики кардиоэмболического инсульта используются антикоагулянты, данных о сроках начала антикоагулянтной терапии и о том, какие антикоагулянты лучше применять в остром периоде, остаётся дискуссионным [31, 90, 179]. До момента применения пероральных прямых антикоагулянтов в клинической практике только антагонисты витамина К и гепарины назначались в качестве антикоагулянтов в терапии кардиоэмболического инсульта. При этом эффективность НФГ и НМГ в остром периоде ИИ не подтверждалась. Кроме того, варфарин изначально вызывает тенденцию к гиперкоагуляции за счёт подавления протеинов S и C. В связи с этим в острейшем периоде может проводиться непродолжительная терапия гепаринами, как сообщалось в работе японского эксперта [90].

Post-hoc анализ исследований RAF и RAF-NOAC показал, что начало терапии НМГ перед приемом ППАК было ассоциировано с ишемическими событиями у пациентов с ИИ и клапанной ФП [45]. В работе Токунага К. и соавт. сообщалось о post-hoc анализе исследования RELAXED, и оказалось, что совокупность обоих ишемических событий и крупных кровотечений была чаще у пациентов с клапанной ФП, получавших короткий курс терапии низкодозовым гепарином, чем у пациентов, которые сразу начали принимать ривароксабан после ИИ или ТИА [174]. В частности, у первой группы частота кровотечений была меньше, а ОНМК были относительно более частыми по сравнению с теми, кто получил ривароксабан. Рандомизированное контролируемое исследование о внутривенном введении НФГ в

течение 3 часов после нелакуарного ИИ продемонстрировало, что применение НФГ при АЧТВ, показатели которого превышали норму в 2-2,5 раза, значительно увеличило симптоматические внутричерепные кровоизлияния, однако улучшило краткосрочные функциональные исходы [64].

Прямые ингибиторы тромбина

Для достижения антикоагулянтного эффекта прямым ингибиторам тромбина не требуется АТ-III или гепариновый кофактор II. Препараты ингибируют свободный и связанный со сгустком тромбин путем связывания с его активным участком. В целях вторичной профилактики ИИ при неклапанной ФП применяется дабигатрана этексилат.

Принимаясь перорально в виде неактивного пролекарства, дабигатрана этексилат превращается под действием неспецифических эстераз в активное вещество. Всасывание протекает быстро и биодоступность составляет всего 6,5%. Период полувыведения осуществляет через 12-14 часов, а элиминация на 80 % происходит через почки [157]. Максимальный антикоагулянтный эффект препарата достигается одновременно с максимальной концентрацией в плазме в течение 2 часов после приема. Затем антикоагулянтный эффект возвращается к 50% от максимального через 12 ч после приёма препарата, а небольшое остаточное действие может наблюдаться через 24 ч после прекращения приёма [56].

Лабораторный контроль антикоагулянтного действия дабигатрана достаточно сложен. Часто удлиняется АЧТВ, однако степень удлинения слабо коррелирует с концентрацией препарата, особенно при высоких параметрах АЧТВ [157]. Чувствительность теста МНО к препарату дабигатрана этексилата была невелика при концентрациях, находящихся в терапевтическом диапазоне и ниже. Протромбиновое время и МНО часто превышают верхние границы нормы при концентрациях дабигатрана выше терапевтического диапазона. К воздействию препарата достаточно чувствительно тромбиновое время. Оно может превышать верхнюю границу нормы при концентрациях дабигатрана, находящихся в терапевтическом диапазоне или даже низком (от 25 нг/мл) [79]. Нормальное тромбиновое время эффективно исключало наличие дабигатрана, согласно

некоторым исследованиям [80, 93, 132, 170].

При необходимости отмены препарата для проведения экстренного оперативного вмешательства, или в случае неконтролируемого кровотечения может использоваться идаруцизумаб в качестве антидота.

По данным исследования RE-LY, использование дабигатрана этексилата дважды в день снижало уровень D-димера и аполипопротеина В в значительной степени, чем варфарин у пациентов с неклапанной ФП, при минимальном влиянии на фактор VIIa и аполипопротеин A1. Наблюдалась сильная взаимосвязь между повышенным уровнем D-димера и риском инсульта или кровотечения [56].

Различные результаты исследований у больных с неклапанной ФП показали, что дабигатрана этексилат в дозе 110 или 150 мг дважды в день не уступал варфарину в профилактике ИИ [34, 49, 56]. В работе Баллестри С. и др. указали, что применение дабигатрана этексилата в дозе 150 мг при ФП превосходило варфарин по снижению частоты ИИ и имело сходный профиль кровотечений; а лечение дабигатраном в дозе 110 мг не улучшало варфарин по частоте инфаркта мозга, однако было связано с меньшей частотой кровотечений [49]. На фоне применения ППАК большое значение имеет оценка риска кровотечений. Спонтанное внутричерепное кровотечение, связанное с антикоагулянтной терапией, ежегодно возникает у 0,5-1,0% пациентов [49]. Дабигатрана этексилат ассоциировался с меньшей частотой внутричерепных кровотечений при неклапанной ФП по сравнению с варфарином в разных возрастных группах. По сравнению с варфарином у младших пациентов дабигатрана этексилат связан с меньшим количеством экстракраниальных кровотечений, в то время как у пожилых пациентов этот риск встречался больше при любой дозе дабигатрана этексилата. В мета-анализе 82404 пациентов с неклапанной ФП сравнивали риск развития интракраниального кровоизлияния между антагонистом витамина К и ППАК, а также между препаратами ППАК [116]. Показано, что среди четырех ППАК (дабигатрана этексилата, ривароксабана, апиксабана, эдоксабана) дабигатрана этексилат 110 мг ассоциировался с самым низким риском развития внутричерепного кровотечения. Что касается пациентов с ФП, имеющих высокий

риск внутримозгового кровоизлияния, дабигатрана этексилат в дозе 110 мг может быть самым безопасным вариантом среди ППАК.

При применении дабигатрана увеличивалась частота развития острого коронарного синдрома по сравнению с варфарином. Это может быть связано со способностью препарата вызывать парадоксальную свёртываемость крови из-за нарушения активации системы протеина С [36].

Прямые ингибиторы фактора Ха

Прямые ингибиторы фактора Ха предотвращают образование одноименного фактора из протромбина в тромбин. В каскаде свёртывания крови, Ха фактор является общим для внешнего и внутреннего путей, что делает его исключительной мишенью для антикоагуляционной терапии. Одна молекула Ха приводит к формированию 1000 молекул тромбина. Блокирование фактора Ха приводит к значительному снижению уровня тромбина и, в конечном счете, образованию тромба [122]. В качестве профилактической терапии ишемического инсульта при высоком риске развития сердечных эмболов применяются ривароксабан, аписабан и эдоксабан из группы прямых ингибиторов фактора Ха. Они имеют разные фармакокинетические профили, что может повлиять на их безопасность и эффективность лечения.

Антидотом прямых ингибиторов фактора Ха является андексанет альфа [135]. В исследовании Миллинг Т.Дж. и соавт. включены 479 больных, перенёвшие тяжелые кровотечения в течение 18 часов после приёма ингибиторов Ха фактора [126]. Было показано, что лечение андексанетом альфа снижало активность анти-Ха фактора и сопровождалось положительной гемостатической эффективностью у 80% этих пациентов.

Ривароксабан представляет собой синтетическую молекулу, конкурентно связывающуюся с активным центром фактора Ха и не является пролекарством [51, 157]. Биодоступность препарата составляет примерно 80-100% при дозе 10 мг и 66% после приема 20 мг. Максимальные концентрации в плазме крови достигаются через 2-4 часа. Ривароксабан имеет период полувыведения от 7 до 11 часов в зависимости от дозы и возраста пациента. Его элиминация двойная, при этом одна треть

выводится в неизмененном виде почками, а остальные две трети преобразуется печенью посредством CYP 3A4 в неактивные метаболиты. В систематическом обзоре было показано, что ривароксабан удлинял протромбиновое время в зависимости от концентрации, однако их корреляция была слабой и ослабевала по мере увеличения его концентрации (больше 50-100 нг/мл) [157].

Как и ривароксабан, апиксабан не является пролекарством и связывается с активным участком Ха фактора. На фармакокинетику препарата не влияет прием пищи, и сам апиксабан в значительной степени связан с белками в плазме крови [51]. Его биодоступность при пероральном приеме составляет примерно 50%, а максимальные концентрации в плазме достигаются в течение 3 часов. Период полувыведения составляет 8-15 часов. Он метаболизируется печенью, частично с помощью цитохрома CYP 3A4, в 75% выводится с калом и в 25% через почки. Апиксабан, вероятно, будет предпочтительнее ривароксабана среди пациентов с пониженной функцией почек и высоким риском кровотечений. В исследованиях *in vitro* и *ex vivo* выявлена слабая чувствительность протромбинового времени и АЧТВ к концентрации апиксабана в крови [157]. Активность анти-Ха линейно зависит от концентрации апиксабана.

Для эдоксабана характерен высокоспецифичный прямой ингибитор фактора Ха. Он в 10000 раз сильнее действует на Ха фактор, чем на тромбин или IXa, и неактивен в отношении других сериновых протеаз [123]. В разовой дозе 60 мг, эдоксабан имеет биодоступность примерно 62% и достигает максимальные концентрации в течение 1-2 часов. Период полувыведения составляет 10-14 часов. Примерно 50% препарата выводится почками, оставшаяся часть путем метаболизма и желчно-кишечной экскреции. Эдоксабан вызывает линейное удлинение протромбинового время в зависимости от его концентрации, а при низких терапевтических уровнях результаты были слабо чувствительны [128, 156].

В исследовании Баллестри С. и др. обобщены данные пяти рандомизированных контролируемых исследований (ROCKET AF, ENGAGE AF-TIMI 48, RE-LY, ARISTOTLE, J-ROCKET AF) об осложнениях при использовании препаратов ППАК [49]. Было показано, что хотя все четыре ППАК (дабигатрана

этексилат, ривароксабан, апиксабан, эдоксабан) продемонстрировали сходную или лучшую эффективность по сравнению с варфарином, только апиксабан и эдоксабан значительно уменьшили частоту крупных кровотечений у пожилых пациентов. Возраст был более тесно связан с геморрагическими, чем с ишемическими событиями, что привело к большей пользе апиксабана и эдоксабана над варфарином у пожилых пациентов по сравнению с лицами молодого возраста. На фоне применения антикоагулянтов среди пациентов старше 75 лет, апиксабан по сравнению с варфарином был единственным ППАК, который достоверно уменьшил риск развития трёх клинических исходов: системной эмболии, крупного экстракраниального кровотечения и внутричерепного кровоизлияния (на 29%, 36% и 66%, соответственно).

В ретроспективном исследовании Дейтельцвейга С. и соавт. (2024 г.) изучались клинические последствия при переходе или продолжении приема апиксабана и ривароксабана у пациентов с неклапанной ФП [73]. В результате пациенты, перешедшие с апиксабана на ривароксабан, имели более высокий риск развития ИИ, системной эмболии и крупного кровотечения, чем те, кто продолжал принимать апиксабан. А пациенты, которые переключали с ривароксабана на апиксабан, имели сходный риск ИИ и тромбоза, но меньший риск развития кровотечения по сравнению с теми, кто по-прежнему получал ривароксабан.

Очевидно, что система гемостаза играет ключевую роль в развитии и прогрессировании осложнений ишемического инсульта. Актуальность данного исследования диктуется необходимостью определения маркёров лабораторного мониторинга первичного сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и физиологических антикоагулянтов с целью оценки эффективности и безопасности проводимой парентеральной и пероральной антикоагулянтной терапии в остром и раннем восстановительном периодах ИИ.

Таким образом, целью настоящего исследования является изучение сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и физиологических антикоагулянтов в острейшем, остром периодах и в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта на фоне антикоагулянтной терапии.

ГЛАВА 2

Материалы и методы исследования

2.1. Общая характеристика пациентов

В периоде 2024-2025 г.г. на кафедре неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ИИН РНИМУ им. Н.И. Пирогова на базах ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова и ГКБ №31 им. академика Г.М. Савельевой проводилось продольное обсервационное исследование (Рисунок 4). Пациенты, перенесшие КЭИ, в течение трех месяцев наблюдались амбулаторно в НИЛ сосудистых заболеваний головного мозга ИИН РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

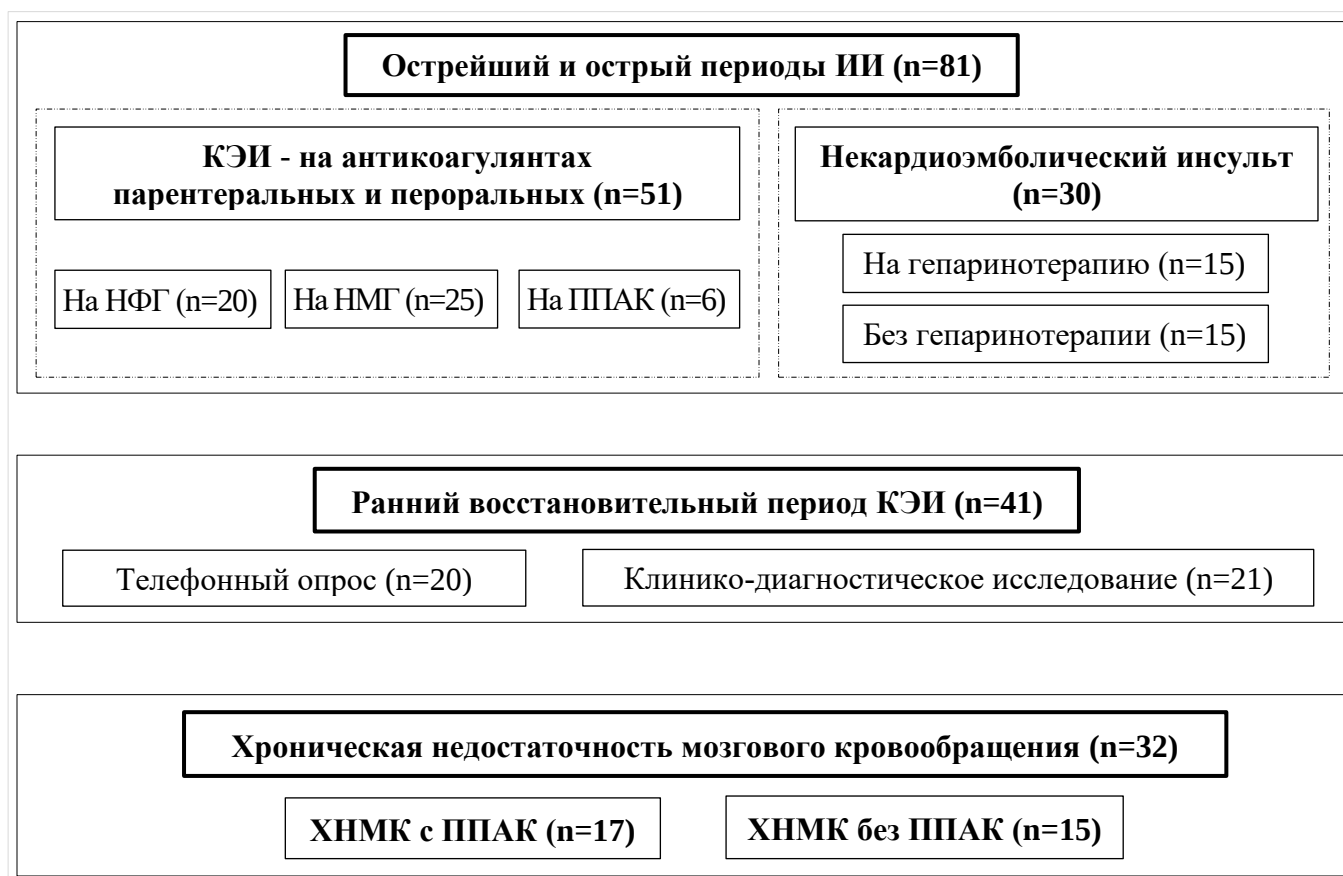


Рисунок 4: Распределение обследованных лиц по группам.

В соответствии с целью и задачами работы обследовано 129 человек:

- В острейшем и остром периодах некардиоэмболического ИИ - 30 пациентов: 15 больных на гепаринотерапии и 15 пациентов, которым гепарины не были проведены.

- В острейшем и остром периодах кардиоэмболического ИИ - 51 пациент: со средней степенью тяжести - 28, тяжелого течения - 23; на фоне терапии НФГ - 20, НМГ - 25, ППАК - 6.
- В раннем восстановительном периоде – 41 пациент, перенесшие КЭИ и находящиеся на ППАК (через телефонный опрос - 20, проведено клинико-диагностическое исследование - 21).
- Группы контроля составили 32 пациента с хронической недостаточностью мозгового кровообращения (ХНМК, 17 больных получали ППАК и 15 лиц без терапии ППАК).

Исследование носит наблюдательный характер. Тактика ведения больных с ИИ определялась согласно приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации №928н от 15 ноября 2012 года [26]. Пациенты, включены в исследование, заполняли форму информированного согласия, оценивались критерии включения-невключения, и дальше проводились обследования в соответствии со схемой проведения исследования.

Диагностика кардиоэмболического и некардиоэмболического (включая атеротромботический, лакунарный и ИИ неуточненной этиологии) подтипов ИИ по классификации TOAST проводилась согласно клиническим рекомендациям «Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых» 2021 и 2024 года [15, 16]. Диагноз ХНМК установлен согласно руководству «Неврология: национальное руководство» 2018 года [26]. Документы исследования одобрены Локальным этическим комитетом при РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (из протокола заседания №238 от 18.03.2024 г.).

Критерии включения у пациентов с ИИ:

- Подтвержденный диагноз ИИ в остром (до 28 дней) и раннем восстановительном периодах (1-6 месяцев) [15].
- Возраст от 50 до 90 лет.

Критерии включения у групп сравнения:

- Установлена ХНМК 2-й стадии.

- Отсутствие документальных сведений об ишемическом инсульте в течение последнего года.

- Возраст от 50 до 90 лет.

Критерии невключения пациентов:

- Геморрагический инсульт или субарахноидальное кровоизлияние по данным нейровизуализации и в анамнезе.

- Злокачественные новообразования, демиелинизирующие заболевания.

- Выявление антител к ВИЧ, вирусу гепатита В, С, сифилиса, туберкулёза.

- Наследственные заболевания системы крови.

- Тяжелые сопутствующие соматические заболевания.

- Скорость клубочковой фильтрации меньше 30 мл/мин/1,73м² по формуле CKD-EPI.

- Если пациенты получили антитромбоцитарные препараты, относящиеся к группам ингибиторов рецепторов P2Y₁₂ (клопидогрел, тикагрелор, тиклопидин), антагонистов рецепторов PAR-1 (ворапаксар), ингибиторов гликопротеина αIIbβ3 (эптифибатид, абциксимаб, тирофибан).

- Отказ от участия в исследовании.

Общая характеристика больных в острейшем и остром периодах ИИ

В острейшем и остром периодах ИИ обследовано 81 больной: 30 случаев с некардиоэмболическим инсультом и 51 кардиоэмболический больной (таблица 1).

В группе некардиоэмболического инсульта обследованы 16 (55,3%) мужчин и 14 (46,7%) женщин, средний возраст которых составил $69,8 \pm 6,5$ лет (от 55 до 84 лет); первичный ИИ наблюдался у 25 (83,3%), повторный – 5 (16,7%). Среди больных с КЭИ преобладали женщины (60,8%) над мужчинами (39,2%), что отражало гендерное отличие в данной группе. Средний возраст кардиоэмболических больных составил $74,5 \pm 6,6$ лет (от 60 до 87 лет); первичный ИИ выявлялся в 25 (83,3%), повторный – 5 (16,7%).

Среди некардиоэмболических больных в 12 (40,0%) случаях установлен атеротромботический ИИ, у 3 (10,0%) с лакунарным подтипом, у 15 (50,0%) – ИИ неуточненной этиологии.

Таблица 1: Общая характеристика больных в острейшем и остром периодах ИИ

Характеристика		Некардиоэмболический инсульт (n=30)	КЭИ (n=51)
Мужчины/женщины, чел. (%)		16 (53,3)/14 (46,7)	20 (39,2)/31 (60,8)
Возраст (лет)		69,8 ± 6,5	74,5 ± 6,6
ИИ	первичный, чел. (%)	25 (83,3)	37 (72,5)
	повторный, чел. (%)	5 (16,7)	14 (27,5)
Поражение в каротидной системе, чел. (%)		18 (60,0)	38 (74,5)
Поражение в ВБАС, чел. (%)		10 (33,3)	4 (7,8)
Поражение в обеих системах, чел. (%)		2 (6,7)	9 (17,7)
Артериальная гипертензия, чел. (%)		30 (100)	51 (100)
Сахарный диабет, чел. (%)		7 (23,3)	24 (47,1)
Дислипидемия, чел. (%)		15 (50,0)	18 (35,3)
Курение, чел. (%)		5 (16,7)	9 (17,6)
Алкоголь, чел. (%)		3 (10,0)	3 (5,9)
ИБС, чел. (%)		12 (40,0)	31 (60,8)
ХБП 3А и 3В ст., чел. (%)		8 (26,7)	27 (52,9)
Антикоагулянтная терапия, чел. (%)		15 (50,0)	51 (100)
Антитромбоцитарная терапия (АСК), чел. (%)		30 (100)	44 (86,3)/42 (82,4)*
Тромболитическая терапия, чел. (%)		2 (6,7)	5 (9,8)

Примечание: * - в 2 случаях АСК была отменена при переходе в ППАК к 7-10 дню ИИ.

В группе некардиоэмболического инсульта поражение в каротидной системе регистрировалось у 18 (60,0%) больных, в вертебро-базиллярной системе (ВБАС) у 10 (33,3%), в обеих системах - в 2 (6,7%) случаях (Рисунок 5). Поражение в бассейне каротидной системы наблюдалось у 38 (74,5%) кардиоэмболических больных, поражение в ВБАС - в 4 (7,8%), в обеих системах – 9 (17,7%).

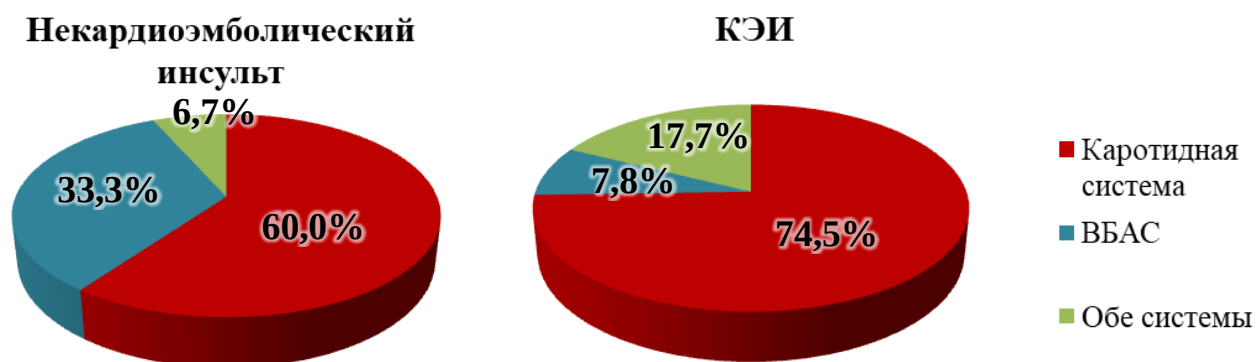


Рисунок 5: Распределение больных с ИИ по пораженным участкам в головном мозгу.

У всех больных как некардиоэмболических, так и кардиоэмболических подтвердилась артериальная гипертензия. Сахарный диабет выявлялся у 7 (23,3%) некардиоэмболических больных и 24 (47,1%) случаев с КЭИ. В группе некардиоэмболического инсульта у 15 (50,0%) больных наблюдалась дислипидемия, среди пациентов с КЭИ - 18 (35,3%). У кардиоэмболических больных в значительной степени перенесли ишемическая болезнь сердца (ИБС, 60,8%) и хроническая болезнь почек 3А и 3В степени (52,9%), чем в группе некардиоэмболического инсульта (40,0% и 26,7%, соответственно).

В острейшем и остром периодах у 15 (50,0%) больных с некардиоэмболическим ИИ и всех случаев с КЭИ были назначены антикоагулянтные препараты. Антиагрегантная терапия (АСК) показана всем некардиоэмболическим больным, 86,3% случаям с КЭИ в острейшем и 82,4% в остром периодах. Тромболитическая терапия проведена у 2 (6,7%) пациентов с некардиоэмболическим инсультом и 5 (9,8%) с КЭИ.

Общая характеристика пациентов групп сравнения

В группе больных с ХНМК, получавших ППАК (n=17), обследованы 6 (35,3%) мужчин и 11 женщин (64,7%). Средний возраст составил $75,5 \pm 7,1$ лет (от 59 до 86 лет). У всех антиагрегантная терапия не получена.

У пациентов с ХНМК, которые не принимали ППАК (n=15), были 7 (46,7%) мужчин и 8 (53,3%) женщин. Средний возраст составил $69,0 \pm 9,2$ лет (от 55 до 83 лет). В 46,7% случаев была назначена АСК.

Характеристику больных в раннем восстановительном периоде см. в Главе 5.1

2.2. Клинико-инструментальные методы исследования

Динамическое наблюдение проводилось: у больных с ИИ в острейшем (2-3 дни) и остром (7-10 сутки) периодах заболевания с целью анализа клинико-инструментальных характеристик и гемостатических изменений как по тяжести ИИ, так и типам гепаринотерапии (таблица 2). В последующем, пациенты с КЭИ дополнительно были обследованы в раннем восстановительном периоде на фоне терапии ППАК (спустя 3 месяца от начала ИИ). У пациентов с ХНМК

исследование проводилось однократно.

Сбор анамнеза. Всем пациентам после подписания добровольного информированного согласия зафиксированы паспортные данные (Ф.И.О. пациента, пол, возраст), уточнялись данные о факторах риска, отсутствии критерий исключения, применении оральных антикоагулянтов (название препаратов, дозы, срок давности приёма, побочные эффекты), оценке риска ИИ и системной тромбоэмболии при ФП (CHA₂DS₂-VASc) и риска кровотечений (HAS-BLED).

Общеклиническое и неврологическое обследования, которые включают: оценку соматического статуса, неврологический осмотр и оценку по шкале инсульта национального института здоровья (NIHSS), степень инвалидизации после инсульта по шкале Рэнкина, клиническую оценку функциональной активности с помощью индекса мобильности Ривермид [15].

Таблица 2: Схема проведения исследования

Точки исследования	Пациенты с ИИ (n=97)			Пациенты с ХНМК (n=32)
	1	2	3*	1 точка
Срок	2-3 сут.	7-10 сут.	3 мес.	
Анамнестические данные	+	+	+	+
Соматический статус	+	+	+	+
Неврологический осмотр	+	+	+	+
Шкалы исследования	+	+	+	+
Инструментальные методы	+			+
ОАК, коагулограмма	+	+		+
Показатели сосудисто-тромбоцитарного гемостаза	+	+	+	+
Антитромбин-III, протеин С	+	+	+	+

Примечания: * - проводилась у больных с КЭИ.

Компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга в целях определения локализации очага, наличия вторичного геморрагического пропитывания, исключения гематом, опухолей. Для оценки ранних признаков КТ изменений при инфаркте головного мозга в системе средней мозговой артерии достоверно применялась шкала ASPECTS. При

подсчете вычитали 1 балл из 10 для гиподенсивного участка в каждой определенной области (рисунок 6) [16].

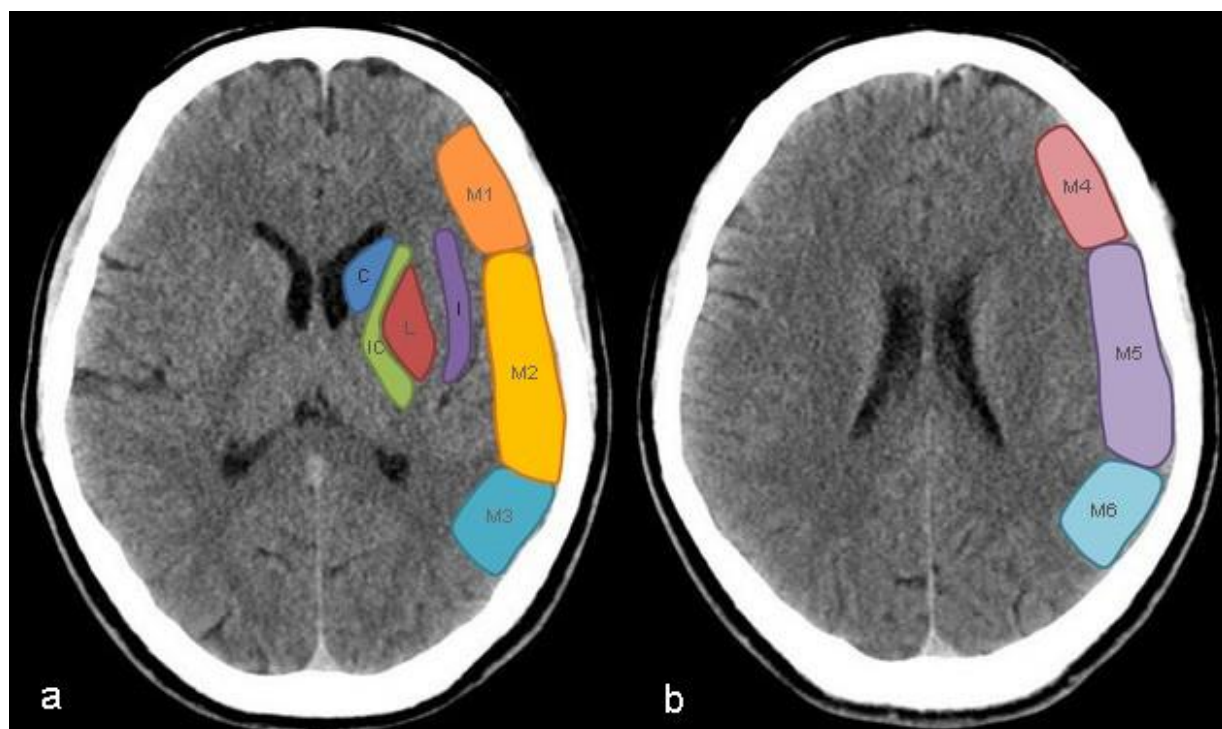


Рисунок 6: Распределение областей, которые кровоснабжает средняя мозговая артерия (СМА) при оценке по шкале ASPECTS. а. срез на уровне базальных ганглиев, б. срез на уровне желудочков, приблизительно на 2 см выше среза а. Примечания: С: головка хвостатого ядра, IC: внутренняя капсула, L: чечевицеобразное ядро, I: кора островка, M1: передняя часть коры бассейна СМА, M2: часть коры бассейна СМА латеральнее островка, M3: задняя часть коры бассейна СМА, M4, M5, M6: передняя, латеральная и задняя территории бассейна СМА, расположенные непосредственно выше соответствующих M1, M2 and M3.

Также использовалась шкала рс-ASPECTS при анализе изменений в бассейне вертебро-базилярной артериальной системы [158]. При этом для гиподенсивного участка в среднем мозге или мосте вычитали 2 балла из 10, и 1 балл в каждой стороне остальной области (рисунок 7).

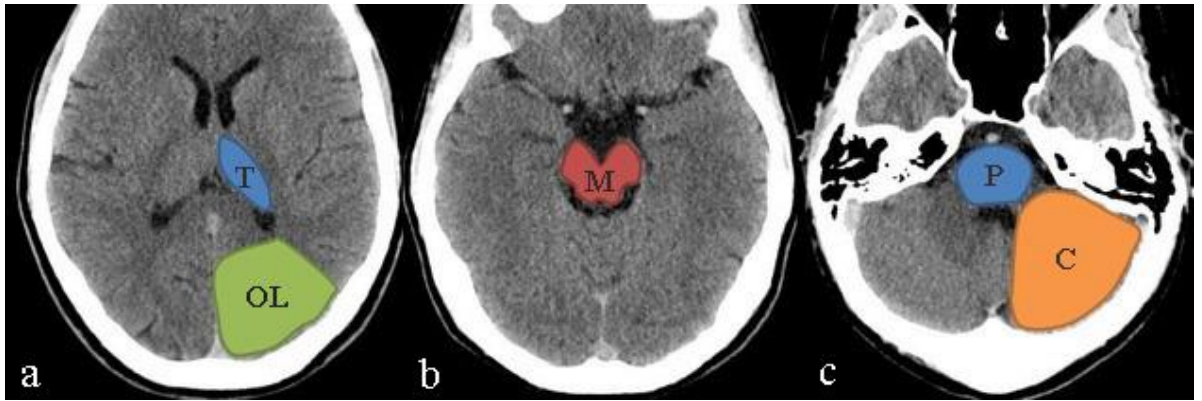


Рисунок 7: Распределение областей, которые кровоснабжает вертебро-базилярная артериальная система при оценке по шкале pc-ASPECTS. а. срез на уровне таламуса, б. срез на уровне среднего мозга, с. срез на уровне моста. Примечания: Т: таламус, OL: затылочная доля, М: средний мозг, Р: мост, С: мозжечок.

Электрокардиография (ЭКГ) для выявления фибрилляции предсердий и её формы (пароксизмальной, постоянной).

Эхокардиография (ЭхоКГ) с целью анализа структурно-функциональных изменений клапанных аппаратов, фракции выброса, признаков дилатации камер сердца, атеросклероза аорты. Определялись показатели кровотока через аортальный клапан: максимальная скорость потока (м/с) и градиент систолического давления между левым желудочком и аортой (мм рт. ст.), которые характеризуются степенью аортального стеноза.

Ультразвуковая доплерография брахиоцефальных артерий и сосудов головы (УЗДГ БЦА и транскраниальная доплерография) для определения степени стеноза общих (ОСА) и внутренних сонных артерий (ВСА), толщины комплекса интима-медиа (КИМ) и диаметров позвоночных артерий.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) вен нижних конечностей в целях выявления венозного тромбоза нижних конечностей.

2.3. Гемостазиологические методы исследования

Всем больным при поступлении в стационаре выполнялся клинический анализ крови, включая количество тромбоцитов, тромбокрит, средний объём

(MPV) и ширину распределения тромбоцитов (PDW); биохимический анализ крови на холестерин общий, креатинин с оценкой функции почек при расчёте скорости клубочковой фильтрации по формуле СКД-EPI, коагулограмма (протромбиновое время, международное нормализованное отношение и активированное частичное тромбопластиновое время).

Исследование параметров сосудисто-тромбоцитарного гемостаза

Согласно протоколу исследования осуществлялся забор крови утром, натощак, до получения лекарственных средств. Венозную кровь забирали в одноразовую вакуумную пробирку с 3,8% (0,11 моль/л) раствор 5-ти водного тринатрия цитрата, в соотношении 9:1. Затем исследуемую кровь центрифугировали до получения богатотромбоцитарной плазмы в течение 5 минут со скоростью 1000 оборотов в минуту для исследования функциональной активности тромбоцитов. Также проводилось центрифугирование крови со скоростью 3000 оборотов в минуту через 15 минут на получение беднотромбоцитарной плазмы для исследования vWF, протеина С и антитромбина-III.

Исследование спонтанной (САТ) и индуцированной агрегации тромбоцитов осуществлялось на анализаторе АЛАТ-2, («Биола», Россия) по методике Born, которое заключалось в измерении агрегации тромбоцитов по фотометрическому способу. Объём богатотромбоцитарной плазмы для каждой пробы составил 300 мкл. При оценке САТ регистрировался процент светопропускания в течение 2 минут без индуктора. Для определения агрегации тромбоцитов измерили % оптической плотности (ОП) при добавлении 30 мкл индукторов: аденозиндифосфат, ристоцетин, арахидоновую кислоту, коллаген и эпинефрин, используя реагенты из производства «Ренам» (Россия). Время проведения агрегации тромбоцитов на ристоцетин, АДФ, арахидоновую кислоту и эпинефрин составило 5 минут, и до 30 минут на коллаген.

Агрегация тромбоцитов на АДФ основана на активацию рецепторы $P2Y_1$ и $P2Y_{12}$, что вызывает конформационное изменение и агрегацию тромбоцитов при добавлении индуктора извне с последующим высвобождением собственных

индукторов и усилением агрегации. Рабочий индуктор содержит раствор аденозина 5'-дифосфат в концентрации 0,5 мг/мл.

Ристоцетин-индуцированная агрегация тромбоцитов. Ристоцетин (ристомицин) относится к группе гликопептидных антибиотиков и синтезирован микроорганизмом *Nocardia lurida*. Применялся раствор ристоцетина с концентрацией 15 мг/мл. Он продуцирует связь между фактором фон Виллебранда и комплексом GPIIb-V-IX, тем самым способствует агрегации тромбоцитов.

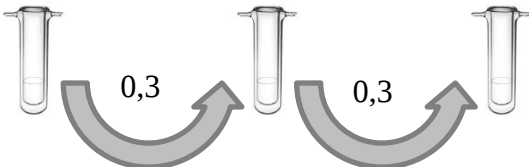
Агрегация тромбоцитов на арахидоновую кислоту. Экзогенная арахидоновая кислота под влиянием циклооксигеназы-1 превращается в тромбоксан A₂. Образованный ТксA₂, в свою очередь, через одноименные рецепторы тромбоцитов вызывает агрегацию. В работе использовался раствор арахидоновой кислоты в концентрации 11 ммоль/л.

В основе агрегации тромбоцитов на коллаген лежат связывание и активация тромбоцитарных рецепторов GPVI, GPIa/IIa ($\alpha_2\beta_1$) и $\alpha_{IIb}\beta_3$. Рабочая концентрация коллагена составила 1 мг/мл.

Агрегация тромбоцитов с эпинефрином основана на активации адренорецепторов тромбоцитов и инициацию каскада внутриклеточной сигнализации. Первичная волна агрегации обусловлена изменением проницаемости биологических мембран для ионов кальция, а вторичная волна вызывается путем продукции ТксA₂.

Определение активности фактора фон Виллебранда показывает степень эндотелиальной дисфункции сосудов. Для исследования использовали беднотромбоцитарную плазму исследуемых по методу Олсона на агрегометре АЛАТ-2, («Биола», Россия). По инструкции Виллебранд-теста («Ренам», Россия) подготавливались следующие реагенты: рабочий раствор буферный, раствор ристоцетина в концентрации 8 мг/мл, стандартизированные растворы плазмы-калибратора и фиксированных человеческих тромбоцитов. Приготовилась серия разведений плазмы-калибратора в последовательности, согласно инструкции (таблица 3):

Таблица 3: Серия разведений плазмы-калибратора при исследовании активности vWF

Пробирка №	1	2	3
Активность vWF, %	98	49	24,5
Рабочий раствор буферный, мл	0,4	0,3	0,3
Плазма-калибратор, мл	0,2	0	0
Перемешать и перенести в соответствующую пробирку, мл			

К исследовательским кюветам вносились магнитные мешалки и 0,2 мл раствора тромбоцитов, затем инкубировали в течение 2 минут в термостате агрегрометра (при температуре 37°C). Перемещая в измерительные ячейки кюветы, в них добавили 0,5 мл соответствующего раствора плазмы-калибратора или обследуемой плазмы, и 0,5 мл ристоцетина после 1 минуты. Результаты на агрегатограмме регистрировались в течение 5 минут. Расчет активности vWF автоматически проводился при помощи программы AGGR WB.

Определение физиологических антикоагулянтов

Определение активности физиологических антикоагулянтов (антитромбина-III, протеина С) свидетельствует о состоянии противосвертывающей системы организма, которое играет важную роль в регуляции коагуляционной активности крови. Дефицит АТ-III приводит к развитию острых тромбозов и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром). Методика его определения основана на способности АТ-III нейтрализовывать тромбин с участием гепарина.

Окончательное действие системы ПС направлено преимущественно на подавление факторов свертывающей крови – факторов Va, VIIIa и на инактивацию ингибитора тканевого активатора плазминогена. Методика определения активности ПС заключается в способности активированного ПС гидролизовать хромогенный пептидный субстрат.

Для проведения исследования были подготовлены реагенты из наборов «Реахром-АТIII» и «Реахром-Протеин С» («Ренам», Россия). Анализ проводился

на автоматическом коагулометре ACL TOP CTS 300 («IL Werfen», США) при использовании беднотромбоцитарной плазмы обследуемых.

Оценка результатов сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и физиологических антикоагулянтов была проведена в соответствии с референсными значениями, используемыми в Научно-исследовательской лаборатории сосудистых заболеваний головного мозга Института нейронаук и нейротехнологии (таблица 4).

Таблица 4: Референсные значения показателей агрегации тромбоцитов, маркера эндотелиальной дисфункции и физиологических антикоагулянтов

Показатели	Референсные значения
Спонтанная агрегация тромбоцитов, % оптической плотности	< 1,5
Агрегация тромбоцитов на АДФ, % оптической плотности	50 - 60
Агрегация тромбоцитов на ристоцетин, % оптической плотности	50 - 60
Агрегация тромбоцитов на арахидоновую кислоту, % оптической плотности	< 60
Агрегация тромбоцитов на коллаген, % оптической плотности	50 - 60
Агрегация тромбоцитов на адреналин, % оптической плотности	50 - 60
Активность vWF, %	80 - 120
Активность антитромбина-III	80 - 120
Активность протеина С	70 - 130

2.4. Статистический анализ

Для статистической обработки использовалась программа IBM SPSS Statistics 27.0.1. Для количественных непрерывных данных оценивалось распределение согласно методу Shapiro Wilk. В случаях нормального распределения соответственные данные описывались в виде среднего значения и стандартного отклонения (95% доверительный интервал). При распределении отличающемся от нормального данные представлялись в виде медианы и интерквартильного размаха.

При сравнительном анализе нормально распределенных данных проводился

t-критерий (Student's t-test); в случаях ненормального распределения из двух несвязанных групп были применены метод Mann-Whitney, а для двух связанных групп при помощи метода Wilcoxon; для трех и более групп применялся однофакторный анализ вариаций или тест Kruskal–Wallis. Несвязанные порядковые и номинальные данные сопоставлялись путем таблиц напряженности и критерия χ^2 Пирсона (Pearson's chi-square test) с коррекцией Yates.

В случаях установления взаимосвязи между двумя количественными данными использовались методы корреляционного анализа (Pearson или Spearman). Степень значимости определялась при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3

Клинико-неврологические, инструментальные методы диагностики и гемостаз в острейшем и остром периодах некардиоэмболического подтипа ишемического инсульта на фоне антикоагулянтной терапии

Обследованы 30 больных с некардиоэмболическим инсультом. Диагноз атеротромботический ИИ установлен у 12 пациентов (40,0%); лакунарный - у 3 (10,0%); ИИ неуточненной этиологии - у 15 (50,0%). Средний возраст составил $69,8 \pm 6,5$ лет. У 25 (83,3%) пациентов развился первичный ИИ и у 5 (16,7%) - повторный ИИ. У всех больных с некардиоэмболическим инсультом выявлялась артериальная гипертензия, у 6 (20,0%) - сахарный диабет 2-ого типа, у 15 (50,0%) - дислипидемия. У 12 (40,0%) пациентов диагностирована ИБС, у 8 (26,7%) - хроническая болезнь почек 3А или 3В степени.

Пациенты с некардиоэмболическим подтипом ИИ в острейшем и остром периодах заболевания, которым проводилась гипотензивная, метаболическая, а также антиагрегантная терапия (АСК 125 мг), были распределены на 2 подгруппы (таблица 5):

Таблица 5: Общая характеристика больных с некардиоэмболическим инсультом

Характеристика		Подгруппа Н1 (8б. и выше по NIHSS) Гепаринотерапия и АСК (n=15)	Подгруппа Н2 (до 8 б. NIHSS) АСК (n=15)	р
Мужчины/женщины, чел. (%)		9 (60,0%)/6 (40,0%)	7 (46,7%)/8 (53,3%)	0,472
Возраст (лет)		70,9 $\pm$ 4,9	68,7 $\pm$ 7,9	0,480
ИИ	первичный, чел. (%)	13 (86,7%)	12 (80,0%)	0,630
	повторный, чел. (%)	2 (13,3%)	3 (20,0%)	
NIHSS (2-3 день)		8 [8; 11]	4 [3; 6]	<0,001
NIHSS (7-10 день)		7 [5; 11]	3 [2; 4]	<0,001
Рэнкин (2-3 день)		4 [3; 5]	3 [2; 3]	<0,001
Рэнкин (7-10 день)		3 [2; 4]	2 [1; 2]	<0,001
Ривермид (7-10 день)		6 [3; 9]	10 [9; 14]	<0,001

- подгруппу Н1 (n=15) от 8 баллов по шкале NIHSS, которым были назначены препараты гепаринового ряда (66,7% на НФГ и 33,3% на НМГ);

- подгруппу Н2 (n=15), до 8 баллов по шкале NIHSS, не получали гепаринотерапию. Пациенты обеих подгрупп были сопоставимы по возрасту ($p=0,480$) и полу ($p=0,472$).

3.1. Клинико-неврологическая характеристика больных с некардиоэмболическим инсультом

Клинико-неврологическая характеристика подгруппы Н1.

При поступлении в стационар все пациенты (n=15) были в ясном сознании. При синдромологическом анализе определялось, что у 8 (53,3%) больных в процесс была вовлечена система СМА, в 6 (40,0%) - вертебро-базилярная, а у 1 (6,7%) случая обнаружили признаки смежного кровообращения сосудов обеих этих систем. Очаговые симптомы нарушения черепно-мозговых нервов имели место у всех больных; центральное поражение VII черепных нервов выявлялось у всех пациентов, поражение XII нервов в 14 (93,3%) случаях; корковый парез взора - у 6 (40,0%), гемианопсия - у 9 (60,0%) больных. Сенсорная афазия регистрировалась у 1 (6,7%) пациента, у 4 (26,7%) - сенсомоторная афазия; у 10 - дизартрия. У всех больных регистрировались двигательные нарушения конечностей на контралатеральной стороне. Мышечная сила верхних конечностей 4 балла отмечена у 7 (46,7%) пациентов, 3 балла у 3 (20,0%) больных, 2 балла у 1 (6,7%) больного, 1 балл у 1 (6,7%) пациента, парезы отмечались в 3 (20,0%) случаях. На нижних конечностях сила 4 балла выявлена у 9 (60,0%) больных, 3 балла у 3 (20,0%) пациентов, 2 балла у 2 (13,3%) пациентов, у 1 (6,7%) пациента наблюдалась парезы. Расстройства поверхностной и глубокой чувствительности имели место у 12 (80,0%) пациентов. Менингеальные симптомы ни у одного больного не выявлялись. На 2-3 день заболевания уровень неврологического дефицита по шкале NIHSS составил 8 [8; 11] баллов, оценка степени инвалидности по шкале Рэнкина - 4 [3; 5] балла. При выписке имели место стойкие остаточные явления неврологических симптомов, по шкале NIHSS 7 [5; 11] ($p<0,012$), по шкале Рэнкина 3 [2; 4] ($p=0,003$). Индекс мобильности по Ривермиду составил 6 [3; 9] баллов. При выписке из стационара в 8 (53,3%) случаях наблюдалось существенное нарушение, у 7 (46,7%) больных с

незначительной или неизменной динамикой. Летальности в данной исследовательской группе не было. Несмотря на некоторый регресс неврологических симптомов, к концу острого периода оставались стойкие остаточные явления со стороны пораженного полушария мозга.

Клинико-неврологическая характеристика подгруппы Н2

Все пациенты данной группы находились в ясном сознании. Очаговые неврологические симптомы у 10 (66,7%) больных выявлялись в системе СМА, а у 5 (33,3%) - вертебро-базилярная. Гемипарез наблюдался у 1 пациента (6,7%). Полушарный парез взора - в 3 (20,0%) случаях; у всех больных - центральный парез лицевого нерва, у 6 (40,0%) - поражение подъязычного нерва. Афатические расстройства не выявлялись. В 6 (40,0%) случаях наблюдается дизартрия. Менингеальные симптомы не выявлялись. Центральный гемипарез - у 8 (53,3%) больных, монопарез - у 3 (20,0%). При оценке мышечной силы: на верхней конечности 4 балла наблюдается у 10 (66,7%) пациентов, 1 балла: 1 (6,7%) пациента. На нижней конечности сила 4 балла выявлена в 8 (53,3%) случаях. Поверхностная и глубокая гипестезия встречалась у 9 (60,0%) больных. В первые сутки наблюдения оценка неврологического дефицита по шкале NIHSS составила 4 [3; 6] балла, степень инвалидизации по данным Рэнкина была 3 [2; 3] балла. К 7-10 дню отмечался регресс симптомов, по шкале NIHSS 3 [2; 4] ($p=0,003$), по шкале Рэнкина 2 [1; 2] ($p<0,001$). Индекс мобильности по Ривермиду составил 10 [8; 14]. Летальности в данной исследовательской группе не было.

При сравнительном анализе между подгруппами некардиоэмболического инсульта регистрировались достоверно повышенные баллы по шкалам NIHSS, Рэнкина, а также статистически пониженные баллы по шкале Ривермида в острейшем и остром периодах ($p<0,001$), что свидетельствовало о более значительной степени неврологического дефицита, инвалидизации и функциональных расстройств в подгруппе Н1.

3.2. Результаты инструментальных исследований

3.2.1. Очаговые изменения головного мозга по данным нейровизуализации

Очаговые изменения при некардиоэмболическом инсульте по данным КТ представлены в таблице 6.

Таблица 6: КТ головного мозга у пациентов с некардиоэмболическим инсультом

Параметры	Подгруппа Н1 Гепаринотерапия и АСК (n=15)	Подгруппа Н2 АСК (n=15)	p
Монофокальный (%)	10 (66,7%)	9 (60,0%)	0,370
Мультифокальный (%)	3 (20,0%)	2 (13,3%)	
Левосторонний (%)	5 (33,3%)	4 (26,7%)	0,471
Правосторонний (%)	6 (40,0%)	6 (40,0%)	
Двусторонний (%)	2 (13,3%)	1 (0%)	
ASPECTS			0,038
10 (%)	5 (33,3%)	8 (53,3%)	
8-9 (%)	7 (46,7%)	7 (46,7%)	
≤7 (%)	3 (20,0%)	0 (0%)	
рс-ASPECTS			0,259
10 (%)	9 (60,0%)	12 (80,0%)	
8-9 (%)	5 (33,3%)	3 (20,0%)	
≤7 (%)	1 (6,7%)	0 (0%)	

В подгруппе Н1, при анализе КТ-характеристик, монофокальный очаг выявлен у 66,7% больных, мультифокальный: в 20,0% случаев. Соотношение право-/левостороннего очагов составило 1,2/1 и было равномерно распределено, у 2 пациентов имелись двусторонние очаги. По шкале ASPECTS оценка ранних изменений в бассейне СМА составила 9 [8; 10] баллов, наблюдалось 8-9 баллов у 46,7% пациентов, ниже 8 баллов было в 20,0% случаев. У 33,3% больных определялись свежие очаговые изменения в бассейне ВБАС, по шкале рс-ASPECTS 8-9 баллов выявлено в 33,3%, у 1 случая было 5 баллов.

В подгруппе Н2 некардиоэмболического инсульта монофокальный очаг был выявлен у 60,0% больных, мультифокальный: 13,3%. По сторонам ишемического поражения было равномерно распределено, двусторонние очаги наблюдались

только в 1 случае. Оценка очаговых поражений в бассейне СМА по полуколичественной шкале ASPECTS составляла 10 [9; 10]; 8-9 баллов имелись в 46,7% больных. Поражение вещества головного мозга в бассейне ВБАС, характеризующееся 8-9 баллов по шкале рс-ASPECTS, отмечалось у 20,0% случаев. Ниже 8 баллов, как по шкале ASPECTS, так и по данным рс-ASPECTS, у подгруппы Н2 не наблюдалось.

При сопоставлении с подгруппой Н2 по шкале ASPECTS установлены более низкие баллы у подгруппы Н1 (8 баллов и выше по шкале NIHSS, $p=0,038$), что свидетельствовало о более тяжелом течении мозгового инсульта.

3.2.2. Результаты ультразвуковых методов исследования (ЭхоКГ, УЗДГ БЦА, УЗИ вен нижних конечностей)

Результаты ультразвуковых исследований у некардиоэмболических больных представлены в таблице 7.

Из данных ЭхоКГ исследования установлено, что в подавляющем проценте случаев диагностировался атеросклероз аорты, при этом 66,7% в подгруппе Н2 и все пациенты подгруппы Н1 ($p=0,028$). Кальцинат аортального клапана отмечался у 46,7% и 26,7% больных соответственно в подгруппы Н1 и Н2. Стеноз аортального клапана выявлен у 1 пациента, стеноза митрального клапана не наблюдалось. Низкая фракция выброса менее 50,0% у всех больных также не регистрировалась, однако установлен достоверно её пониженный показатель у больных подгруппы Н1 по сравнению с подгруппой Н2 ($p=0,009$). Другие отклонения параметров клапанного аппарата и камер сердца обнаруживались в единичных случаях.

По данным исследования УЗДГ сосудов головы и шеи стеноз 50-70% с одинаковой частотой встречаемости в обеих подгруппах. Однако стеноз более 70% имел место у трех больных в подгруппе Н1. Случаи как окклюзии, так и гипоплазии артерии в бассейне ВБАС встречались в одинаковом проценте во всех подгруппах некардиоэмболического инсульта.

В подгруппе Н1 у двух больных был диагностирован тромбоз вен нижних конечностей по данным УЗИ.

Таблица 7: Результаты УЗИ у больных с некардиоэмболическим инсультом

Параметры	Подгруппа Н1 (n=15) На фоне гепаринотерапии + АСК	Подгруппа Н2 (n=15) Без гепаринотерапии на фоне АСК	p
ЭхоКГ			
Атеросклероз аорты, чел. (%)	15 (100)	10 (66,7)	0,028
Кальцинат аортального клапана, чел. (%)	7 (46,7)	4 (26,7)	0,324
Стеноз аортального клапана 1 степени, чел. (%)	1 (6,7)	0 (0)	0,317
Недостаточность аортального клапана 1/2/3 степени, чел. (%)	2/0/0 (13,3/0/0)	2/0/0 (13,3/0/0)	1
МСП	1,0 [1,0; 1,3]	1,3 [1,0; 1,3]	0,198
Пик ГСД	4,0 [4,0; 7,0]	6,0 [4,0; 7,3]	0,250
Фракция выброса (%)	56,0 [56,0; 58,0]	58,5 [57,8; 63,0]	0,009
Дилатация левого предсердия, чел. (%)	1 (6,7)	2 (13,3)	0,508
Дилатация левого желудочка, чел. (%)	0 (0)	0 (0)	1
Кальцинат митрального клапана, чел. (%)	2 (13,3)	2 (13,3)	1
Недостаточность митрального клапана I/II/III степени, чел. (%)	1/1/0 (6,7/6,7/0)	1/1/0 (6,7/6,7/0)	1
УЗДГ БЦА			
Стеноз сонных артерий			0,147
50-70%, чел. (%)	6 (40,0)	6 (40,0)	
> 70%, чел. (%)	3 (20,0)	0 (0)	
Окклюзия в ВБАС, чел. (%)	2 (13,3)	1 (6,7)	0,550
Гипоплазия в ВБАС, чел. (%)	2 (13,3)	1 (6,7)	0,550
УЗИ вен нижних конечностей			
Венозный тромбоз, чел. (%)	2 (13,3%)	0 (0%)	0,150

3.3. Динамика гемостаза в зависимости от тяжести течения некардиоэмболического инсульта на фоне и без парентеральной антикоагулянтной терапии

Морфологическая оценка тромбоцитов (количество, средний объем и распределение тромбоцитов) и маркёры плазменного гемостаза при некардиоэмболическом подтипе (таблица 8).

Таблица 8: Результаты морфологической оценки тромбоцитов и маркёров плазменно-коагуляционного гемостаза при некардиоэмболическом инсульте

Параметры	На 2-3 день			На 7-10 день		
	Подгруппа Н1 Гепарины + АСК (n=15)	Подгруппа Н2 Без гепаринотерапии на фоне АСК (n=15)	р	Подгруппа Н1 Гепарины + АСК (n=15)	Подгруппа Н2 Без гепаринотерапии на фоне АСК (n=15) ^Ж	р
Тромбоциты ($\times 10^9/\text{л}$)	231,0 [204,0; 273,0]	231,0 [167,0; 275,0]	0,917	252,0 [208,8; 304,1]	166,0 [150,0; 299,0]	0,499
>350,0, чел. (%)	1 (6,7)	1 (6,7)		2 (13,3)	1 (6,7)	
<180,0, чел. (%)	2 (13,3)	4 (26,7)		1 (6,7)	4 (26,7)	
Средний объем тромбоцитов (MPV, фл)	7,4 [6,5; 8,4]*	6,5 [6,3; 8,8]	0,864	8,3 [7,3; 8,9]*	9,2 [8,5; 9,8]	0,115
>10,4, чел. (%)	0 (0)	0 (0)		0 (0)	0 (0)	
<7,4, чел. (%)	6 (40,0)	7 (46,7)		2 (16,7)	0 (0)	
Ширина распределения тромбоцитов (PDW, %)	17,1 [16,6; 17,8]	17,7 [16,8; 18,3]	0,340	17,0 [16,5; 17,5]	16,9 [16,3; 17,5]	0,833
Тромбоцитрит (%)	0,16 [0,14; 0,23]*	0,16 [0,13; 0,21]	0,950	0,19 [0,16; 0,24]*	0,16 [0,14; 0,27]	0,734
>0,4, чел. (%)	0 (0)	1 (6,7)		0 (0)	0 (0)	
<0,15, чел. (%)	5 (33,3)	5 (33,3)		1 (6,7)	2 (13,3)	
Протромбиновое время (с)	11,9 [10,7; 12,4]	11,8 [11,1; 12,3]	0,727	11,2 [10,6; 12,8]	11,2 [10,9; 11,7]	0,902
>12,5, чел. (%)	3 (20,0)	1 (6,7)		3 (20,0)	0 (0)	
<9,4, чел. (%)	1 (6,7)	0 (0)		0 (0)	0 (0)	
АЧТВ (с)	29,3 [26,9; 31,4]	29,5 [26,9; 31,6]	0,852	30,5 [25,5; 33,6]	33,8 [30,9; 48,1]	0,126
>36, чел. (%)	1 (6,7)	2 (13,3)		2 (13,3)	2 (13,3)	
<25, чел. (%)	2 (13,3)	1 (6,7)		2 (13,3)	0 (0)	

Примечание: ^Ж - в 66,7% случаев отсутствовали данные; * - $p < 0,05$ при сравнении между подгруппами

В подгруппе Н1 (на гепаринотерапии в сочетании с АСК), в первые дни заболевания преходящая тромбоцитопения была констатирована у 13% больных, у 40,0% - низкий объём тромбоцитов (6,3 [5,8; 6,6] фл) и сохранялся у 16,7% к концу острого периода ИИ. Случаи отклонения от нормы PDW, то есть ширины распределения тромбоцитов, показателя гетерогенности, неоднородности клеток одного типа, не наблюдались. У 33,3% пациентов в первые сутки выявлялся сниженный тромбокрит, характеризующий соотношение количества тромбоцитов в объеме крови (0,12 [0,08; 0,14] %).

В подгруппе Н2 (на фоне АСК), в острейшем и остром периодах у 26,7% больных содержание тромбоцитов составило ниже $180 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитоз наблюдался в 1 случае. В первые сутки терапии у 46,7% пациентов выявлялся пониженный средний объём тромбоцитов в крови (6,4 [6,0; 6,5] фл), у всех отмечалась нормальная по объёму ширина распределения тромбоцитов (17,7 [16,8; 18,3] %). Высокий тромбокрит выявлен в 1 случае, его низкий показатель (0,13 [0,12; 0,14] %) отмечался в 33,3% больных.

Динамика параметров плазменно-коагуляционного гемостаза. В первые сутки заболевания на фоне гепаринотерапии и АСК (подгруппа Н1) только в 20,0% случаев наблюдалось удлинённое протромбиновое время как в острейшем (14,2 [12,9; 14,7] с), так и в остром периодах (12,9 [12,7; 14,0] с); удлинение АЧТВ в острейшем периоде регистрировалось в 6,7% случаев, на 7-10 день терапии удлинение АЧТВ наблюдалось у двух пациентов (62,4 и 42,9 с). При сопоставлении по показателям плазменно-коагуляционного гемостаза статистически различий между подгруппами некардиоэмболического инсульта (находящиеся на гепаринотерапии и без неё) не наблюдалось.

Агрегационная активность тромбоцитов и vWF у некардиоэмболических больных на фоне гепаринотерапии и АСК (подгруппа Н1)

Результаты тромбоцитарного гемостаза и интегрального маркера сосудистой дисфункции у больных с некардиоэмболическим инсультом представлены в таблице 9.

Таблица 9: Параметры сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у больных с некардиоэмболическим инсультом

Показатели	На 2-3 день		p	На 7-10 день		p
	Подгруппа Н1 Гепарины + АСК (n=15)	Подгруппа Н2 Без гепаринотерапии на фоне АСК (n=15)		Подгруппа Н1 Гепарины + АСК (n=15)	Подгруппа Н2 Без гепаринотерапии на фоне АСК (n=15)	
САТ %						
↑	33,3% 1,9 [1,7; 2,5]	20,0% 2,2 [2,0; 3,3]	0,966	46,7% 2,6 [1,8; 3,1]	20,0% 2,4 [1,6; 2,6]	0,040
N	66,7% 0,2 [0,1; 0,6]	80,0% 0,3 [0,1; 1,0]		53,3% 0,8 [0,6; 1,1]	80,0% 0,6 [0,4; 1,0]	
АДФ %						
↑	13,3% 60,7	13,3% 73,0	0,534	6,7% 75,3	13,3% 68,0	0,679
N	46,7% 51,9 [51,0; 55,2]	40,0% 52,5 [51,4; 54,7]		73,3% 52,6 [52,3; 54,0]	46,6% 54,1 [52,2; 55,4]	
↓	40,0% 45,4 [36,5; 47,0]	46,7% 36,0 [30,7; 41,0]		20,0% 35,2 [30,5; 38,8]	40,0% 35,0 [28,6; 47,3]	
Ристоцетин %						
↑	80,0% 77,0 [72,3; 84,8]	73,4% 69,0 [64,2; 76,5]	0,049	93,3% 76,8 [70,0; 78,8]	66,7% 71,2 [61,5; 80,5]	0,041
N	20,0% 52,1 [50,4; 56,8]	13,3% 52,7		6,7% 53,1	33,3% 52,7 [51,6; 58,5]	
↓		13,3% 46,3				
АК %						
↑			0,803			0,476
N	100% 11,0 [8,2; 22,0]	100% 11,9 [9,0; 22,0]		100% 11,5 [8,6; 15,6]	100% 10,3 [7,9; 13,1]	
Коллаген %						
↑		13,3% 65,8	0,633		13,3% 60,7	0,206
N	33,3% 55,0 [53,0; 56,7]	20,0% 55,4 [53,0; 58,3]		33,3% 51,5 [51,0; 52,2]	26,7% 51,9 [50,0; 54,7]	
↓	66,7% 40,0 [36,3; 43,5]	66,7% 41,0 [36,5; 43,7]		66,7% 37,5 [26,7; 46,1]	60,0% 47,1 [41,0; 49,0]	
Эпинефрин %						
↑		6,7% 65,0	0,350		20,0% 69,0 [63,8; 77,0]	0,154
N	6,7% 51,2	20,0% 51,2 [51,0; 53,3]			6,7% 53,0	
↓	93,3% 29,3 [21,6; 32,9]	73,3% 23,0 [20,9; 38,6]		100% 26,5 [18,4; 41,4]	73,3% 29,5 [22,0; 36,5]	
vWF %						
↑	26,6% 134,2 [126,6; 165,8]	20,0% 128,2 [121,4; 133,9]	0,125	33,3% 122,2 [121,2; 144,1]	13,3% 134,0	0,241
N	66,7% 96,4 [87,3; 107,7]	60,0% 91,4 [84,0; 96,4]		53,4% 100,0 [91,3; 104,0]	60,0% 103,0 [89,8; 109,8]	
↓	6,7% 66,0	20,0% 66,0 [50,0; 73,0]		13,3% 79,2	26,7% 75,6 [68,3; 78,4]	

Примечания: ↑ - высокое значение, N - нормальное значение, ↓ - низкое значение.

В первые сутки ИИ у 33,3% больных определялось выше нормы САТ (1,9 [1,7; 2,5] %), которая у 46,7% больных сохранялась на высоких значениях (2,6 [1,8; 3,1] %) к 7-10 дню КЭИ. При сопоставлении с показателями в острейшем периоде установлено статистически значимое увеличение САТ в остром периоде ($p=0,026$).

У всех больных регистрировалась нормальная или сниженная функциональная активность тромбоцитов на арахидоновую кислоту (11,0 [8,2; 22,0] % в острейшем и 11,5 [8,6; 15,6] % в остром периоде), эпинефрин (31,4 [22,0; 33,7] % в острейшем и 26,5 [18,4; 41,4] % в остром периоде) и коллаген (43,1 [38,0; 53,9] % в острейшем и 46,1 [33,8; 51,4] % в остром периоде). У 86,7% больных агрегация тромбоцитов на АДФ не выходила выше нормы в первые сутки заболевания. Однако в 80,0% случаев регистрировалась повышенная ристоцетин-индуцированная агрегация тромбоцитов (77,0 [72,3; 84,8] %), которая сохранилась на высоких значениях (76,8 [70,0; 78,8] %) к концу терапии у 93,3% больных (Рисунок 8).

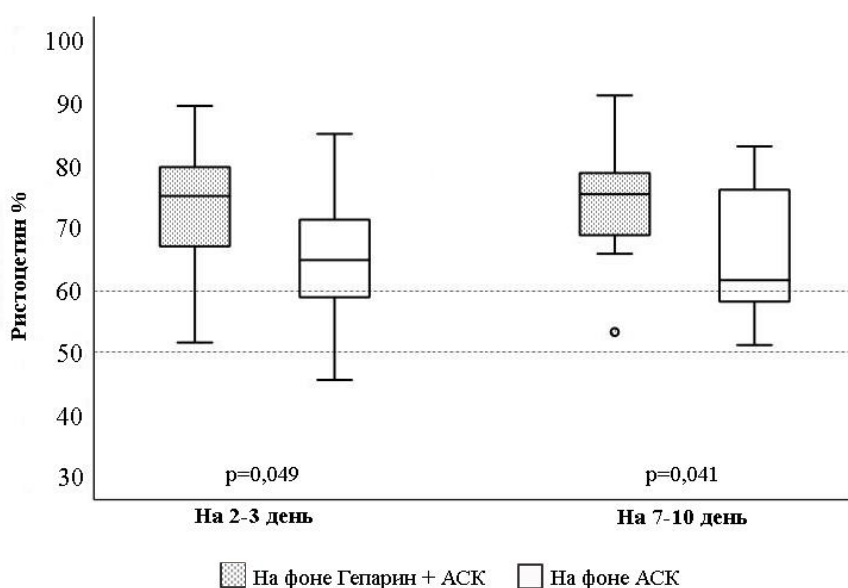


Рисунок 8: Параметры ристоцетин-индуцированной агрегации тромбоцитов на 2-3 и 7-10 день некардиоэмболического инсульта. Пунктирные линии обозначают референсные значения.

У 66,7% пациентов в острейшем периоде ИИ наблюдался нормальный уровень vWF (96,4 [87,3; 107,7] %); в 26,7% - высокий (134,2 [126,6; 165,8] %). К 7-10 дню терапии гепарином и АСК у 33,3% больных сохранялась высокая vWF

(122,2 [121,2; 144,1] %); у остальных случаев содержание vWF было в норме (100,0 [91,3; 104,0] %) либо незначительно ниже нормальных величин (79,0%).

Агрегационная активность тромбоцитов и vWF у некардиоэмболических больных, получавших АСК (подгруппа Н2)

На фоне применения АСК в 20,0% случаев определялось выше нормы САТ как в острейшем (2,2 [2,0; 3,3] %), так и в остром периоде (2,4 [1,6; 2,6] %). Практически все больные (в 86,7% случаев), получавшие АСК, имели нормальный, либо незначительно пониженный уровень агрегации тромбоцитов на АДФ, арахидоновую кислоту, коллаген и эпинефрин в острейшем и остром периодах заболевания. Однако в единичных случаях определялась повышенная агрегационная активность на индукторы. И так, агрегация тромбоцитов на АДФ и коллаген выходила выше нормы у 2 пациентов в острейшем и остром периодах. Высокое значение агрегации тромбоцитов на эпинефрин наблюдалось в 1 случае в первые сутки ИИ (65,0%); к концу 7-10 дню отмечалось у 20,0% больных (69,0 [63,8; 77,0] %).

На протяжении всего периода исследования выявлялась повышенная агрегационная активность тромбоцитов на ристоцетин в острейшем в 73,4% случаев (79,0 [74,5-85,3] %), а также в остром периоде заболевания у 66,7% пациентов (80,5 [69,0-88,0] %).

При оценке vWF в первые сутки заболевания на фоне АСК у 20,0% больных регистрировались его высокие значения (128,2 [121,4; 133,9] %), которые к 7-10 дню лечения сохранялись в 2 случаях (121,3% и 146,7%). В 80% случаев в острейшем периоде фиксировались нормальные значения (91,4 [84,0; 96,4] %) или пониженные (66,0 [50,0; 73,0] %), которые составили 103,0 [89,8; 109,8] % и 75,6 [68,3; 78,4] % в остром периоде (Рисунок 9).

При сопоставлении параметров сосудисто-тромбоцитарного гемостаза на фоне терапии гепарином (подгруппа Н1) с подгруппой Н2 установлена статистически значимая повышенная агрегационная активность тромбоцитов на ристоцетин в острейшем ($p=0,049$) и в остром периодах ($p=0,041$), а также САТ в конце периода наблюдения ($p=0,040$).

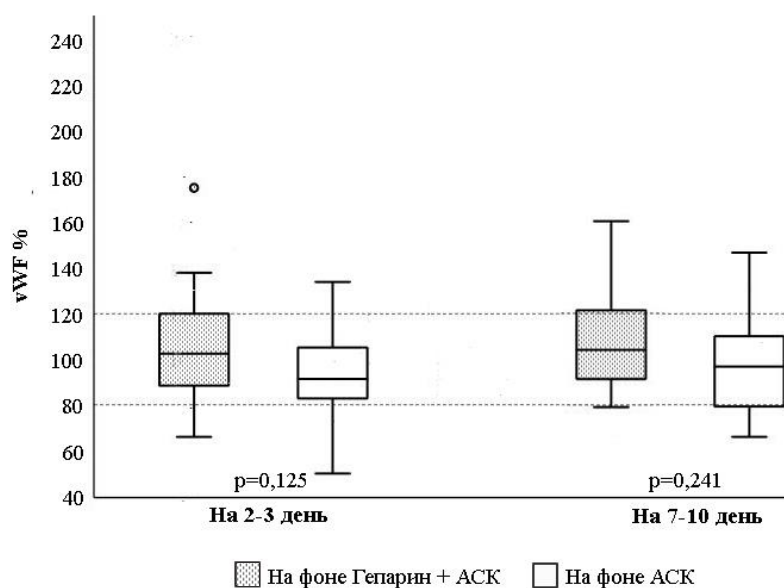


Рисунок 9: Активность vWF на 2-3 и 7-10 день некардиоэмболического инсульта. Пунктирные линии обозначают референсные значения.

В острейшем периоде при бивариантном корреляционном анализе сосудисто-тромбоцитарного гемостаза подтвердилось наличие корреляционных связей между САТ и агрегацией на эпинефрин ($p=0,007$, $r=0,480$), на АДФ и ристоцетин ($p=0,030$, $r=0,397$), на коллаген и vWF ($p=0,036$, $r=0,385$). Активность vWF также коррелировала с ристоцетин-индуцированной агрегационной способностью тромбоцитов как в острейшем ($p=0,044$, $r=0,370$), так и в остром периодах ($p=0,045$, $r=0,381$). Не было выявлено корреляционных связей между vWF с оценкой ранних очаговых изменений на КТ, с данными ЭхоКГ и выраженностью стеноза.

Физиологические антикоагулянты в острейшем и остром периодах некардиоэмболического инсульта

В острейшем периоде ИИ, в подгруппе Н2, которым не проводилась гепаринотерапия, в подавляющем проценте случаев (93,3% и 86,7%) регистрировались нормальные параметры активности физиологических антикоагулянтов (таблица 10); низкая активность антитромбина-III выявлялась только у одного пациента и составила 77,0%, протеина С - у двух (60,0% и 68,0%) (рисунок 10).

Таблица 10: Параметры физиологических антикоагулянтов у больных с некардиоэмболическим инсультом

Показатели	На 2-3 день		p	На 7-10 день		p
	Подгруппа Н1 Гепарины + АСК (n=15)	Подгруппа Н2 Без гепаринотерапии на фоне АСК (n=15)		Подгруппа Н1 Гепарины + АСК (n=15)	Подгруппа Н2 Без гепаринотерапии на фоне АСК (n=15)	
АТ-III %						
↑						
N	86,7% 90,0 [86,5; 107,5]	93,3% 99,0 [94,8; 106,3]	0,152	86,7% 97,0 [86,3; 108,8]	100% 106,0 [99,8; 109,3]	0,038
↓	13,3% 77,5	6,7% 77,0		13,3% 78,0		
ПС %						
↑						
N	80,0% 93,0 [89,3; 98,5]	86,7% 88,0 [84,0; 93,0]	0,253	100% 92,5 [88,8; 95,8]	93,3% 86,0 [79,5; 93,5]	0,073
↓	20,0% 60,0 [57,0; 69,0]	13,3% 64,0			6,7% 68,0	

Примечания: ↑ - высокое значение, N - нормальное значение, ↓ - низкое значение.

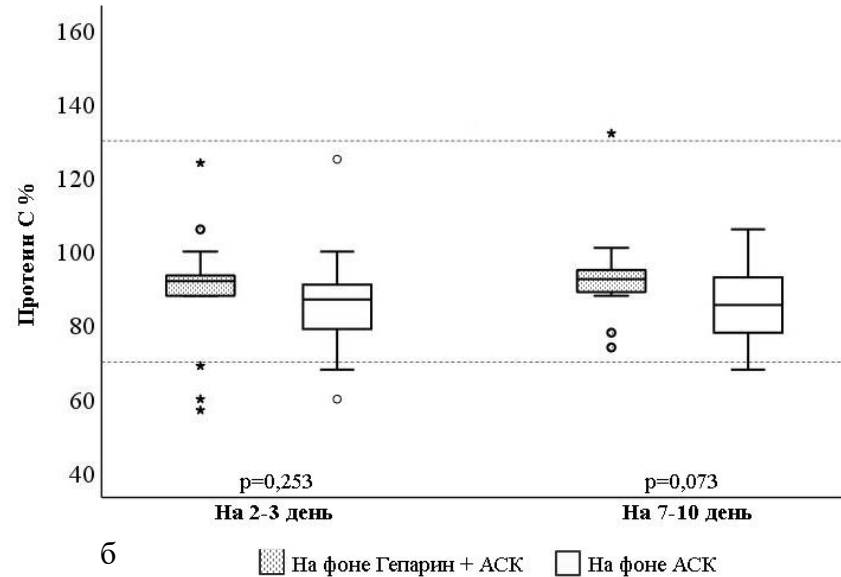
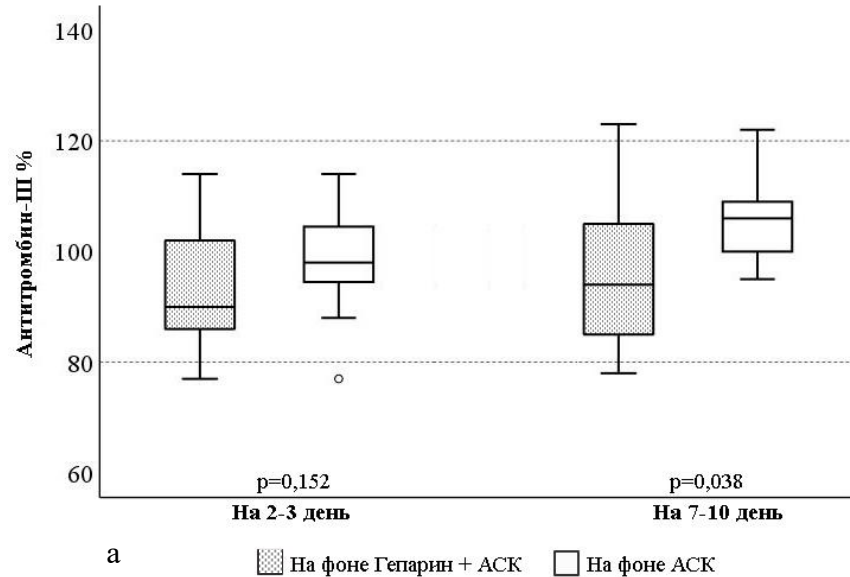


Рисунок 10: Активность АТ-III (а) и ПС (б) на 2-3 и 7-10 день некардиоэмболического инсульта. Пунктирные линии обозначают референсные значения.

В подгруппе Н1 на 2-3-е сутки гепаринотерапии уровень физиологических антикоагулянтов, и АТ-III, и ПС в 80-86,7% случаев соответствовал нормальным значениям (90,0 [86,5; 107,5] % и 93,0 [89,3; 98,5] %). Однако в 20,0% случаев регистрировался дефицит ПС, который составил 60,0 [57,0; 69,0] %. На 7-10 день гепаринотерапии в 13% случаев сохранялась низкая активность АТ-III; нормальный уровень ПС регистрировался у всех пациентов.

Сравнительный анализ параметров физиологических антикоагулянтов при некардиоэмболическом инсульте у больных, получавших гепаринотерапию, показал пониженные значения антитромбина-III, чем у тех, которым гепарины не были назначены ($p=0,038$).

Таким образом, при оценке гемостаза в острейшем и остром периодах некардиоэмболического инсульта у подгрупп Н1 (на фоне гепаринотерапии и АСК, имеющие 8 баллов и выше по шкале NIHSS) и Н2 (при терапии АСК, имеющие до 8 баллов NIHSS) регистрировалась их однонаправленность.

Статистический анализ морфофункциональных изменений тромбоцитов в подгруппе Н1 и подгруппе Н2 показал отсутствие достоверных различий между анализируемыми подгруппами. От 33% до 46% больных имели низкий средний объем тромбоцитов, низкий тромбокрит (повышенная разрушаемость тромбоцитов), что вероятно, объясняется применением антиагреганта, в частности АСК, как в подгруппе Н1, так и в подгруппе Н2.

При гепаринотерапии к концу первой недели ИИ протромбиновое время, характеризующее количество протромбина и внешний путь свертываемости, а также и активированное частичное тромбопластиновое время, измеряющее эффективность «внутреннего» (путь контактной активации) и общего пути свертывания, у 80-87% больных регистрировались на нормальных значениях и статистически достоверно не отличались по сравнению с пациентами, не получавшими гепарин. Применяемая доза парентерального антикоагулянта не подтверждала его действие на плазменно-коагуляционную систему гемостаза.

В 67% случаев агрегация тромбоцитов на АДФ, эпинефрин и коллаген к 7-10 дню лечения снижалась. У всех пациентов регистрировалась нормальная агрегационная

активность тромбоцитов на арахидоновую кислоту, что подтверждало отсутствие лабораторной резистентности тромбоцитов к приёму АСК.

В то же время у 93,3% больных, одновременно получавших гепарин и АСК, в отличие от 66,7% пациентов, получавших только АСК, выявлялась высокая и устойчивая агрегация тромбоцитов на ристоцетин как в острейшем, так и в остром периодах заболевания.

Несмотря на проводимую терапию в острейшем и остром периодах ИИ сохранялся на повышенных значениях интегральный маркёр эндотелиальной дисфункции как в подгруппе Н1 (33,3%), так и в подгруппе Н2 (13,3%).

Снижение активности АТ-III, вследствие его расходования на инактивацию тромбина и других плазменных сериновых протеаз, и дефицит ПС, возникающий за счёт низкого его синтеза, либо чрезмерного потребления в присутствии тромбина, наблюдались в 13,3-20% случаев в острейшем периоде ИИ.

ГЛАВА 4

Клинико-неврологические, инструментальные методы диагностики и гемостаз в острейшем и остром периодах кардиоэмболического подтипа ишемического инсульта на фоне антикоагулянтной терапии

Обследовано 51 больных с подтвержденным диагнозом КЭИ, средний возраст которых составил $74,5 \pm 6,6$ лет. 37 (72,5%) пациентов - в острой стадии первичного ИИ и 14 (27,5%) - в острой стадии повторного ИИ. У 26 (51,0%) больных КЭИ развился на фоне приёма пероральных антикоагулянтов от 1 до 7 лет. 21 пациент до развития КЭИ (41,2%) ППАК не принимали, у 4 (7,8%) больных выяснить приём препаратов не представлялось возможным из-за тяжести заболевания.

Артериальная гипертензия встречалась у всех больных с КЭИ; у 24 (47,1%) - сахарный диабет 2-ого типа, у 18 (35,3%) - дислипидемия, ИБС - у 31 (60,8%), хроническая болезнь почек 3А или 3В степени - в 27 (52,9%) случаев. В 20 (39,2%) случаях имела место пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, у 30 (58,8%) - постоянной формы. Медианный балл по шкале CHA₂DS₂-VASc составил 7 [6; 7], по шкале HAS-BLED составил 4 [3; 4].

Совокупная оценка тяжести течения КЭИ с учетом очагового неврологического дефицита, выраженности общемозговых расстройств и массивности повреждения вещества мозга позволила отнести 28 пациентов (54,9%) - к средней степени тяжести, имеющих до 15 баллов по шкале NIHSS; 23 (45,1%) - к тяжелому течению заболевания, имеющих от 15 баллов по шкале NIHSS. Пациенты обеих подгрупп были сопоставимы по возрасту ($p=0,275$) и полу ($p=0,561$) (таблица 11).

Таблица 11: Общая характеристика больных с КЭИ по тяжести заболевания

Параметры		Средняя (n=28)	Тяжелая (n=23)	P
Мужчины/женщины, чел. (%)		12 (42,9)/16 (57,1)	8 (34,8)/ 15 (65,2)	0,561
Возраст (лет)		75,2 ± 6,6	73,6 ± 6,6	0,275
ИИ	первичный, чел. (%)	22 (78,6)	15 (65,2)	0,292
	повторный, чел. (%)	6 (21,4)	8 (34,8)	
CHA ₂ DS ₂ -VASc		6 [5; 7]	7 [6; 7]	0,690
HAS-BLED		4 [3; 4]	4 [3; 4]	0,823
NIHSS (2-3 день)		5 [3; 9]	18 [15; 20]	< 0,001
NIHSS (7-10 день)		5 [2; 7]	14 [7; 18]	< 0,001
Рэнкин (2-3 день)		3 [3; 4]	5 [4; 5]	< 0,001
Рэнкин (7-10 день)		3 [1; 3]	4 [3; 5]	< 0,001
Ривермид (7-10 день)		10 [7; 12]	3 [1; 7]	< 0,001

До начала развития ишемического события известно, что 17 (60,7%) больных средней степени тяжести получили ППАК (Рисунок 11): принимали ривароксабан в дозе 20 мг - 5 (17,9%); аписабан в суточной дозе 10 мг - 8 (28,6%); дабигатрана этексилат в суточной дозе 220 мг - 1 (3,6%) и 300 мг - 3 (10,7%). Один пациент (3,6%) находился на варфарине. Длительность приёма антикоагулянтных препаратов варьировала от 1 до 7 лет. Некомплаентность была в 3 случаях. 8 (28,6%) пациентов, имеющие ФП, антикоагулянтную терапию не получали. В 2 (7,1%) случаях, из-за тяжести состояния и расстройства речи, сбор анамнеза не представлялся возможным.



Рисунок 11: Распределение приема пероральных антикоагулянтов при среднем и тяжелом течении КЭИ

В группе с тяжелым течением КЭИ, у 8 (34,8%) пациентов ИИ произошёл на фоне ППАК: на ривароксабане у 5 пациентов (на дозе 20 мг у четырех и 15 мг у

одного); на апиксабане – у 1 (на суточной дозе 10 мг), на дабигатране у 2 (на суточной дозе 220 мг и 300 мг). Длительность приёма препаратов варьировала от 1 года до 6 лет. Некомплаентность была у 2-х пациентов. У 13 (56,5%) пациентов с ФП кардиоэмболический инсульт развился без приёма пероральных антикоагулянтов. В 2 случаях (8,7%) в связи с тяжелым состоянием больных данных о приёме ППАК не получено. При сопоставлении профиля применения антикоагулянтной терапии было установлено, что больные, не получавшие ППАК до ИИ, достоверно чаще встречались у подгруппы тяжелого течения, чем при средней степени КЭИ; а более благоприятное течение заболевания связано с приёмом антикоагулянтных препаратов (отношение шансов – 3,656; 95% доверительный интервал – 1,088-12,288; $p=0,035$).

В группе со средней тяжестью в острейшем и остром периодах КЭИ 10 (35,7%) пациентов получали НФГ, 13 (46,4%) - НМГ. У группы с тяжелым течением, препарат НФГ назначен 10 (43,5%) больным, 12 (52,2%) - НМГ ($p=0,895$). У 6 кардиоэмболических больных в острейшем и остром периодах, в антикоагулянтную терапию были включены ППАК.

4.1. Клинико-неврологическая характеристика больных со средней степенью и тяжелым течением кардиоэмболического инсульта

Клинико-неврологическая характеристика больных со средней степенью тяжести КЭИ:

Клинико-неврологическое обследование установило, что в 82,1% случаев в процесс был вовлечена каротидная система, в 14,3% - вертебро-базилярная, а у одного пациента определялись признаки одновременного поражения зоны кровоснабжения сосудов обеих этих систем. Гемипарез отмечался у 6 (21,4%) пациентов, полушарный парез взора – у 4 (14,3%); у 22 (78,6%) больных выявлен центральный парез лицевого нерва, у 4 (14,3%) - поражение подъязычного нерва. Афатические расстройства в виде моторной афазии выявлены у 4 (14,3%) пациентов, сенсомоторной афазии - в 4 (14,3%) случаях; у 9 (32,1%) - дизартрия. Центральный гемипарез был у 14 (50,0%) больных, монопарез - у 8 (28,6%). При

оценке мышечной силы, на верхней конечности 4 балла отмечалась у 17 (60,7%) пациентов, 3 балла в 3 (10,7%) случаях, пареза у 1 больного. На нижней конечности сила 4 балла выявлена в 12 (42,9%) случаях, 3 балла у 2 пациентов (7,1%), 2 балла у одного больного (3,6%). Поверхностная гипестезия выявлялась у 12 (42,9%) больных, расстройство глубокой чувствительности в 12 (42,9%) случаях.

В острейшем периоде оценка неврологического дефицита по шкале NIHSS составила 5 [3; 9] балла, степень инвалидизации по данным Рэнкина была 3 [3; 4] балла. К 7-10 дню отмечался неполный регресс симптомов, по шкале NIHSS 5 [2; 7] ($p=0,003$), по шкале Рэнкина 3 [1; 3] ($p<0,001$), индекс мобильности по Ривермиду составил 10 [7; 12]. В одном случае на 7-й день заболевания развился острый инфаркт миокарда. Практически все больные были выписаны из стационара с улучшением, в двух случаях сохранился стойкий неврологический дефицит.

Клинико-неврологическая характеристика больных с тяжелой степенью тяжести КЭИ:

При синдромальном анализе выявлялось, что у 15 (65,2%) больных в процесс была вовлечена система СМА, в 8 (34,8%) обнаружили признаки смежного кровообращения сосудов обеих систем. На момент осмотра 14 (60,9%) больных находились в ясном сознании, 5 (21,7%) в оглушении, 3 (13,0%) в сопоре, и у одного больного - глубокая кома. Нарушения функций черепно-мозговых нервов имели место у всех пациентов. Коровый парез взора выявлялся в 19 (82,6%) случаях, гемианопсия - у 21 (91,3%) больных. Центральное поражение VII черепных нервов отмечалось у всех пациентов, поражение XII нервов в 16 (69,6%) случаях. Сенсорная афазия наблюдалась у 1 (4,3%) пациента, сенсомоторная афазия - у 14 (60,9%) больных; дизартрия - у 12 (52,2%). Все пациенты имели значительные степени двигательных нарушений конечностей на контралатеральной стороне. Мышечная сила верхних конечностей в 4 балла отмечена у 5 (21,7%) пациентов, 3 балла у 2 (8,7%) больных, 1 балл у 2 (8,7%) пациентов, пареза отмечалась у 14 (60,9%) случаев. На нижних конечностях сила 4 балла наблюдалась у 6 (26,1%) больных, 3 балла у 1 (4,3%) пациента, 1 балл в 6 (26,1%) больных, у 10 (43,5%) пациентов наблюдалась пареза. Расстройства

поверхностной и глубокой чувствительности имели место у 20 (87,0%) случаев.

На 2-3 день КЭИ оценка неврологического дефицита по шкале NIHSS составила 18 [15; 20] баллов, степень инвалидности по шкале Рэнкина - 5 [4; 5] баллов. При выписке отмечены стойкие остаточные явления неврологических симптомов, по шкале NIHSS 14 [7; 18] ($p<0,001$), по шкале Рэнкина 4 [3; 5] ($p=0,001$). Индекс мобильности Ривермид был 3 [1; 7]. У 6 (26,1%) больных выписали с улучшением, у 12 (52,2%) определялась стойкая степень неврологического дефицита и инвалидизации. В 5 (21,7%) случаях отмечался неблагоприятный летальный исход.

При сопоставлении с подгруппой средней степени у больных тяжелого течения имелись достоверно высокие баллы по шкале NIHSS и низкие значения по шкалам Рэнкина и Ривермид в острейшем и остром периодах КЭИ ($p<0,001$).

Среди больных, получавших антикоагулянтную терапию до КЭИ ($n=26$), медианный уровень неврологического дефицита по шкале NIHSS составил 8 [4; 15], оценка по шкале Рэнкина была 3 [3; 5]. При сравнительном анализе с данной группой у больных, которым ППАК не назначен до ИИ ($n=21$), наблюдались более высокие баллы по шкале NIHSS (17 [9; 18], $p=0,011$) и шкале Рэнкина (4 [4; 5], $p=0,028$), что свидетельствовало о более тяжелой степени неврологических и функциональных расстройств.

4.2. Результаты инструментальных исследований пациентов со средней степенью тяжести и тяжёлым течением КЭИ

4.2.1. Очаговые изменения головного мозга при КЭИ по данным КТ головного мозга

Среди больных со средней степенью тяжести КЭИ монофокальные очаги были выявлены в 75,0% больных, мультифокальный у 17,9% (таблица 12). По сторонам ишемического поражения чаще наблюдались левосторонние очаги (57,1%). В 78,6% случаев определялись очаги поражения в системе СМА и у 17,9% - ВБАС. Оценка очаговых поражений в системе СМА по шкале ASPECTS

составляла 9 [8; 10]; 8-9 баллов имелись у 53,6% больных, меньше 8 баллов выявлялось в 7,1%. Поражение в ВБАС, характеризующееся 8-9 баллов по шкале рс-ASPECTS, отмечалось у 17,9% случаев. У 2 больных были констатированы признаки геморрагического пропитывания.

Таблица 12: КТ головного мозга у пациентов с КЭИ

Параметры	Средняя (n=28)	Тяжелая (n=23)	Р
Монофокальный (%)	21 (75,0)	17 (73,9)	0,327
Мультифокальный (%)	5 (17,9)	6 (21,7)	
Левосторонний (%)	16 (57,1)	9 (39,1)	0,037
Правосторонний (%)	8 (28,6)	12 (52,2)	
Двусторонний (%)	1 (3,6)	2 (8,7)	
СМА	22 (78,6)	23 (100)	0,019
ВБАС	5 (17,9)	8 (34,8)	0,172
ASPECTS	9 [8; 10]	7 [6; 8]	< 0,001
≤7 (%)	2 (7,1)	15 (65,2)	
8-9 (%)	15 (53,6)	8 (34,8)	
10 (%)	11 (39,3)	0 (0)	
рс-ASPECTS			0,102
≤7 (%)	0	1 (4,3)	
8-9 (%)	5 (17,9)	7 (30,5)	
10 (%)	23 (82,1)	15 (65,2)	
Геморрагическая трансформация (%)	2 (7,1)	5 (21,7)	0,136

При анализе КТ-характеристики при тяжелом течении монофокальные очаги отмечались у 73,9% больных, мультифокальные в 21,7% случаев. Соотношение лево-/правостороннего очагов составило 1/1,3, у 8,7% пациентов имелись двусторонние очаги. У всех больных определялись очаги в СМА, что было чаще, чем у лиц среднего течения ($p=0,019$). По шкале ASPECTS оценка ранних изменений в бассейне СМА составила 7 [6; 8] баллов, 8-9 баллов наблюдалось у 34,8% пациентов, ниже 8 баллов было в 65,2% случаев. При сопоставлении с подгруппой среднетяжелого течения по шкале ASPECTS установлены более низкие баллы ($p<0,001$). У 34,8% больных определялись свежие очаговые изменения в ВБАС (10 [8; 10]), по шкале рс-ASPECTS 8-9 баллов выявлялось в

30,5%, у 1 случая было 7 баллов. В 5 случаях были констатированы признаки геморрагической трансформации.

У пациентов, получавших антикоагулянтную терапию до КЭИ (n=26), мультифокальные очаги выявлялись у 5 (19,2%); оценка по шкале ASPECTS составила 9 [8; 10] баллов; по шкале pc-ASPECTS 8-9 баллов отмечалось у 2 больных, 7 баллов - у одного. Среди больных, которым ППАК не назначен до КЭИ (n=21), мультифокальные очаги наблюдались у 4 (19,0%, p=0,965); при анализе по шкале pc-ASPECTS 8-9 баллов выявлялось в 6 случаях (p=0,302); отмечались более низкие баллы по шкале ASPECTS (7 [7; 9]), чем у тех, кто находился на антикоагулянтной терапии (p=0,031).

4.2.2. Результаты ультразвуковых методов исследования при КЭИ (ЭхоКГ, УЗДГ БЦА и УЗИ вен нижних конечностей)

При анализе параметров ЭхоКГ при средней степени тяжести КЭИ все больные имели атеросклероз аорты (таблица 13). Средний показатель фракции выброса составил 56,0 [54,0; 57,0] %, ее значение меньше 50% выявлялось в 3 (10,7%) случаях. Регистрировалась дилатация левых камер сердца: в 78,6% случаев отмечалась дилатация левого предсердия и 35,7% - левого желудочка. В большинстве пациентов наблюдался кальцинат клапанного аппарата сердца: у 85,7% пациентов с кальцином аортального клапана, у 78,6% - кальцинат митрального клапана. У 20 (71,4%) больных наблюдался аортальный порок сердца: 42,8% случаев с аортальной недостаточностью 1-й и 2-й степени, 28,6% с умеренным аортальным стенозом со значительным повышением параметров максимальной скорости потока (МСП) и градиента систолического давления между левым желудочком и аортой (ГСД), у одного пациента был наложен механический двухлепестковый протез. Митральный порок сердца выявлялся у 78,6% больных с преобладанием клапанной недостаточности, митрального стеноза не отмечалось.

По данным ЭхоКГ среди подгруппы тяжелого течения у 91,3% случаев выявлялся аортальный атеросклероз. Медианный показатель фракции выброса составил 54,0 [46,0; 56,0] %, среди которых ее значение менее 50% наблюдалось у

7 (30,4%) больных, что регистрировалось достоверное понижение фракции выброса у больных тяжелого течения по сравнению с подгруппой средней тяжести ($p=0,024$). Дилатация левого предсердия выявлялась у 91,3%. Только у 1 (4,3%) случая имела дилатация левого желудочка, которая значительно реже наблюдалась, чем у больных средней степени тяжести ($p=0,007$).

Таблица 13: Ультразвуковые исследования у больных с КЭИ

Параметры	Средняя (n=28)	Тяжелая (n=23)	p
ЭхоКГ			
Атеросклероз аорты, чел. (%)	28 (100)	21 (91,3)	0,115
Кальцинат аортального клапана, чел. (%)	24 (85,7)	22 (95,7)	0,240
Стеноз аортального клапана 1 степени, чел. (%)	8 ^[1] (28,6)	3 (13,0)	0,184
Недостаточность аортального клапана 1/2/3 степени, чел. (%)	7/5/0 (25,9/17,9/0)	4/7/0 (17,4/30,4/0)	0,591
МСП	1,0 [1,0; 2,0]	1,0 [1,0; 1,1]	0,235
Пик ГСД	4,0 [4,0; 15,0]	4,0 [4,0; 4,8]	0,224
Фракция выброса (%)	56,0 [54,0; 57,0]	54,0 [46,0; 56,0]	0,024
Дилатация левого предсердия (%)	22 (78,6)	21 (91,3)	0,218
Дилатация левого желудочка (%)	10 (35,7)	1 (4,3)	0,007
Кальцинат митрального клапана (%)	22 (78,6)	21 (91,3)	0,218
Стеноз митрального клапана 1 степени (%)	0 (0)	1 (4,3)	0,270
Недостаточность митрального клапана I/II/III степени (%)	2/20/0 (7,1/71,4/0)	2/19/2 (8,7/91,3/8,7)	0,022
УЗДГ БЦА			
Стеноз сонных артерий			0,125
50-70%, чел. (%)	7 (25,0)	2 (8,7)	
> 70%, чел. (%)	2 (7,1)	1 (4,3)	
Окклюзия в ВБАС, чел. (%)	0 (0)	0 (0)	1
Гипоплазия в ВБАС, чел. (%)	4 (14,3)	2 (8,7)	0,542
УЗИ вен нижних конечностей			
Венозный тромбоз, чел. (%)	3 (10,7)	9 (39,1)	0,018

Практически все больные тяжелого течения имели кальцинат клапанного аппарата: в 95,7% с пораженным аортальным клапаном и 91,3% - с митральным клапаном. В 60,1% случаев регистрировался порок аортального клапана: 47,8%

пациентов с аортальной недостаточностью 1-й и 2-й степени и 13,0% с умеренным аортальным стенозом. Все больные тяжелого течения заболевания имели митральный порок сердца, среди которых у 8,7% случаев наблюдалась митральная недостаточность 3-й степени, в 4,3% - умеренный митральный стеноз. Регистрировалась достоверно высокая частота недостаточности митрального клапана у пациентов тяжелой степени по сравнению с подгруппой среднего течения ($p=0,022$).

Не было выявлено взаимосвязи признаков геморрагической трансформации с патологическими состояниями сердца по данным ЭхоКГ.

При УЗДГ-исследовании артериальная гипоплазия в бассейне ВБАС наблюдалась в 14,3% больных средней степени и у 8,7% случаев тяжелого течения КЭИ.

В 12 (23,5%) случаях с КЭИ по данным УЗИ сосудов нижних конечностей был диагностирован венозный тромбоз. Достоверно чаще он встречался (39,1%) у больных с тяжелым течением КЭИ, чем в подгруппе среднего течения ($p=0,018$). Среди кардиоэмболических больных с венозным тромбозом ($n=12$), КТ-признаки мультифокальных очагов наблюдались у 4 (33,3%) пациентов (против 6 (16,2%) – у пациентов без тромбоза нижних конечностей, $p=0,487$); оценка по шкале ASPECTS составила 7 [7; 8] баллов (против 9 [8; 9] баллов - у больных без тромбоза нижних конечностей, $p=0,030$); геморрагическая трансформация выявлялась у 3 (25,0%) больных (против 4 (10,8%) - у пациентов без тромбоза нижних конечностей, $p=0,227$).

4.3. Динамика гемостаза в зависимости от тяжести течения КЭИ на фоне парентеральной антикоагулянтной терапии

4.3.1. Морфологическая оценка тромбоцитов и маркёры плазменно-коагуляционного гемостаза

Результаты количественной оценки тромбоцитов и плазменного гемостаза в острейшем и остром периодах КЭИ представлены в таблице 14.

Таблица 14: Результаты морфологической оценки тромбоцитов и маркёров плазменно-коагуляционного гемостаза в острейшем и остром течении КЭИ на фоне гепаринотерапии

Параметры	На 2-3 день			На 7-10 день		
	Средняя (n=28)	Тяжелая (n=23)	Р	Средняя (n=28)	Тяжелая (n=23)	Р
Тромбоциты ($\times 10^9/\text{л}$)	211,5 [178,3; 256,3]	220,0 [135,0; 268,0]	0,762	227,5 [172,3; 262,5]	229,0 [185,0; 295,0]	0,670
>350, чел. (%)	1 (3,6)	0 (0)		1 (3,6)	2 (8,7)	
<180, чел. (%)	8 (28,6)	7 (30,4)		8 (28,6)	5 (21,3)	
Средний объем тромбоцитов (MPV, фл)	8,0 [7,0; 9,0]*	7,6 [6,7; 8,7]#	0,620	8,8 [8,0; 9,3]*	8,7 [8,0; 9,0]#	0,584
>10,4, чел. (%)	0 (0)	0 (0)		1 (3,6)	1 (4,3)	
<7,4, чел. (%)	9 (32,1)	9 (39,1)		2 (7,1)	1 (4,3)	
Ширина распределения тромбоцитов (PDW, %)	17,4 [16,9; 17,9]*	17,6 [16,9; 18,1]#	0,643	17,1 [16,7; 17,4]*	16,9 [16,7; 17,4]#	0,436
Тромбоцитрит (%)	0,18 [0,13; 0,21]	0,15 [0,11; 0,22]#	0,798	0,19 [0,16; 0,23]	0,20 [0,15; 0,25]#	0,542
>0,4, чел. (%)	0 (0)	0 (0)		0 (0)	0 (0)	
<0,15, чел. (%)	9 (32,1)	8 (34,8)		2 (7,1)	5 (21,3)	
Протромбиновое время (с)	12,6 [12,0; 14,1]	12,3 [11,5; 13,7]	0,325	12,1 [11,7; 13,0]	13,2 [11,9; 14,2]	0,077
>12,5, чел. (%)	14 (50,0)	9 (39,1)		5 (17,9)	13 (56,5)	
<9,4, чел. (%)	0 (0)	0 (0)		0 (0)	0 (0)	
АЧТВ (с)	29,3 [26,5; 31,2]	28,9 [26,5; 31,0]	0,570	30,1 [28,1; 31,8]	28,9 [26,2; 31,0]	0,330
>36, чел. (%)	2 (7,1)	1 (4,3)		1 (3,6)	1 (4,3)	
<25, чел. (%)	3 (10,7)	4 (17,4)		1 (3,6)	4 (17,4)	

Примечания: *, # - $p < 0,05$ соответственно при сравнении динамики параметра у больных со средним и тяжелым течением.

В первые дни КЭИ у больных средней степени тяжести средний уровень тромбоцитов составил $211,5 [178,3; 256,3] \times 10^9/\text{л}$. Тромбоцитоз выявлялся в одном случае, тромбоцитопения имела место у 28,6% больных, что и сохранялось в одинаковых процентах к 7-10 дню заболевания. В острейшем периоде у 32,1% пациентов наблюдался низкий показатель среднего объема тромбоцитов в крови, который достоверно возрастал практически у всех в пределах референсных значений, либо выше 10,4 фл в одном случае ($p=0,018$). У всех регистрировалась нормальная ширина распределения тромбоцитов в течение всего периода наблюдения, однако установлено достоверное её снижение к 7-10 дню по сравнению с параметрами в острейшем периоде ($p=0,005$). Медианный параметр тромбокрит составил 0,18 [0,13; 0,21] % в первые сутки и 0,19 [0,16; 0,23] % в остром периоде, статистическое отличие не наблюдалось ($p=0,163$).

В острейшем периоде среднее протромбиновое время составило 12,6 [12,0; 14,1] с., в 50,0% случаев выявлялось его удлинение, которое отмечалось у 17,9% больных к 7-10 дню КЭИ. На фоне терапии АСК и антикоагулянтном нормальное АЧТВ было у 82,1% больных, в единичных случаях наблюдалось удлинение АЧТВ весь период обследования, однако, его укороченное время встречалось у 3 (10,7%) больных в острейшем, и у 1 (3,6%) в остром периодах КЭИ.

В острейшем периоде КЭИ в подгруппе тяжелого течения медианный показатель тромбоцитов составил $220,0 [135,0; 268,0] \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитопения была выявлена в 30,4% больных. К 7-10 дню заболевания наблюдался тромбоцитоз у 8,7% случаев, а у 21,3% имела место тромбоцитопения. В первые сутки заболевания средний объем тромбоцитов в крови составил 7,6 [6,7; 8,7] фл, у 39,1% больных отмечалось низкое его значение. В остром периоде MPV достоверно возрастал и составил 8,7 [8,0; 9,0] фл ($p=0,006$). Также регистрировалось статистическое снижение уровня ширины распределения тромбоцитов по объему к острому периоду КЭИ, при этом выходить за пределы ее нормального диапазона не наблюдалось ($p=0,003$). Средний уровень тромбокрит составил 0,15 [0,11; 0,22] % в первые дни и достоверно увеличился, достигал 0,20 [0,15; 0,25] % в остром периоде ($p=0,005$). В острейшем периоде

среднее протромбиновое время составило 12,3 [11,5; 13,7] с., у 39,1% больных наблюдалось его удлинение, которое сохранилось у 56,5% случаев к 7-10 дню КЭИ. На фоне лечения антикоагулянтами и АСК среднее значение АЧТВ составило 28,9 [26,5; 31,0] с., выявлялось его удлинение у одного пациента и укороченное время у 4 (17,4%) больных как в острейшем, так и в остром периодах заболевания.

При сравнительном анализе параметров ОАК и коагулограммы по тяжести заболевания отмечалась тенденция к повышению протромбинового времени у больных тяжелого течения к 7-10 дню КЭИ ($p=0,077$). Других показателей достоверно не выявлялось.

4.3.2. Оценка функциональной активности тромбоцитов и фактора Виллебранда

Результаты тромбоцитарного гемостаза и интегрального маркера сосудистой дисфункции у больных с КЭИ представлены в таблице 15.

Таблица 15: Параметры сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у больных с КЭИ по тяжести заболевания

Показатели	На 2-3 день		p	На 7-10 день		p
	Средняя (n=28)	Тяжелая (n=23)		Средняя (n=28)	Тяжелая (n=23)	
САТ % ↑ N	60,7% 2,2 [1,9; 3,1] 39,3% 0,6 [0,2; 1,2]	65,2% 3,5 [2,3; 5,2] 34,8% 1,3 [1,0; 1,4]	0,042	46,4% 3,0 [1,7; 3,7] 53,6% 0,6 [0,2; 0,7]	65,2% 3,1 [1,9; 4,1] 34,8% 1,0 [0,4; 1,3]	0,046
АДФ % ↑ N ↓	35,7% 67,5 [62,9; 70,8] 28,6% 53,9 [50,8; 55,5] 35,7% 42,0 [29,3; 48,1]	34,8% 65,7 [61,5; 67,1] 39,1% 53,7 [52,0; 56,5] 26,1% 41,7 [33,2; 46,9]	0,992	28,6% 66,0 [62,3; 68,0] 35,7% 54,0 [51,7; 57,5] 35,7% 39,6 [36,3; 42,3]	39,1% 69,0 [64,2; 75,4] 39,1% 56,0 [53,2; 58,2] 27,8% 47,9 [35,6; 48,1]	0,093
Ристоцетин % ↑ N ↓	92,8% 73,0 [67,9; 77,3] 3,6% 54,0 3,6% 46,4	95,7% 78,0 [71,8; 81,6] 4,3% 58,7	0,022	85,7% 74,0 [67,7; 78,3] 10,7% 55,8 [51,2; 56,2] 3,6% 33,0	95,7% 77,2 [70,2; 85,0] 4,3% 59,2	0,027
АК % ↑ N	21,4% 73,2 [64,5; 79,4] 78,6% 17,0 [10,2; 20,0]	26,1% 63,1 [61,1; 71,8] 73,9% 12,3 [8,5; 51,1]	0,762	14,3% 73,5 [65,5; 80,8] 85,7% 13,0 [7,0; 17,4]	34,8% 68,2 [63,7; 74,3] 65,2% 10,5 [7,8; 25,6]	0,260
Коллаген % ↑ N ↓	10,7% 64,8 [63,6; 79,0] 39,3% 54,0 [51,0; 58,0] 50,0% 40,8 [38,1; 46,0]	13,0% 65,2 [65,0; 66,0] 8,7% 55,9 78,3% 40,7 [33,4; 46,2]	0,087	21,4% 63,6 [61,8; 64,9] 25,0% 54,4 [50,3; 59,0] 53,6% 36,4 [28,6; 43,0]	17,4% 62,6 [60,9; 74,1] 17,4% 55,5 [51,4; 57,8] 65,2% 39,2 [36,4; 43,8]	0,786
Эпинефрин % ↑ N ↓	21,4% 63,6 [62,8; 77,5] 17,9% 54,0 [51,5; 55,8] 60,7% 30,0 [20,6; 38,0]	21,7% 67,3 [62,2; 72,2] 21,7% 55,0 [50,3; 57,5] 56,6% 34,0 [17,1; 42,7]	0,828	21,4% 68,8 [63,3; 81,5] 17,9% 57,1 [53,9; 58,5] 60,7% 32,0 [23,5; 38,8]	26,1% 63,0 [60,9; 65,9] 13,0% 58,3 [50,0; 58,9] 60,9% 29,0 [15,1; 39,4]	0,725
vWF % ↑ N ↓	32,2% 127,5 [123,7; 128,9] 60,7% 95,8 [87,2; 109,5] 7,1% 69,3	39,1% 164,2 [136,6; 185,3] 52,2% 105,2 [96,0; 112,9] 8,7% 76,2	0,049	32,2% 128,7 [123,9; 133,0] 50,0% 97,4 [93,6; 111,1] 17,8% 65,8 [60,9; 76,7]	39,1% 141,8 [136,4; 189,9] 52,2% 100,4 [98,5; 113,9] 8,7% 72,8	0,049

Примечания: ↑ - высокое значение, N - нормальное значение, ↓ - низкое значение

Агрегационная активность тромбоцитов и vWF у больных среднего течения КЭИ.

В первые сутки КЭИ у 60,7% больных определялась САТ выше нормы (2,2 [1,9; 3,1] %), которая сохранялась в высоком значении в остром периоде у 46,4% (3,0 [1,7; 3,7] %) (Рисунок 12).

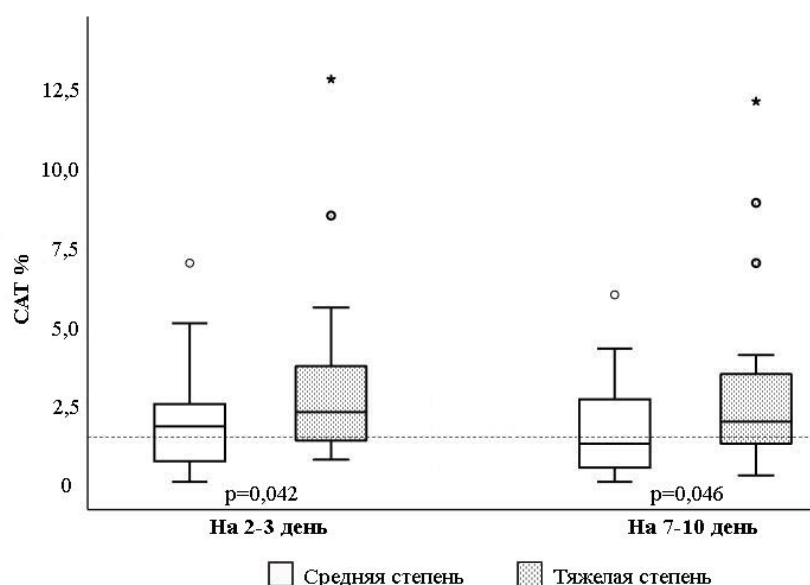


Рисунок 12: САТ на 2-3 и 7-10 день при среднем и тяжелом течении КЭИ. Пунктирные линии обозначают референсные значения.

В течение периода наблюдения у большинства пациентов выявлялась нормальная, либо невыраженно сниженная агрегация тромбоцитов на 4 индуктора – арахидоновую кислоту, АДФ, коллаген и эпинефрин. На арахидоновую кислоту данные значения агрегационной активности тромбоцитов отмечались у 78,6% больных в острейшем (17,0 [10,2; 20,0] %) и у 85,7% в остром периодах (13,0 [7,0; 17,4] %); на АДФ соответственно у 64,3% (48,9 [37,5; 53,8] %) и у 71,4% больных (45,0 [39,0; 54,0] %); на коллаген в 89,3% (46,4 [40,3; 53,5] %) и в 78,6% случаев (43,0 [31,5; 52,2] %); на эпинефрин у 78,6% как в острейшем (32,9 [24,8; 48,1] %), так и в остром периодах (38,0 [26,5; 49,1] %).

Однако у 92,8% больных регистрировалась высокая ристоцетин-индуцированная агрегация тромбоцитов в первые сутки КЭИ (73,0 [67,9; 77,3] %) и сохранялась в остром периоде у 85,7% (74,0 [67,7; 78,3] %) (рисунок 13);

высокая агрегация тромбоцитов на АДФ была у 35,7% больных в острейшем (67,5 [62,9; 70,8] %) и у 28,6% в остром периоде (66,0 [62,3; 68,0] %); высокая коллагениндуцированная агрегация тромбоцитов соответственно в 10,7% (64,8 [63,6; 79,0] %) и в 21,4% (63,6 [61,8; 64,9] %); повышенная агрегационная активность на эпинефрин в 21,4% случаев как в острейшем (63,6 [62,8; 77,5] %), так и в остром периодах (68,8 [63,3; 81,5] %).

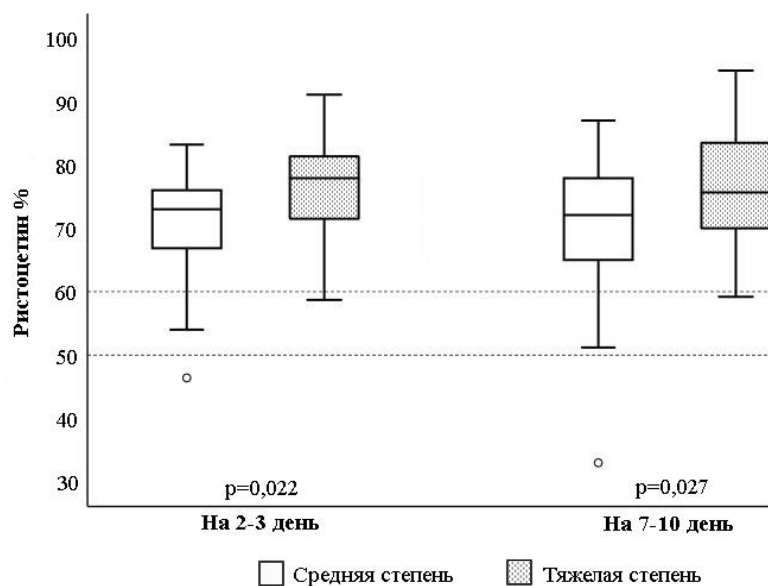


Рисунок 13: Параметры агрегации тромбоцитов на ристоцетин на 2-3 и 7-10 день при среднем и тяжелом течении КЭИ. Пунктирные линии обозначают референсные значения.

В первые дни заболевания регистрировалась высокая агрегация тромбоцитов на арахидоновую кислоту у 6 (21,4%) больных, среди них в 4 случаях также наблюдались высокие ее значения к 7-10 дню КЭИ: 3 больных не получили АСК (в связи с применением ривароксабана или апиксабана), у одного больного было высоким даже на фоне терапии АСК и парнапарином натрия. В остальных 2-х случаях при назначении гепарина натрия и АСК отмечалась нормальная агрегация тромбоцитов на арахидоновую кислоту к 7-10 дню терапии.

При оценке vWF у 32,2% больных регистрировались его высокие значения как в острейшем (127,5 [123,7; 128,9] %), так и в остром периодах (128,7 [123,9; 133,0] %). В 67,8% случаев в острейшем периоде фиксировались нормальные

(95,8 [87,2; 109,5] %) или пониженные значения (69,3%), которые составили 97,4 [93,6; 111,1] % и 65,8 [60,9; 76,7] %, соответственно в остром периоде.

При сравнительном анализе параметров первичного сосудисто-тромбоцитарного гемостаза между острейшим и острым периодами КЭИ у лиц средней степени тяжести статистических отличий не обнаруживалось.

Агрегационная активность тромбоцитов и vWF у больных тяжелой степени КЭИ.

В острейшем периоде ИИ у 65,2% больных выявлялась высокая САТ (3,5 [2,3; 5,2] %), которая и сохранялась на высоких значениях (3,1 [1,9; 4,1] %) к 7-10 дню.

Больше половины случаев также имели нормальную, либо пониженную агрегационную способность тромбоцитов на 4 индуктора: АДФ, арахидоновую кислоту, эпинефрин и коллаген. На АДФ невысокие параметры агрегации тромбоцитов определялись у 65,2% пациентов в острейшем (51,4 [42,1; 53,8] %) и у 60,9% в остром периодах (53,1 [48,0; 58,0] %); на арахидоновую кислоту у 73,9% (12,3 [8,5; 51,1] %) и у 65,2% (10,5 [7,8; 25,6] %), соответственно; на эпинефрин в 78,3% в острейшем (41,6% [21,9; 50,2] %) и в 73,9% в остром периодах (34,9 [16,6; 49,1] %); на коллаген у 87,0% (41,4 [35,2; 47,9] %) и у 82,6% больных (40,1 [36,9; 48,6] %), соответственно.

Однако у 95,7% больных выявлялась высокая агрегация тромбоцитов на ристоцетин как в острейшем (78,0 [71,8; 81,6] %), так и в остром периодах КЭИ (77,2 [70,2; 85,0] %); определялась высокая АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов в 34,8% случаев в первые дни (65,7 [61,5; 67,1] %) и в 28,6% к 7-10 сутки заболевания (69,0 [64,2; 75,4] %); повышенная агрегация тромбоцитов на эпинефрин была у 21,7% в острейшем (67,3 [62,2; 72,2] %) и у 26,1% больных в остром периодах (63,0 [60,9; 65,9] %); высокая коллагеном агрегационная активность отмечалась соответственно в 13,0% (65,2 [65,0; 66,0] %) и в 17,4% случаев (62,6 [60,9; 74,1] %).

В первые сутки КЭИ наблюдалась высокая агрегация тромбоцитов на арахидоновую кислоту в 6 (26,1%) случаях, при котором у 4 больных сохранялись высокие значения к 7-10 дню КЭИ (3 случая получили АСК и одному АСК не

назначена); а в 2 случаях при гепаринотерапии и АСК отмечалась ее нормализация. Однако, к 7-10 дню КЭИ присоединились и 4 пациента с повышенной агрегационной способностью арахидоновой кислотой: 3 на фоне продолженной терапии эноксапарина натрия (1 случай с АСК, у двух без АСК), и один пациент при переходе в ППАК (дабигатрана этексилат).

При оценке уровня vWF у 39,1% больных наблюдались его высокие значения как в острейшем (164,2 [136,6; 185,3] %), так и в остром периоде (141,8 [136,4; 189,9] %). В 60,9% случаев в острейшем периоде фиксировались нормальные значения (105,2 [96,0; 112,9] %) или пониженные (76,2%), которые составили 100,4 [98,5; 113,9] % и 72,8%, соответственно в остром периоде (Рисунок 14).

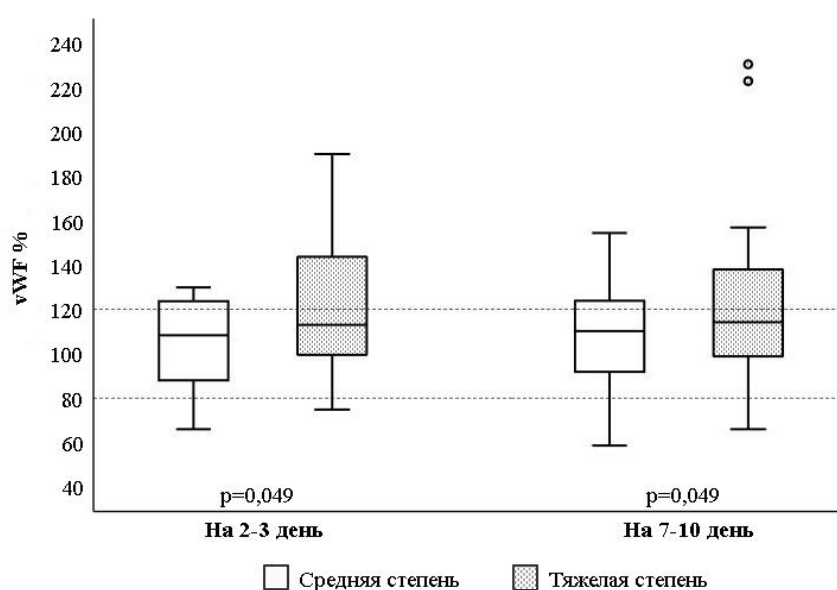


Рисунок 14: Параметры vWF на 2-3 и 7-10 день при среднем и тяжелом течении КЭИ. Пунктирные линии обозначают референсные значения.

При сопоставлении параметров сосудисто-тромбоцитарного гемостаза между острейшим и острым периодами КЭИ у больных тяжелого течения достоверно статистических отличий не выявлялось.

По сравнению показателей агрегационной способности тромбоцитов и vWF с подгруппой средней степени тяжести у больных тяжелого течения установлена статистически значимая повышенная САТ, агрегация тромбоцитов на ристоцетин

и vWF как в острейшем ($p=0,042$, $0,022$ и $0,049$, соответственно), так и в остром периоде КЭИ ($p=0,046$, $0,027$ и $0,049$, соответственно).

4.3.3. Оценка физиологических антикоагулянтов в зависимости от тяжести течения КЭИ

В острейшем периоде КЭИ на 2-3 дни вне зависимости от тяжести течения заболевания нормальные показатели активности АТ-III определялись у 36 (70,6%) больных и ПС - в 22 (43,1%) случаях. Дефицит АТ-III и ПС регистрировался соответственно в 15 (29,6%) случаев и в 29 (56,9%) (таблица 16).

При этом частота низкой активности эндогенных антикоагулянтов выявлялась чаще у пациентов с тяжелым течением заболевания. Так на 2-3 день КЭИ низкая активность АТ-III определялась у 14,3% больных со средним течением ($74,0 [68,0; 77,8] \%$) и у 17,4% - с тяжелой степенью ($76,5 [71,5; 77,0] \%$). Недостаточная активность ПС определялась в 17,8% случаев ($57,0 [55,0; 63,0] \%$) в группе со средней степенью тяжести и у 39,1% больных ($65,0 [60,5; 66,5] \%$) с тяжёлым течением КЭИ. В первые дни заболевания нами не зафиксировано высокое содержание АТ-III в исследуемых группах. В малом проценте случаев (3,6% - 4,4%) имела место высокая активность ПС.

В остром периоде КЭИ на 7-10 дни наблюдалось увеличение больных, имевших низкую активность АТ-III (21,4%) преимущественно в группе больных со средней тяжестью заболевания по сравнению с тяжёлым течением КЭИ, у которых низкая активность АТ-III наблюдалась в 8,7% случаев, что объяснялось типом применяемого гепарина, что описано в разделе 4.4.3.

На 7-10 день КЭИ низкое содержание ПС сохранялось как при средней тяжести заболевания у 17,8% больных и составило $54,0 [51,0; 67,5] \%$, так и при тяжёлом течении инсульта у 30,4% ($64,0 [62,0; 68,0] \%$).

В начале второй недели заболевания не выявлялись больные с высокой активностью АТ-III при среднетяжёлом течении КЭИ. Высокое содержание ПС определялось в единичном случае при средней тяжести течения КЭИ и составило 149%.

Таблица 16: Параметры физиологических антикоагулянтов у больных с КЭИ по тяжести течения

Показатели	На 2-3 день		р	На 7-10 день		р
	Средняя (n=28)	Тяжелая (n=23)		Средняя (n=28)	Тяжелая (n=23)	
АТ-III %			0,288			0,928
↑				3,6% 127,0		
N	85,7% 107,0 [96,5; 109,8]	82,6% 102,0 [87,0; 108,0]		75,0% 103,5 [95,5; 110,3]	91,3% 100,5 [89,3; 106,8]	
↓	14,3% 74,0 [68,0; 77,8]	17,4% 76,5 [71,5; 77,0]		21,4% 73,5 [67,0; 77,3]	8,7% 73,0	
ПС %			0,538			0,239
↑	3,6% 147,0	4,4% 150,0		7,2% 149,0		
N	78,6% 88,5 [80,0; 102,0]	56,5% 90,0 [83,0; 103,5]		75,0% 91,0 [80,3; 102,0]	69,6% 88,0 [76,0; 107,0]	
↓	17,8% 57,0 [55,0; 63,0]	39,1% 65,0 [60,5; 66,5]		17,8% 54,0 [51,0; 67,5]	30,4% 64,0 [62,0; 68,0]	

Примечания: ↑ - высокое значение, N - нормальное значение, ↓ - низкое значение.

4.4. Сравнительный анализ параметров гемостаза у кардиоэмболических больных на фоне терапии НФГ и НМГ

В острейшем и остром периодах КЭИ 45 (88,2%) больных получали гепаринотерапию совместно с АСК согласно клиническим рекомендациям [15]: НФГ (в суточной дозе 15000 ЕД) или НМГ (парнапарин натрия в дозе 4250 ЕД или эноксапарин натрия в дозе 8000 ЕД суточно). Все пациенты принимали АСК в дозе 125 мг в течение всего периода обследования. С целью сравнительного анализа влияния типа гепаринов на гемостаз были выделены две подгруппы: 20 пациентам был назначен НФГ (39,2%) и 25 больным - НМГ (49,0%). У пациентов обеих групп было близкое распределение по полу и возрасту, сопоставимо по тяжести заболевания, степени инвалидности, оценке по шкале CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED, частоте повторного ИИ, а также ХБП 3А и 3В степени (таблица 17).

Таблица 17: Характеристика кардиоэмболических больных, получавших НФГ или НМГ и АСК

Параметры		НФГ (n=20)	НМГ (n=25)	p
Мужчины/женщины, чел. (%)		8 (40,0)/12 (60,0)	9 (36,0)/16 (64,0)	0,786
Возраст (лет)		75,7 ± 5,8	73,6 ± 7,7	0,522
ИИ	первичный, чел. (%)	16 (80,0)	17 (68,0)	0,371
	повторный, чел. (%)	4 (20,0)	8 (32,0)	
Средняя/тяжелая ст., чел. (%)		10 (50,0)/10 (50,0)	13 (52,0)/12 (48,0)	0,622
NIHSS (2-3 день)		12 [5; 17]	10 [5; 18]	0,622
NIHSS (7-10 день)		7 [5; 15]	8 [4; 15]	0,614
Рэнкин (2-3 день)		4 [3; 5]	5 [3; 5]	0,434
Рэнкин (7-10 день)		3 [2; 5]	3 [2; 5]	0,682
Ривермид (7-10 день)		8 [1; 11]	6 [3; 10]	0,755
CHA ₂ DS ₂ -VASc		6 [6; 8]	7 [6; 7]	0,961
HAS-BLED		4 [3; 4]	4 [3; 4]	0,603
СТЛТ, чел. (%)		1 (5,0)	2 (8,0)	0,692
ХБП 3А и 3В ст., чел. (%)		10 (50,0%)	13 (52,0)	0,862

4.4.1. Морфологическая оценка тромбоцитов и маркёров плазменно-коагуляционного гемостаза на фоне НФГ и НМГ

Результаты морфологической оценки тромбоцитов и плазменного гемостаза при КЭИ в острейшем и остром периодах на фоне НФГ или НМГ представлены в таблице 18.

Таблица 18: Параметры морфологической оценки тромбоцитов и плазменного гемостаза при КЭИ в острейшем и остром периодах на фоне НФГ или НМГ

Параметры	На 2-3 день			На 7-10 день		
	НФГ (n=20)	НМГ (n=25)	Р	НФГ (n=20)	НМГ (n=25)	Р
Тромбоциты ($\times 10^9/\text{л}$)	220,0 [182,8; 282,3]	206,0 [150,0; 245,5]	0,235	252,0 [178,0; 307,0]	223,5 [174,8; 259,5]	0,335
>350, чел. (%)	1 (5,0)	1 (4,0)		2 (10,0)	1 (4,0)	
<180, чел. (%)	4 (20,0)	9 (36,0)		4 (20,0)	8 (32,0)	
Средний объем тромбоцитов (MPV, фл)	8,0 [6,7; 8,5]*	8,0 [6,9; 9,0]#	0,394	8,7 [7,8; 9,3]*	8,9 [8,2; 9,1]#	0,784
>10,4, чел. (%)	0 (0)	0		0 (0)	1 (4,0)	
<7,4, чел. (%)	8 (40,0)	7 (28,0)		2 (10,0)	1 (4,0)	
Ширина распределения тромбоцитов (PDW, %)	17,6 [16,8; 18,4]*	17,5 [16,9; 17,9]#	0,873	16,9 [16,7; 17,7]*	17,0 [16,6; 17,4]#	0,453
Тромбокрит (%)	0,18 [0,15; 0,23]	0,18 [0,12; 0,21]#	0,450	0,19 [0,17; 0,26]	0,19 [0,16; 0,23]#	0,444
>0,4, чел. (%)	0 (0)	0 (0)		0 (0)	0 (0)	
<0,15, чел. (%)	4 (20,0)	10 (40,0)		3 (15,0)	3 (12,0)	
Протромбиновое время (с)	12,1 [11,8; 12,7]	13,1 [12,2; 14,0]	0,076	12,2 [11,6; 13,8]	13,1 [12,2; 13,9]	0,138
>12,5, чел. (%)	5 (25,0)	16 (64,0)		5 (25,0)	12 (48,0)	
<9,4, чел. (%)	0 (0)	0 (0)		0 (0)	0 (0)	
АЧТВ (с)	28,8 [26,1; 30,0]	29,1 [26,8; 32,3]	0,263	30,4 [28,2; 31,9]	29,9 [27,2; 31,5]	0,743
>36, чел. (%)	0 (0)	2 (8,0)		1 (5,0)	1 (4,0)	
<25, чел. (%)	3 (15,0)	4 (16,0)		2 (10,0)	2 (8,0)	

На фоне терапии НФГ в первые сутки КЭИ количественное содержание тромбоцитов составило $220,0 [182,8; 282,3] \times 10^9/\text{л}$. Тромбоцитопения выявлялась у 20,0% больных и сохранялось к 7-10 дню заболевания. Тромбоцитоз имел место в одном случае в острейшем и у 10,0% в остром периодах КЭИ. В острейшем периоде заболевания у 40,0% пациентов определялся низкий показатель среднего объёма тромбоцитов в крови, который достоверно увеличился к острому периоду ($p=0,025$). У всех наблюдалась нормальная ширина распределения тромбоцитов за весь период наблюдения. Медианный параметр тромбокрит составил 0,18 [0,15; 0,23] % в первые дни и 0,19 [0,17; 0,26] % в остром периоде, у которого имелась тенденция к возрастанию ($p=0,071$).

Среднее протромбиновое время в острейшем периоде составило 12,1 [11,8; 12,7] с. и 12,2 [11,6; 13,8] с. в остром периоде, в 25,0% случаев наблюдалось его удлинение. В 85,0% случаев регистрировались нормальные значения АЧТВ. У 15,0% больных, несмотря на проведение парентеральной терапии НФГ выявлялось укорочение АЧТВ в острейшем и у 10,0% пациентов - к 7-10 дню заболевания.

На фоне лечения НМГ количественное содержание тромбоцитов составило $206,0 [150,0; 245,5] \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитопения была установлена у 36,0% больных, тромбоцитоз - в 1 случае. В первые дни КЭИ средний объём тромбоцитов в крови составил 8,0 [6,9; 9,0] фл, у 28,0% больных выявлялось низкое его значение. В 7-10 дни заболевания MPV достоверно повысился и составил 8,9 [8,2; 9,1] фл ($p=0,005$). Отмечалось статистическое уменьшение ширины распределения тромбоцитов к острому периоду КЭИ ($p=0,001$). Средний уровень тромбокрит составил 0,18 [0,12; 0,21] % в острейшем периоде и достоверно возрастал, достигал 0,19 [0,16; 0,23] % в остром периоде ($p=0,034$). В первые сутки терапии НМГ и АСК среднее протромбиновое время составило 13,1 [12,2; 14,0] с., у 64,0% больных регистрировалось его удлинение, что и сохранилось у 48,0% случаев к 7-10 дню заболевания. В острейшем периоде среднее значение АЧТВ составило 29,1 [26,8; 32,3] с., выявлялось его удлинение у двух пациентов и укороченное

время у 16,0%; к 7-10 дню заболевания АЧТВ составило 29,9 [27,2; 31,5] с., укороченное его значение сохранилось в двух случаях.

Таким образом, при сравнительном исследовании парентеральных антитромботических препаратов на протяжении всего периода терапии КЭИ установлено, что гепарин-индуцированная тромбоцитопения и низкий средний объём тромбоцита регистрировались с одинаковой частотой при терапии НМГ и НФГ как в острейшем, так и в остром периодах заболевания. Повышенные показатели тромбокрита, которые часто связаны с повышенной активностью к образованию тромбов, на фоне терапии гепаринами в нашем исследовании не регистрировались.

В 10-15% случаев, несмотря на проводимую антикоагулянтную терапию НФГ, регистрировалось укорочение АЧТВ, что свидетельствовало об активации внутреннего пути гемостаза («контактной активации») и указывало на усиление коагуляции. Только у одного пациента, получавшего терапию НФГ, результаты АЧТВ были удлинены (36,1 с.), что объясняется недооценкой степени гепаринизации.

4.4.2. Оценка функциональной активности тромбоцитов и фактора Виллебранда

Результаты тромбоцитарного гемостаза и интегрального маркера сосудистой дисфункции у больных с КЭИ на фоне терапии гепарином и АСК представлены в таблице 19.

Таблица 19: Параметры сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у больных с КЭИ на фоне гепаринотерапии и АСК

Показатели	На 2-3 день		p	На 7-10 день		p
	НФГ (n=20)	НМГ (n=25)		НФГ (n=20)	НМГ (n=25)	
САТ %						
↑	65,0% 2,8 [2,1; 4,3]	60,0% 3,0 [2,1; 3,9]	0,954	45,0% 3,0 [1,9; 6,5]	72,0% 2,9 [1,8; 3,7]	0,223
N	35,0% 0,8 [0,6; 1,2]	40,0% 1,1 [0,5; 1,3]		55,0% 0,5 [0,3; 0,8]	28,0% 0,6 [0,3; 1,3]	
АДФ %						
↑	45,0% 66,6 [61,7; 70,7]	32,0% 66,6 [62,3; 69,5]	0,964	30,0% 67,2 [62,0; 74,6]	32,0% 65,5 [62,9; 75,1]	0,892
N	15,0% 53,7 [53,3; 53,7]	36,0% 53,0 [50,7; 57,5]		35,0% 56,6 [53,7; 58,9]	40,0% 53,6 [51,2; 57,9]	
↓	40,0% 33,4 [25,5; 46,6]	32,0% 44,5 [40,5; 47,0]		35,0% 40,2 [29,0; 46,0]	28,0% 41,0 [37,0; 47,9]	
Ристоцетин %						
↑	95,0% 73,6 [68,5; 80,4]	92,0% 74,2 [73,0; 81,0]	0,664	85,0% 70,8 [66,7; 77,8]	92,0% 76,0 [70,0; 82,8]	0,032
N		8,0%		15,0% 56,2 [55,8; 59,2]	4,0% 51,2	
↓	5,0% 46,4				4,0% 33,0	
АК %	*			*		
↑	25,0% 64,4 [60,6; 84,5]	16,0% 64,5 [61,3; 69,3]	0,723	10,0% 73,3	24,0% 69,2 [62,8; 71,7]	0,180
N	75,0% 12,3 [8,3; 36,2]	84,0% 17,0 [12,2; 28,7]		90,0% 9,3 [6,0; 27,8]	74,0% 13,0 [9,1; 17,4]	
Коллаген %						
↑	10,0% 65,0	8,0% 72,0	0,672	20,0% 64,6 [63,1; 74,3]	12,0% 61,0 [60,8; 64,2]	0,758
N	25,0% 53,0 [50,5; 56,5]	20,0% 55,0 [52,5; 57,9]		10,0% 52,3	24,0% 54,5 [50,2; 58,3]	
↓	65,0% 38,7 [35,7; 41,9]	72,0% 41,0 [35,8; 47,6]		70,0% 39,8 [33,6; 43,0]	64,0% 37,7 [30,8; 42,5]	
Эпинефрин %						
↑	20,0% 65,3 [62,1; 70,8]	16,0% 63,4 [62,2; 70,2]	0,576	20,0% 64,4 [62,7; 68,5]	20,0% 61,2 [60,6; 66,2]	0,758
N	20,0% 54,8 [52,3; 57,4]	24,0% 53,1 [50,5; 56,3]		20,0% 55,9 [53,4; 58,0]	12,0% 58,9 [50,0; 59,0]	
↓	60,0% 32,7 [20,9; 44,7]	60,0% 29,0 [20,0; 34,2]		60,0% 29,2 [14,7; 37,1]	68,0% 32,0 [22,5; 38,5]	
vWF %						
↑	30,0% 128,7 [124,7; 160,0]	44,0% 135,8 [128,5; 183,0]	0,891	25,0% 147,4 [130,9; 192,5]	44,0% 135,5 [128,7; 141,8]	0,922
N	65,0% 108,7 [95,9; 111,8]	44,0% 95,4 [86,7; 103,0]		55,0% 111,5 [103,0; 114,3]	40,0% 97,8 [92,0; 102,5]	
↓	5,0% 77,6	12,0% 72,6 [66,0; 74,8]		20,0% 65,9 [63,8; 72,3]	16,0% 79,2 [63,7; 79,5]	

Примечания: ↑ - высокое значение, N - нормальное значение, ↓ - низкое значение, * - $p < 0,05$ при сравнении между подгруппами.

Агрегационная активность тромбоцитов и vWF на фоне терапии НФГ и АСК

В 65,0% случаев при терапии НФГ и АСК выявлялась повышенная САТ (2,8 [2,1; 4,3] %), которая сохранялась в высоком значении к 7-10 дню у 45,0% больных (3,0 [1,9; 6,5] %).

В большинстве больных определялась нормальная, либо сниженная агрегационная активность тромбоцитов на 3 индуктора: эпинефрин, АДФ и коллаген. Так, на эпинефрин в 80,0% случаев отмечались невысокие параметры агрегации тромбоцитов как в острейшем (42,8 [23,6; 50,5] %), так и в остром периоде (33,8 [19,5; 53,4] %); на АДФ в 55,0% в острейшем (41,3 [29,9; 53,3] %) и у 70,0% в остром периодах (47,1 [39,0; 56,0] %); на коллаген соответственно у 90,0% (41,2 [36,0; 50,3] %) и у 80,0% больных (39,9 [34,7; 46,4] %).

Несмотря на проводимую терапию высокая агрегация тромбоцитов на ристоцетин наблюдалась у 95,0% больных (73,6 [68,5; 80,4] %) и сохранялась на высоких значениях (70,8 [66,7; 77,8] %) к концу терапии в 85,0% случаев (Рисунок 15). Повышенная АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов определялась у 45,0% пациентов в первые сутки (66,6 [61,7; 70,7] %) и у 30,0% к 7-10 дню КЭИ (67,2 [62,0; 74,6] %); высокая агрегационная активность на коллаген выявлялась соответственно в 10,0% (65,0 %) и в 20,0% случаев (64,6 [63,1; 74,3] %). Повышенная эпинефрин-индуцированная агрегация тромбоцитов имела место у 20,0% как в острейшем (65,3 [62,1; 70,8] %), так и в остром периодах (64,4 [62,7; 68,5] %).

На фоне терапии НФГ и АСК в острейшем периоде низкая агрегационная активность на арахидоновую кислоту обнаружилась у 75,0% в острейшем (12,3 [8,3; 36,2] %) и в 90,0% случаев в остром периодах (9,3 [6,0; 27,8] %). Однако у 5 (25,0%) больных в первые дни лечения регистрировались высокие значения (64,4 [60,6; 84,5] %) на данный индуктор, среди них в 3 случаях наблюдалась нормализация оптической плотности, а у 2 больных сохранялись высокие ее значения.

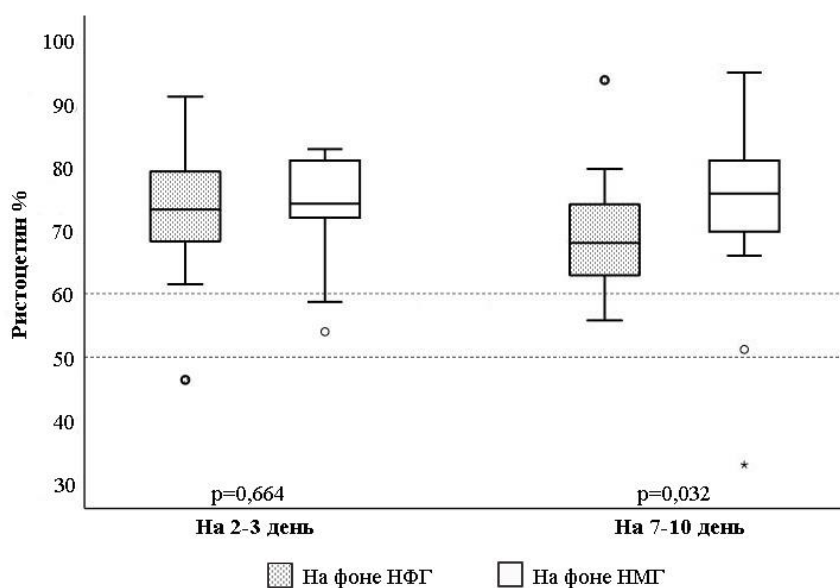


Рисунок 15: Параметры агрегационной активности тромбоцитов на ристоцетин на 2-3 и 7-10 день КЭИ на фоне терапии НФГ и НМГ. Пунктирные линии обозначают референсные значения.

При оценке vWF в первые дни терапии у 30,0% больных определялись его высокие значения (128,7 [124,7; 160,0] %), которые к 7-10 дню лечения сохранялись в 25,0% случаев (147,4 [130,9; 192,5] %). В 70,0% случаев в острейшем периоде фиксировались нормальные параметры (108,7 [95,9; 111,8] %) или пониженные (77,6%), которые составили 111,5 [103,0; 114,3] % и 65,9 [63,8; 72,3] % в остром периоде.

При сопоставлении параметров сосудисто-тромбоцитарного гемостаза между острейшим и острым периодами КЭИ на фоне лечения НФГ и АСК установлено достоверное снижение агрегационной активности тромбоцитов на арахидоновую кислоту к концу терапии ($p=0,037$).

Агрегационная активность тромбоцитов и vWF на фоне терапии НМГ и АСК

В острейшем периоде КЭИ у 60,0% больных регистрировалась высокая САТ (3,0 [2,1; 3,9] %), которая и сохранялась на высоких параметрах (2,9 [1,8; 3,7] %) к 7-10 дню в 72,0% случаев.

На фоне терапии НМГ и АСК определялась нормальная, либо сниженная агрегационная активность тромбоцитов в основном на 3 индуктора: эпинефрин, АДФ и коллаген. На эпинефрин выявлялись невысокие параметры агрегации

тромбоцитов в 84,0% случаев в острейшем (34,0 [23,5; 50,3] %), и в остром периоде (36,9 [23,5; 44,1] %); на АДФ в 68,0% как в острейшем (50,0 [44,5; 53,4] %), так и в остром периодах (51,0 [42,0; 54,0] %); на коллаген в первые сутки у 92,0% (45,0 [40,0; 48,1] %) и у 88,0% больных в остром периоде (40,6 [35,3; 50,1] %).

На протяжении всего периода наблюдения в 92,0% случаев регистрировалась высокая функциональная активность тромбоцитов ристоцетином как в острейшем (74,2 [73,0; 81,0] %), так и в остром периодах заболевания (76,0 [70,0; 82,8] %). Также в 32,0% случаев наблюдалась высокая агрегация тромбоцитов на АДФ в острейшем и остром периодах (66,6 [62,3; 69,5] % и 65,5 [62,9; 75,1] %, соответственно). Повышенная агрегационная активность на коллаген отмечалась в 8,0% в первые сутки (72,0%) и в 12,0% случаев к 7-10 дни КЭИ (61,0 [60,8; 64,2] %); высокая индуцированная агрегация тромбоцитов на эпинефрин встречалась соответственно у 16,0% (63,4 [62,2; 70,2] %) и у 20,0% больных (61,2 [60,6; 66,2] %).

В ответ на индукцию арахидоновой кислотой регистрировались нормальные показатели тромбоцитов в острейшем у 84,0% больных и в остром периодах КЭИ у 74,0%. У 4 (16,0%) больных в первые сутки КЭИ определялись высокие значения на данный индуктор, при этом в 3 случаях получена АСК. В остром периоде высокая агрегация тромбоцитов на арахидоновую кислоту имела место в 6 (24,0%) случаях, среди которых 3 пациента получили АСК, а 3 больным АСК не назначена.

При анализе vWF на фоне НМГ и АСК у 44,0% больных определились его высокие значения как в острейшем (135,8 [128,5; 183,0] %), так и в остром периодах (135,5 [128,7; 141,8] %). В 56,0% случаев в первые сутки КЭИ зафиксировались нормальные значения (95,4 [86,7; 103,0] %) или пониженные (72,6 [66,0; 74,8] %), также и в остром периоде (97,8 [92,0; 102,5] % и 79,2 [63,7; 79,5] %, соответственно) (Рисунок 16).

По сравнению сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у больных КЭИ на фоне терапии НМГ и АСК между острейшим и острым периодами статистически значимых показателей не наблюдалось.

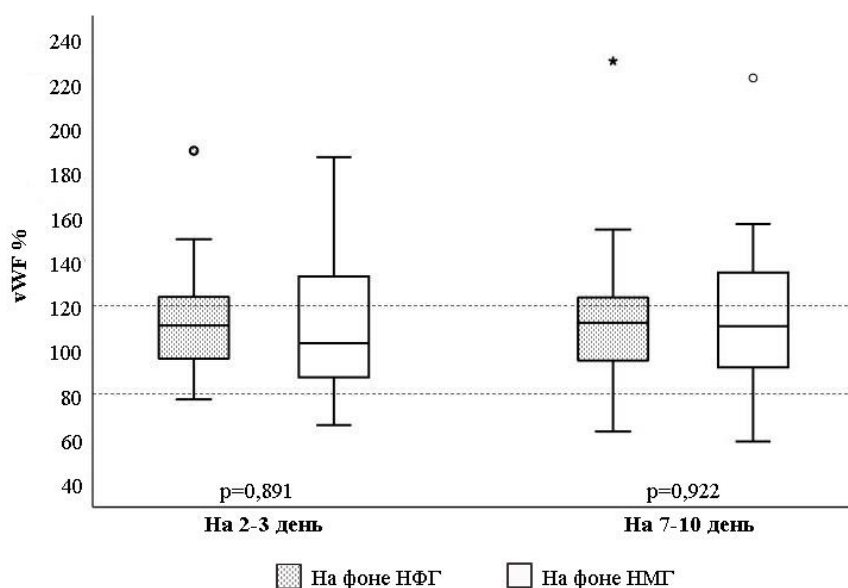


Рисунок 16: Активность vWF на 2-3 и 7-10 день КЭИ на фоне терапии НФГ и НМГ. Пунктирные линии обозначают референсные значения.

При сопоставлении параметров сосудисто-тромбоцитарного гемостаза по назначению гепаринотерапии установлена достоверно повышенная агрегационная активность тромбоцитов на ристоцетин на фоне НМГ и АСК в остром периоде, чем при терапии НФГ и АСК ($p=0,032$).

В острейшем и остром периодах КЭИ комбинированная терапия гепаринами (НФГ или НМГ) с АСК в 15,6% случаев определялась высокая чувствительность тромбоцитов к арахидоновой кислоте.

4.4.3. Оценка физиологических антикоагулянтов в зависимости от вида гепаринотерапии

Лечение нефракционированным гепарином

На 2-3 дни КЭИ у 80% больных регистрировался нормальный уровень активности АТ-III (102,0 [94,3; 109,3] %) (таблица 20). В 20% случаев выявлялись низкие параметры АТ-III (73,5 [67,8; 77,0] %). В остром периоде КЭИ, к 7-10 дню терапии НФГ регистрировалось достоверное снижение АТ-III ($p=0,012$). У 30,0% больных регистрировались низкие его значения (72,0 [67,0; 77,0] %). Высокая активность АТ-III не была зафиксирована (рисунок 17).

Таблица 20: Параметры физиологических антикоагулянтов при КЭИ на фоне гепаринотерапии

Показатели	На 2-3 день		p	На 7-10 день		p
	НФГ (n=20)	НМГ (n=25)		НФГ (n=20)	НМГ (n=25)	
АТ-III %						
↑			0,450			0,043
N	80,0% 102,0 [94,3; 109,3]	84,0% 108,0 [93,0; 109,5]		70,0% 98,0 [90,8; 104,8]	92,0% 102,5 [89,8; 105,3]	
↓	20,0% 73,5 [67,8; 77,0]	16,0% 76,5 [72,3; 77,8]		30,0% 72,0 [67,0; 77,0]	8,0% 75,0	
ПС %						
↑	5,0% 150,0		0,784	5,0% 146,0		0,168
N	50,0% 93,0 [81,3; 111,3]	80,0% 83,0 [82,0; 98,8]		60,0% 103,0 [89,5; 116,3]	76,0% 80,0 [78,0; 92,0]	
↓	45,0% 65,0 [59,0; 67,5]	20,0% 57,0 [55,0; 64,5]		35,0% 67,0 [62,0; 68,0]	24,0% 56,0 [52,3; 63,5]	

Примечания: ↑ - высокие значения, N - нормальное значение, ↓ - низкие значения.

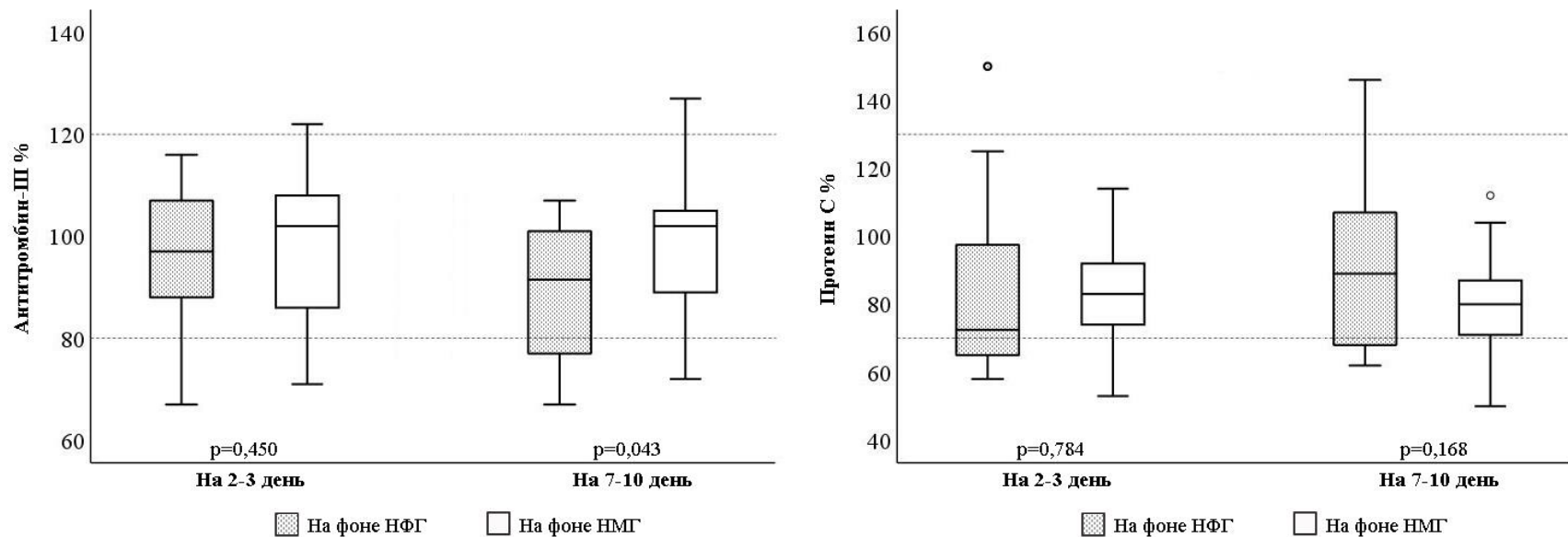


Рисунок 17: АТ-III и ПС на 2-3 и 7-10 день КЭИ на фоне терапии НФГ и НМГ. Пунктирные линии обозначают референсные значения.

При анализе содержания в крови эндогенного антикоагулянта ПС было установлено, что в острейшем периоде КЭИ низкая его активность наблюдалась значительно чаще, чем АТ-III, и была зарегистрирована у 45,0% пациентов (65,0 [59,0; 67,5] %) и сохранялась к 7-10-ю дню у 35,0% (67,0 [62,0; 68,0] %). Высокие его значения выявлялись у одного больного (150,0% на 2-3 день и 146,0% на 7-10 сутки).

Лечение низкомолекулярным гепарином

На 2-3 дни КЭИ у 80-84% пациентов регистрировался нормальный уровень активности АТ-III (108,0 [93,0; 109,5] %) и ПС (83,0 [82,0; 98,8] %). Дефицит антитромбина-III встречался реже, чем при терапии НФГ и у 16% больных он достигал в среднем 76,5 [72,3; 77,8] %. Низкие значения протеина С отмечались у 20,0% пациентов и составили в среднем 57,0 [55,0; 64,5] %.

К 7-10-ю дню терапии у 92% больных на фоне терапии НМГ регистрировался нормальный уровень АТ-III (102,5 [89,8; 105,3] %). Депрессия же физиологического антикоагулянта АТ-III имела место только у одного пациента и составила 72,0%, в то время как частота низкой активности ПС встречалась значительно чаще и имела место у 24,0% больных (56,0 [52,3; 63,5] %). На фоне терапии НМГ в остром периоде КЭИ не были зарегистрированы высокие показатели активности АТ-III и ПС. Сравнительный анализ показал, что на 7-10 день гепаринотерапии АТ-III был значительно ниже у пациентов, находящихся на НФГ, чем у тех, кто получал НМГ ($p=0,043$).

Таким образом, сопоставительное исследование влияния НМГ и НФГ на динамику эндогенных антикоагулянтов в крови показало достоверное нарастание дефицита АТ-III при применении НФГ по сравнению с НМГ. Депрессия ПС в процентном соотношении встречается значительно чаще, чем АТ-III, и не зависит от типа гепарина.

4.5. Анализ взаимосвязей плазменно-тромбоцитарного гемостаза и клинико-инструментальных исследований при КЭИ

При сопоставлении изучаемых параметров сосудисто-тромбоцитарного и плазменно-коагуляционного гемостаза к 7-10 дню КЭИ при лечении

антикоагулянтами регистрировалась их однонаправленность. Как в острейшем, так и в остром периодах регистрировались положительно корреляционные связи между агрегацией тромбоцитов на АДФ и эпинефрин ($p=0,023$, $r=0,318$ и $p<0,001$, $r=0,457$, соответственно), между vWF и агрегационной активностью на ристоцетин ($p=0,016$, $r=0,337$ и $p=0,006$, $r=0,387$, соответственно) и коллаген ($p=0,018$, $r=0,329$ и $p=0,048$, $r=0,284$, соответственно).

Были проанализированы взаимосвязи между показателями сосудисто-тромбоцитарного гемостаза с данными клинико-инструментальных исследований у кардиоэмболических больных в острейшем и остром периодах. Установлена отрицательная корреляция ранних очаговых изменений в бассейне СМА по шкале ASPECTS с агрегацией тромбоцитов на ристоцетин ($p=0,042$, $r=-0,286$) и с vWF ($p=0,010$, $r=-0,356$) в острейшем периоде (рисунок 18). Оценка неврологического дефицита по шкале NIHSS также коррелировала с vWF ($p=0,017$, $r=0,334$) и ристоцетин-индуцированной агрегацией тромбоцитов ($p=0,006$, $r=0,378$).

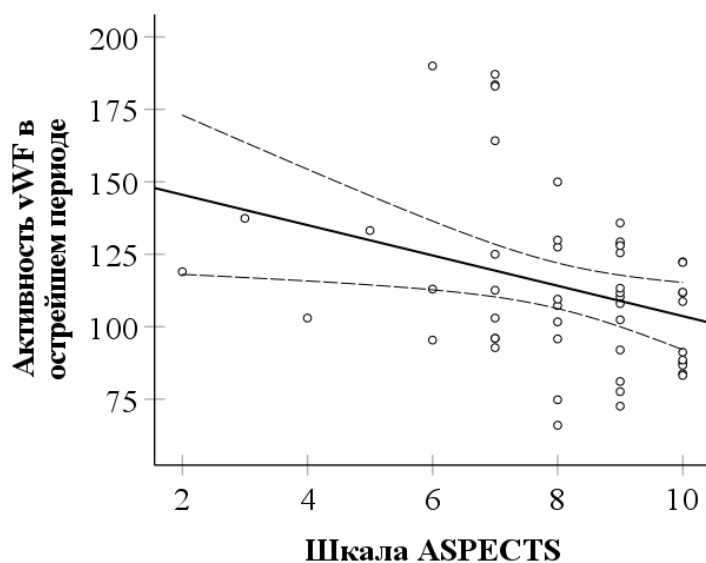


Рисунок 18: Взаимосвязь активности vWF в острейшем периоде КЭИ с оценкой ранних изменений на КТ по шкале ASPECTS.

Не было выявлено корреляционных связей параметров физиологических антикоагулянтов с показателями клинико-инструментальных исследований у кардиоэмболических больных.

С учетом выраженного аортального стеноза у 23,5% кардиоэмболических больных была исследована ее взаимосвязь с маркером эндотелиальной

дисфункции в остром периоде КЭИ. Было установлено, что активность vWF коррелирована с максимальной скоростью потока через аортальный клапан ($p=0,018$, $r=-0,338$) и с градиентом систолического давления между левым желудочком и аортой ($p=0,015$, $r=-0,350$) (рисунок 19).

Летальный исход в острейшем и остром периодах КЭИ произошел у 5 (9,8%) больных (от 70 до 87 лет), имевших выраженный неврологический дефицит, который по шкале NIHSS на 2-3 сутки составил 28 [17; 32] баллов. В связи с малым размером выборки ($n=5$), сравнительный и корреляционный анализ не проводился.

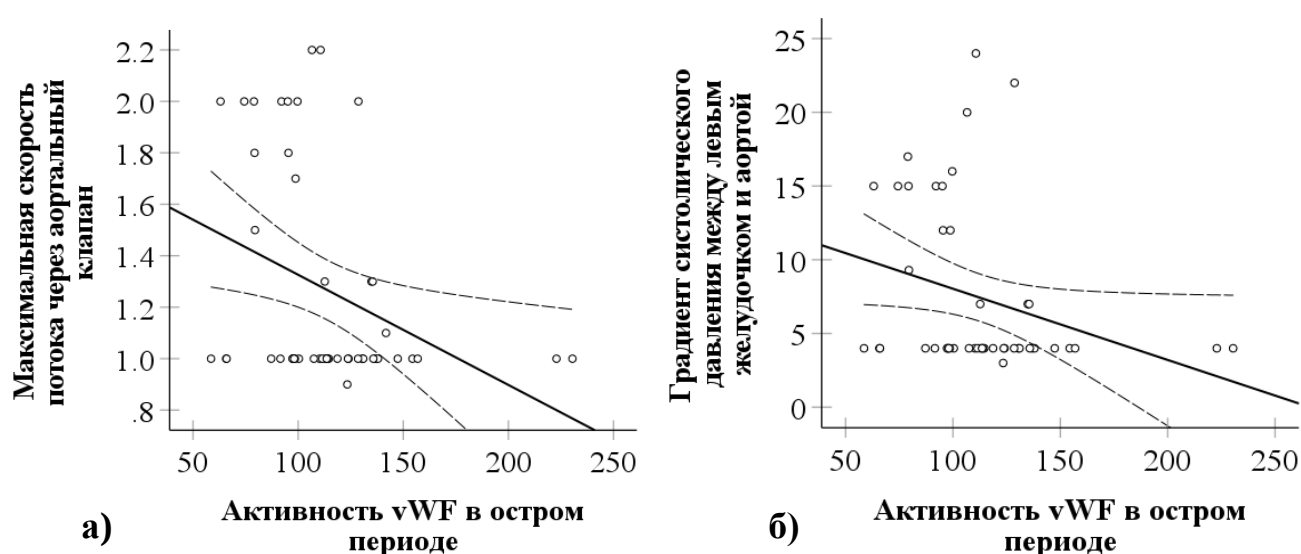


Рисунок 19: Взаимосвязь максимальной скорости потока через аортальный клапан (а) и градиента систолического давления между левым желудочком и аортой (б), измеренных методом ЭхоКГ, с активностью vWF в остром периоде.

4.6. Гемостаз при ТЭЛА, тромбозе глубоких вен нижних конечностей и геморрагической трансформации при КЭИ

У 12 больных с КЭИ был верифицирован тромбоз нижних конечностей, у 4 - тромбоэмболия легочной артерии ($n=16$). Средний возраст составил $74,4 \pm 7,0$ лет. Пациенты имели тяжелый неврологический дефицит (17 [11; 20] баллов по шкале NIHSS) по сравнению с больными без венозного тромбоза ($n=35$) (9 [3; 15], $p=0,02$); более низкие баллы при оценке очаговых поражений в бассейне СМА по шкале ASPECTS (7 [7; 8] против 9 [8; 9] баллов, $p=0,009$); выраженный уровень

инвалидизации и нарушения функциональной активности по данным Рэнкина (5 [3; 5] баллов против 3 [2; 3] баллов, $p < 0,001$) и Ривермид на 7-10 день заболевания (3 [1; 4] баллов против 10 [6; 11] баллов, $p < 0,001$). Семь пациентов получали НФГ, девять больных - НМГ.

С целью сравнительного исследования параметров сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и эндогенных антикоагулянтов больные с КЭИ были распределены на две подгруппы: КЭИ с венозным тромбозом ($n=16$) и КЭИ без тромбоза вен нижних конечностей ($n=35$). Динамика показателей гемостаза в острейшем и остром периодах заболевания в данных исследовательских группах представлена в таблице 21.

При морфологической оценке тромбоцитов достоверных статистических различий не было выявлено.

В группе больных с КЭИ и венозным тромбозом нижних конечностей в 25,0% случаев регистрировалось укорочение АЧТВ (22,8 [20,7; 24,1] с.) против 8,6% (23,4 [23,2; 24,8] с.) у пациентов без тромбоза нижних конечностей.

При анализе агрегации тромбоцитов на ристоцетин регистрировалась высокая их активность в обеих подгруппах, без статистически значимых различий. В группе больных с КЭИ и венозным тромбозом частота встречаемости высокой активности vWF как в острейшем, так и в остром периодах КЭИ была одинаково высокой у 43,8% больных. В то время как при КЭИ без венозного тромбоза она составила 31,4% ($p=0,049$) (рисунок 20).

Таблица 21: Параметры гемостаза у больных с тромбозом внемозговых вен и у лиц без признаков венозного тромбоза в острейшем и остром периодах КЭИ

Показатели	На 2-3 день		p	На 7-10 день		p
	КЭИ + Венозный тромбоз (n=16)	КЭИ (n=35)		КЭИ + Венозный тромбоз (n=16)	КЭИ (n=35)	
АЧТВ, с. ↑ N ↓	6,3% 45,4 68,7% 29,1 [28,6; 30,6] 25,0% 22,8 [20,7; 24,1]	5,7% 50,8 85,7% 29,3 [27,9; 31,4] 8,6% 23,4 [23,2; 24,8]	0,366	6,3% 38,7 81,2% 28,9 [27,1; 30,9] 12,5% 22,4	94,3% 30,3 [28,7; 31,4] 5,7% 24,4 [23,6; 24,9]	0,316
Ристоцетин % ↑ N ↓	100% 77,9 [70,7; 81,0]	91,4% 73,8 [69,4; 80,3] 8,6% 51,4	0,235	93,8% 77,8 [70,7; 83,2] 6,2% 53,0	91,4% 74,0 [67,8; 79,6] 8,6% 55,8 [51,2; 56,2]	0,341
vWF % ↑ N ↓	43,8% 164,2 [133,2; 183,5] 50,0% 110,3 [104,1; 114,4] 6,2% 66,0	31,4% 128,5 [125,5; 135,8] 60,0% 95,8 [88,1; 111,0] 8,6% 74,5 [72,6; 77,6]	0,049	43,8% 138,0 [135,8; 222,9] 43,8% 111,5 [96,6; 116,2] 12,4% 79,3	31,4% 130,5 [124,0; 147,4] 54,3% 99,7 [95,4; 110,7] 14,3% 65,8 [60,9; 70,2]	0,066
АТ-III % ↑ N ↓	87,5% 92,0 [86,0; 102,5] 12,5% 72,0	82,9% 107,0 [101,5; 111,0] 17,1% 76,5 [70,8; 77,3]	0,030	81,3% 97,0 [89,0; 106,0] 18,7% 69,0 [67,0; 77,0]	85,7% 103,0 [94,0; 107,5] 14,3% 75,0 [69,5; 77,5]	0,288
ПС % ↑ N ↓	6,3% 150,0 75,0% 87,5 [83,0; 102,5] 18,7% 68,0 [53,0; 69,0]	2,9% 147,0 65,7% 92,0 [82,0; 102,0] 31,4% 62,0 [58,0; 65,0]	0,377	75,0% 88,5 [80,0; 105,3] 25,0% 65,0 [55,3; 68,0]	5,7% 149,0 68,6% 91,0 [80,0; 102,0] 25,7% 62,0 [56,0; 67,5]	0,782

Примечания: ↑ - высокое значение, N - нормальное значение, ↓ - низкое значение.

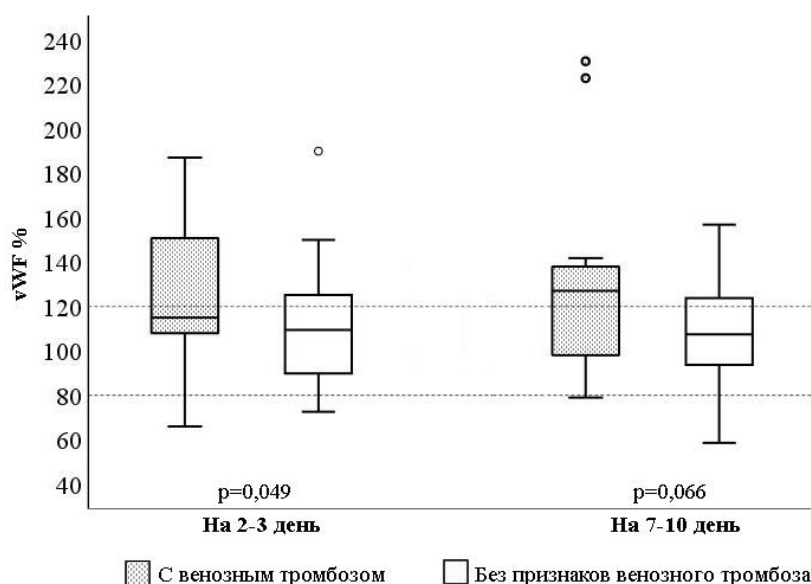


Рисунок 20: vWF на 2-3 и 7-10 день КЭИ у больных с тромбозом внемозговых сосудов и у лиц без признаков тромбоза. Пунктирные линии обозначают референсные значения.

В острейшем периоде КЭИ с венозным тромбозом низкая активность АТ-III была у 12,5% больных, против 17% - при церебральном тромбозе. К острому периоду заболевания, данная тенденция сохранялась. По сравнению с группой без венозного тромбоза у лиц с тромбозом нижних конечностей наблюдалось статистическое снижение активности АТ-III на 2-3 день КЭИ ($p=0,030$) (рисунок 21).

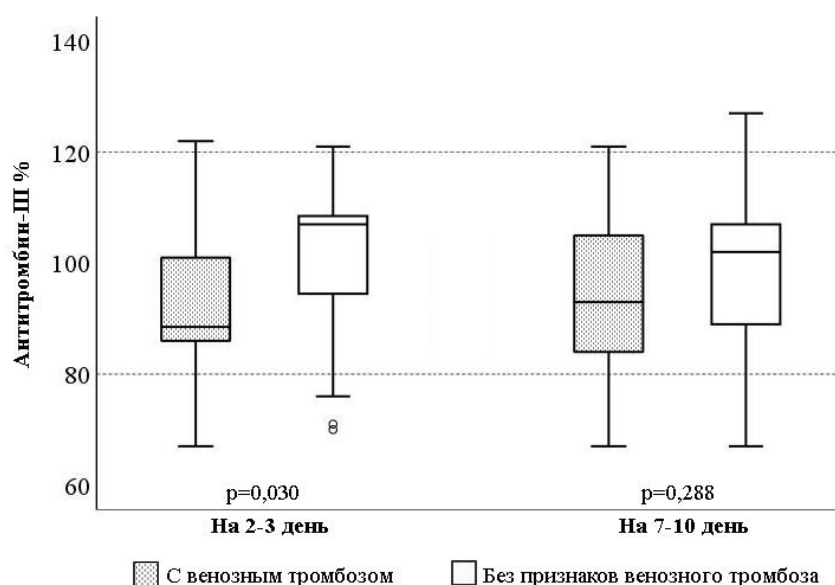


Рисунок 21: АТ-III у кардиоэмболических больных с тромбозом внемозговых сосудов и у лиц без признаков тромбоза на 2-3 и 7-10 день заболевания. Пунктирные линии обозначают референсные значения.

В острейшем периоде КЭИ с венозным тромбозом низкая активность протеина С регистрировалась у 18,7% (68,0 [53,0; 69,0] %) больных против 31,4% (62,0 [58,0; 65,0] %). В остром периоде частота встречаемости низкого содержания ПС была одинакова в данных исследовательских группах - соответственно 25,0% больных (65,0 [55,3; 68,0] %) и 25,7% пациентов (62,0 [56,0; 67,5] %).

При сравнительном анализе параметров гемостаза между кардиоэмболическими больными с венозным тромбозом нижних конечностей на фоне гепаринотерапии было установлено, что активность АТ-III в остром периоде у пациентов, получавших НФГ оставалась в значительном пониженном уровне, чем при лечении НМГ ($p=0,020$).

Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз и физиологические антикоагулянты при геморрагической трансформации у кардиоэмболических больных

Произведён клинико-лабораторный анализ группы больных с КЭИ, у которых развилась подтверждённая трансформация ишемического очага ($n=7$). У двух больных геморрагическое событие выявлялось на 1-е сутки КЭИ, у одного - на 4-й день, у трёх - на 10-е сутки и у одного - на 20-е сутки. У трёх больных наблюдалась симптомная геморрагическая трансформация в виде нарастания двигательного дефицита, а у 4 - асимптомная. В качестве антитромботической терапии 6 больных получали НМГ и АСК, один пациент – НФГ и АСК. В двух случаях трансформация ишемического очага развивалась при переходе гепаринотерапии на ингибиторы Ха фактора. Летальности в данной исследовательской группе не было.

По шкале ASPECTS оценка очаговых изменений в бассейне СМА определялась от 6 до 8 баллов. В результате нейровизуализации, согласно критериям оценки геморрагической трансформации ECASS, отмечались петехиальные кровоизлияния в очагах, в одном случае - второй степени, в других - первой степени (таблица 22). По данным ультразвуковых исследований стеноз аортального клапана был установлен у 2-х больных, тромбоз вен нижних конечностей – у 3-х.

Таблица 22: Характеристика у больных с геморрагической трансформацией в острейшем и остром периодах КЭИ (n=7)

Гепарин (НФГ/НМГ)	День от ИИ (день)	ASPECTS/ rs-ASPECTS, баллы	Стеноз АК	Венозный тромбоз НК	Стадии ХБП	Смена АТ	Тц	АЧТВ	ПТВ
НФГ	1	6/7			ЗВ	+		↓	
НМГ	10	6/10					↓		
НМГ	10	8/10	+		ЗВ		↓		↑
НМГ	20	7/8		+	ЗВ	+		↑	↑
НМГ	1	7/10		+					↑
НМГ	10	8/10	+					↓	↑
НМГ	4	7/10		+					

Примечания: НФГ - нефракционированный гепарин, НМГ - низкомолекулярный гепарин, ИИ - ишемический инсульт, АК - аортальный клапан, НК - нижние конечности, ХБП - хроническая болезнь почек, Тц - тромбоцит, АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время, ПТВ – протромбиновое время, ↓ - снижение/укорочение; ↑ - повышение/удлинение.

При морфологическом анализе тромбоцитов низкое их число выявлялось в двух случаях; низкий средний объем тромбоцитов - у 4; при исследовании маркёров плазменно-коагуляционного гемостаза установлено удлиненное АЧТВ – у одного и удлиненное протромбиновое время – в 4 случаях.

Анализ сосудисто-тромбоцитарного гемостаза показал (таблица 23), что в острейшем периоде КЭИ низкая агрегация тромбоцитов на коллаген встречалась в 71,4% случаев в острейшем (35,5 [18,6; 42,5] %) и у 57,1% в остром периоде (38,5 [36,3; 42,3] %); на эпинефрин у 57,1% на 2-3 день КЭИ (31,6 [20,2; 41,4] %) и у 71,4% на 7-10 день (35,7 [18,6; 41,6] %). В половине случаев регистрировались высокие показатели САТ и агрегации тромбоцитов на АДФ, ристоцетин как в острейшем, так и в остром периодах. САТ и агрегация тромбоцитов на ристоцетин была достоверно выше, чем у популяции здоровых людей.

Высокая активность vWF определялась в 57,1% случаев и только у одного больного – низкое его значение (74,8%). На 7-10 день КЭИ активность vWF была достоверно выше при сравнении с референсными значениями (p=0,018).

Таблица 23: Агрегационная активность тромбоцитов и физиологические антикоагулянты у больных с геморрагической трансформацией в острейшем и остром периодах КЭИ

Параметры	Референсные значения	На 2-3 день	На 7-10 день	Абсолютный прирост
САТ, %	< 1,5	2,3 [1,3; 4,2]*	2,1 [1,6; 4,3]**	↑ 11,9%
АДФ, %	50 - 60	61,3 [52,5; 63,2]	62,9 [57,9; 74,2]**	↑ 10,3%
Ристоцетин, %	50 - 60	73,6 [70,0; 77,0]*	78,0 [73,0; 93,7]**	↑ 11,2%
АК, %	< 60	27,0 [13,0; 61,0]	17,4 [10,0; 64,7]	↓ 2,1%
Коллаген, %	50 - 60	40,0 [28,4; 57,7]	43,0 [37,0; 55,0]	↑ 60,8%
Эпинефрин, %	50 - 60	43,8 [29,0; 72,0] [#]	38,0 [22,0; 61,2] [#]	↓ 11,8%
vWF, %	80 - 120	113,0 [95,4; 183,5]	128,5 [110,7; 135,8]**	↑ 7,1%
АТ-III	80 - 120	105,0 [93,0; 121,0]	108,0 [101,0; 111,0]	↑ 1,9%
ПС	70 - 130	84,0 [72,0; 103,0]	80,0 [73,0; 95,0]	↓ 3,1%

Примечания: ↓ - снижение; ↑ - повышение. *,** - $p < 0,05$ при сравнении изучаемой группы с референсными значениями, [#] - $p < 0,05$ при сравнении параметров по динамике.

При оценке параметров физиологических антикоагулянтов нормальная активность АТ-III выявлялась у всех больных и в 85% случаев - ПС; лишь в одном случае регистрировалась низкая активность ПС как в острейшем, так и в остром периодах соответственно (65,0% и 62,0%). Не установлены предикторы низких показателей физиологических антикоагулянтов, vWF, агрегации и числа тромбоцитов со степенью петехиальных кровоизлияний и размером очага по данным нейровизуализации.

Таким образом, геморрагическая трансформация у пациентов с КЭИ может произойти на любой день терапии, как при НМГ, так и НФГ. Предикторы сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и эндогенных антикоагулянтов при геморрагической трансформации нами не установлены, что, по-видимому, связано с многофакторностью данного патологического феномена, который может включать как сочетание артериального и венозного тромбоза, повреждение гематоэнцефалического барьера, реперфузионные и коагулопатические нарушения, приводящие к развитию хронического ДВС синдрома.

Итак, у кардиоэмболических больных, которые до развития ИИ получали ППАК, определялся более благоприятный исход при оценке степени неврологического дефицита и инвалидизации по сравнению с тем, кто ППАК не принимали.

В острейшем и остром периодах КЭИ при исследовании плазменно-тромбоцитарного гемостаза выявлялась их однонаправленность. В подавляющем проценте случаев (60,0%) регистрировалось снижение агрегационной активности тромбоцитов с коллагеном, АДФ, арахидоновой кислотой и с эпинефрином. Однако, на фоне терапии как и НФГ, так и НМГ, в 85,0-95,0% кардиоэмболических больных наблюдалась высокая ристоцетин-индуцированная агрегация тромбоцитов. При КЭИ отмечалась сохраняющаяся эндотелиальная дисфункция к 7-10 дню терапии, что подтверждалось у 35,0% больных. Дефицит АТ-III, в результате его расходования на ингибирование плазменных сериновых протеаз, а также уменьшение активности ПС, обусловленное его недостатком в синтезе или избыточным расходом в присутствии тромбина, наблюдались в 14,3-39,1% случаев в острейшем периоде КЭИ.

ГЛАВА 5

Динамика функциональной активности больных в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта и гемостаз на фоне прямых пероральных антикоагулянтов

5.1. Степень инвалидизации и функциональных исходов в раннем восстановительном периоде КЭИ

Среди 67 больных, перенесших первичный КЭИ (n=67) летальность составила 17,8% случаев (n=12). В остром периоде - 5 больных (7,4%) и в раннем восстановительном периоде - 7 (10,4%). В группе с летальным исходом больше половины больных (n=8) не принимали антикоагулянтные препараты.

Проведен клинический анализ в раннем восстановительном периоде КЭИ (на 3-м месяце заболевания) у 41 (61,2%) пациентов:

- 18 больных (43,9%) принимали ривароксабан (в суточной дозе 20 мг - 15 больных и 15 мг - 3);
- 18 больных (43,9%) принимали апиксабан (в суточной дозе 10 мг - 16 пациентов и 5 мг - 2);
- 5 больных (12,2%) – дабигатрана этексилат (в суточной дозе 300 мг).

Распределение больных по применению пероральных антикоагулянтов до КЭИ и в раннем восстановительном периоде (первые 3 месяца) представлено в таблице 24. Возобновление того же ППАК, как и до острого ишемического события регистрировалось у 20 больных, а именно ривароксабан продолжали принимать 8 пациентов, апиксабан - 8 и дабигатрана этексилат - 4.

У 11 больных произошла смена на другие ППАК, а именно у 4 больных с апиксабана на ривароксабан, у 2 - с дабигатрана этексилата на ривароксабан и у 5 – с ривароксабана на апиксабан.

Девятерым пациентам в качестве вторичной профилактической терапии впервые были назначены ППАК (4 – ривароксабан и 5 – на апиксабан).

Таблица 24: Распределение приема пероральных антикоагулянтов до и в раннем восстановительном периоде КЭИ

ДО КЭИ	Без данных	4	-	-	1	1	2
	Не принимали	25	4	5	-	8	8
	Варфарин	1	-	-	-	1	-
	Дабигатрана этексилат	8	2	-	4	1	1
	Апиксабан	14	4	8	-	-	2
	Ривароксабан	15	8	5	-	1	1
	Всего	67	18	18	5	12	14
ЧЕРЕЗ 3 МЕСЯЦА ПОСЛЕ КЭИ							
	Всего	Ривароксабан	Апиксабан	Дабигатрана этексилат	Умершие (Без данных)	Без данных	

У 5 больных было зарегистрировано нежелательное событие на фоне ППАК, а именно у 4 выявлялся тромбоз вен нижних конечностей (у 2 на фоне ривароксабана, у 2 - апиксабана) и у одного пациента на фоне дабигатрана этексилата определялось симптомное желудочное кровотечение. Случаев повторного ИИ не наблюдалось.

В раннем восстановительном периоде КЭИ оценка степени функциональных нарушений по шкалам Рэнкина (Рисунок 22) и Ривермид (Рисунок 23) при сопоставлении с данными в острейшем и остром периодах КЭИ проводилась у 41 больных.

При анализе степени инвалидности по шкале Рэнкина на 3-м месяце заболевания тяжелая инвалидизация – тяжелое нарушение жизнедеятельности (прикован к постели, требует постоянной помощи и присмотра медицинского персонала) не регистрировалась.

Шкала Рэнкина у больных с КЭИ

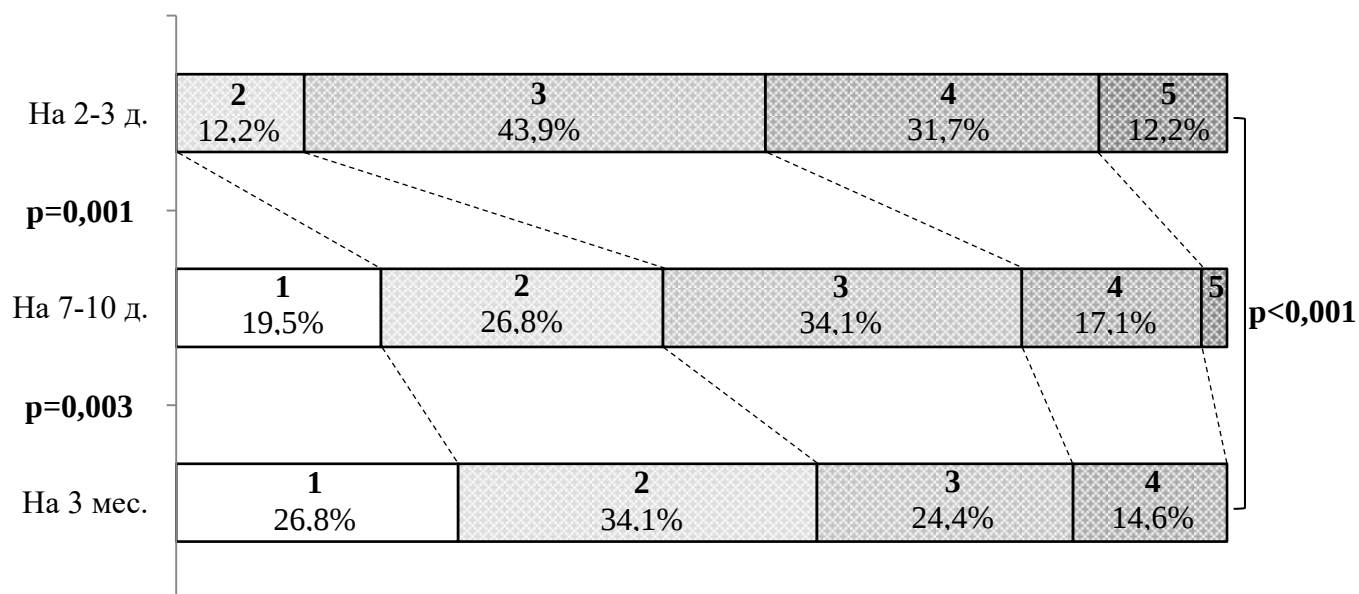


Рисунок 22: Динамика степени инвалидизации по шкале Рэнкина в остром и раннем восстановительном периодах КЭИ (n=41).

У 6 (14,6%) больных определялась выраженная степень инвалидности (4 балла по шкале Рэнкина). Данные пациенты в раннем восстановительном периоде неспособны были ходить и справляться со своими физическими потребностями без посторонней помощи.

10 (24,4%) больных были оценены как умеренная инвалидизация (3 балла по шкале Рэнкина). Эти пациенты имели умеренные нарушения жизнедеятельности, которым требовалась некоторая помощь, однако они были способны ходить без посторонней помощи.

У 14 больных (34,1%) регистрировались легкие нарушения жизнедеятельности (2 балла по шкале Рэнкина), то есть они в раннем восстановительном периоде КЭИ неспособны были выполнять некоторые прежние обязанности, однако справлялись с собственными делами без посторонней помощи.

У 11 (26,8%) больных отсутствовали нарушения жизнедеятельности, несмотря на наличие некоторых симптомов, то есть они были способны выполнять все повседневные обязанности.

При сопоставлении степени инвалидизации в раннем восстановительном периоде с показателями в острейшем и остром периодах регистрировалось существенное улучшение функциональных исходов у кардиоэмболических больных ($p < 0,001$ при сравнении трех точек наблюдения, $p < 0,001$ при сопоставлении с острейшим периодом, $p = 0,003$ по сравнению с острым периодом с поправкой Бонферрони).

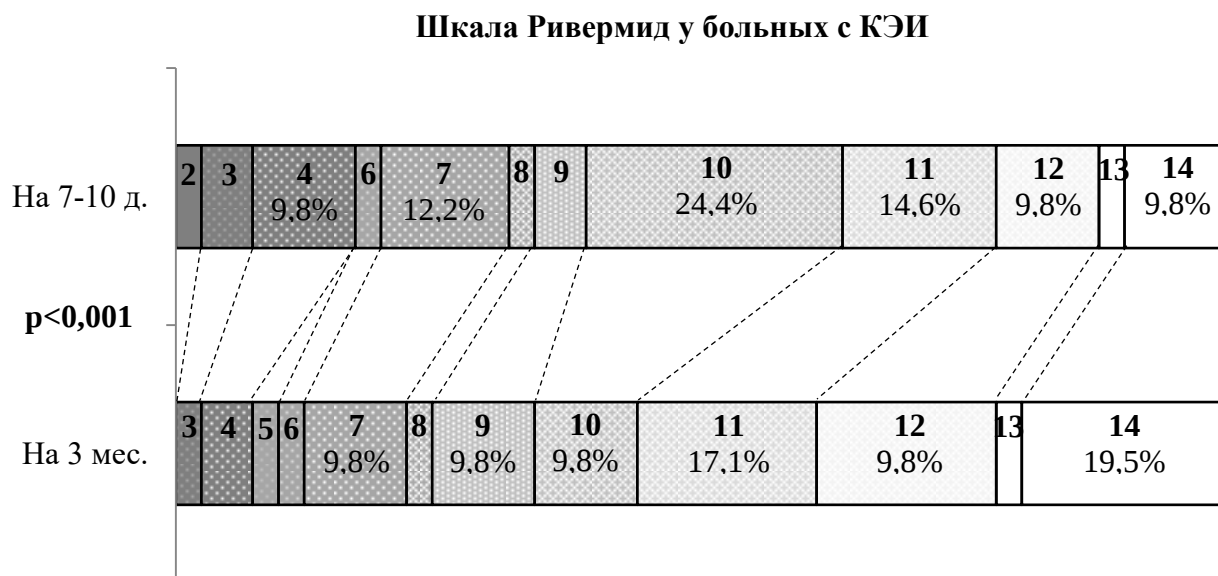


Рисунок 23: Динамика функциональных исходов и мобильности по шкале Ривермид в остром и раннем восстановительном периодах КЭИ (n=41).

При оценке степени мобильности по шкале Ривермид в раннем восстановительном периоде КЭИ ниже 3 баллов не наблюдалось, все пациенты способны к равновесию сидя более 10 секунд. 38 (92,7%) больных смогли самостоятельно стоять без опоры (от 5 баллов). 27 (65,9%) пациентов способны к перемещению без каких-либо пособий по ровной поверхности более 10 метров (от 10 баллов), а по пересеченной местности (от 12 баллов) - 16 (39,0%) больных. При сравнительном анализе с острым периодом в раннем восстановительном периоде зарегистрировалось достоверное улучшение уровня мобильности у кардиоэмболических больных ($p < 0,001$).

5.2. Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз и физиологические антикоагулянты в раннем восстановительном периоде КЭИ

При анализе сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и физиологических антикоагулянтов на 3-м месяце ИИ обследовано 21 кардиоэмболический больной, из них 8 (38,1%) мужчин и 13 (61,9%) женщин. Средний возраст составил $72,4 \pm 7,7$ лет. Все больные получили ППАК, а именно ривароксабан у 10 (47,6%) больных (в дозе 20 мг у 8 случаев, у 2 больных – 15 мг), апиксабан в суточной дозе 10 мг у 11 (52,4%).

В целях сравнительного анализа было исследовано 2 группы сравнения: больные с ХНМК, получавших ППАК (n=17) и без антикоагуляции (n=15, таблица 25).

Среди больных с ХНМК, получавших ППАК, обследованы 6 (35,3%) мужчин и 11 женщин (64,7%). Средний возраст составил $75,5 \pm 7,1$ лет (от 59 до 86 лет). 13 (76,5%) случаев получили ривароксабан (в дозе 20 мг у 8 пациентов, у 5 - 15 мг), 4 (23,5%) пациента - апиксабан (10 мг суточно). Стаж приема препарата варьировал от 1 до 8 лет. Всем пациентам антиагрегантная терапия не назначена.

В группе больных с ХНМК, которые не принимали ППАК, средний возраст которых составил $69,0 \pm 9,2$ лет (от 55 до 83 лет), из них 7 (46,7%) мужчин и 8 (53,3%) женщин. В 46,7% случаев была назначена АСК. При анализе показателей сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у 73,3% больных также наблюдалась нормальная, или сниженная агрегация тромбоцитов на арахидоновую кислоту, коллаген, АДФ и эпинефрин. Примерно в одной четверти случаев регистрировались повышенные значения на эти индукторы: на арахидоновую кислоту в 26,7% (67,9 [61,8; 74,3] %); на коллаген у 13,3% (64,1%); на АДФ у 26,7% (60,9 [60,4; 64,0] %); на эпинефрин у 20,0% (67,0 [63,0; 70,5] %). Однако высокая агрегация тромбоцитов на ристоцетин выявлялась у 46,7% больных (73,9 [71,0; 74,2] %); в 13,3% случаев определялся высокий vWF (133,5%).

У всех пациентов регистрировались нормальные значения физиологических антикоагулянтов: АТ-III (100,5 [97,0; 104,5] %) и ПС (100,0 [90,5; 107,0] %).

Таблица 25: Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз и физиологические антикоагулянты на 3-м месяце КЭИ и у больных ХНМК. Примечания: ↑ - высокое значение, N - нормальное значение, ↓ - низкое значение.

Показатели		На 3-м месяце КЭИ с ППАК (n=21)		ХНМК с ППАК (n=17)		ХНМК без ППАК (n=15)		р
САТ %	↑	19,0%	2,2 [1,8; 2,7]	23,5%	2,4 [1,7; 3,1]	26,7%	2,5 [1,7; 2,9]	0,701
	N	81,0%	0,6 [0,4; 1,0]	76,5%	0,6 [0,5; 1,2]	73,3%	0,3 [0,1; 1,1]	
АДФ %	↑	9,5%	61,0	11,8%	78,0	26,7%	60,9 [60,4; 64,0]	0,292
	N	47,6%	56,3 [52,9; 57,8]	35,3%	55,0 [53,0; 55,9]	46,6%	54,0 [53,0; 57,0]	
	↓	42,9%	43,2 [40,9; 48,6]	52,9%	40,1 [31,5; 47,0]	26,7%	40,9 [37,1; 47,5]	
Ристоцетин %	↑	52,4%	72,0 [67,3; 75,5]	41,2%	73,4 [66,8; 74,6]	46,7%	73,9 [71,0; 74,2]	0,575
	N	38,1%	58,3 [54,6; 59,2]	35,3%	54,7 [50,0; 60,0]	33,3%	57,0 [56,3; 58,5]	
	↓	9,5%	47,4	23,5%	41,0 [36,2; 47,8]	20,0%	38,0 [30,0; 40,0]	
АК %	↑	9,5%	63,1	29,4%	74,0 [61,3; 76,0]	26,7%	67,9 [61,8; 74,3]	0,057
	N	90,5%	41,5 [33,8; 50,8]	70,6%	53,0 [45,0; 58,0]	73,3%	46,0 [9,2; 58,3]	
Коллаген %	↑	4,7%	66,6	23,5%	64,0 [60,6; 69,3]	13,3%	64,1	0,382
	N	14,3%	56,5 [55,2; 56,8]	23,5%	59,5 [57,4; 60,0]	26,7%	57,1 [52,6; 59,5]	
	↓	81,0%	38,8 [34,3; 43,4]	47,0%	34,2 [24,0; 41,1]	60,0%	32,0 [19,4; 38,7]	
Эпинефрин %	↑	14,3%	61,3 [60,1; 63,1]	29,4%	73,0 [69,1; 73,6]	20,0%	67,0 [63,0; 70,5]	0,087
	N	52,4%	55,7 [51,9; 57,4]	35,3%	57,0 [53,4; 58,6]	20,0%	55,0 [53,1; 56,4]	
	↓	33,3%	36,4 [17,9; 38,4]	35,3%	35,0 [31,0; 44,7]	60,0%	27,4 [20,6; 33,4]	
vWF %	↑	19,0%	132,7 [127,1; 165,6]	17,6%	127,6 [123,6; 128,4]	13,3%	133,5	0,310
	N	66,7%	99,8 [96,3; 106,2]	58,8%	98,1 [88,3; 106,2]	66,7%	83,4 [82,2; 105,9]	
	↓	14,3%	79,1 [71,4; 79,7]	23,5%	66,2 [60,3; 68,2]	20,0%	66,2 [63,9; 78,0]	
АТ-III %	N	81,0%	111,0 [105,5; 114,5]	94,1%	109,5 [102,0; 116,8]			0,072
	↓	19,0%	76,0 [72,3; 76,0]	5,9%	69,0	100%	100,5 [97,0; 104,5]	
ПС %	↑	19,1%	139,5 [138,0; 156,0]	5,9%	146,0			0,213
	N	57,1%	100,5 [79,3; 114,0]	88,2%	110,0 [100,0; 117,0]	100%	100,0 [90,5; 107,0]	
	↓	23,8%	66,0 [64,5; 68,5]	5,9%	64,0			

Среди больных ХНМК, перенесших ФП, на фоне терапии ППАК в 52,9% случаев регистрировалась сниженная агрегация тромбоцитов на АДФ (40,1 [31,5; 47,0] %); у 47,0% больных - на коллаген (34,2 [24,0; 41,1] %); у 35,3% – на эpineфрин (35,0 [31,0; 44,7] %); у 23,5% – на ристоцетин (41,0 [36,2; 47,8] %).

Несмотря на антикоагулянтную терапию (апиксабаном или ривароксабаном) у 41,2% пациентов определялась высокая ристоцетин-индуцированная агрегация тромбоцитов (73,4 [66,8; 74,6] %), у 29,4% - на арахидоновую кислоту (74,0 [61,3; 76,0] %) и эpineфрин (73,0 [69,1; 73,6] %); у 23,5% регистрировались высокие значения агрегации тромбоцитов на коллаген (64,0 [60,6; 69,3] %) и эpineфрин (73,0 [69,1; 73,6] %).

На фоне применения ППАК у 17,6% больных ХНМК отмечалась высокая активность vWF (127,6 [123,6; 128,4] %), в 23,5% случаев регистрировались низкие его значения (66,2 [60,3; 68,2] %).

У одного пациента наблюдалась высокая активность ПС (146,0%), в одном случае – пониженные показатели как и АТ-III (69,0%), так и ПС (64,0%).

В раннем восстановительном периоде КЭИ у 81,0% регистрировалась нормальная САТ (0,6 [0,4; 1,0] %). Однако, в 19,0% случаев на фоне ППАК сохранялись ее высокие значения (2,2 [1,8; 2,7] %).

На 3-м месяце после ишемического события на фоне ППАК определялась нормальная, либо сниженная агрегационная активность тромбоцитов на 4 индуктора: АДФ, арахидоновую кислоту, коллаген и эpineфрин. На АДФ нормальная агрегация тромбоцитов наблюдалась у 47,6% больных (56,3 [52,9; 57,8] %) и низкая у 42,9% (43,2 [40,9; 48,6] %); на арахидоновую кислоту нормальные значения отмечались у 90,5% (41,5 [33,8; 50,8] %); на коллаген нормальные показатели у 14,3% (56,5 [55,2; 56,8] %) и пониженные у 81,0% (38,8 [34,3; 43,4] %); на эpineфрин нормальные значения у 52,4% (55,7 [51,9; 57,4] %) и низкие у 33,3% (36,4 [17,9; 38,4] %). Однако в единичных случаях выявлялись высокие значения агрегации тромбоцитов на эти индукторы. Так, высокая агрегационная способность тромбоцитов на АДФ и арахидоновую кислоту регистрировалась у 9,5% больных (61,0% и 63,1%, соответственно), на коллаген в

1 случае (66,6%), на эпинефрин у 14,3% (61,3 [60,1; 63,1] %).

В ответ на индукцию ристоцетином у 38,1% больных регистрировались его нормальные значения агрегации тромбоцитов (58,3 [54,6; 59,2] %). В 52,4% случаев сохранялись его высокие значения, которые составили 72,0 [67,3; 75,5] %. При анализе vWF на фоне ППАК у 19,0% больных КЭИ определялись его высокие показатели (132,7 [127,1; 165,6] %). У 66,7% зафиксировались нормальные показатели vWF (99,8 [96,3; 106,2] %); у 14,3% - пониженные значения (79,1 [71,4; 79,7] %).

В раннем восстановительном периоде КЭИ у 19,1% больных регистрировалась высокая активность протеина С (139,5 [138,0; 156,0] %); низкие значения ПС наблюдались у 23,8% пациентов (66,0 [64,5; 68,5] %), низкая активность АТ-III – у 19,0% (76,0 [72,3; 76,0] %).

Динамические изменения сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и физиологических антикоагулянтов в остром и раннем восстановительном периодах КЭИ с сопоставлением с группами сравнения.

В раннем восстановительном периоде КЭИ на фоне терапии ППАК установлено достоверно снижение САТ (рисунок 24) по сравнению с показателями в острейшем ($p=0,001$) и остром периодах ($p=0,013$). При попарном сравнительном анализе САТ на 3-м месяце ИИ с больными ХНМК статистических отличий не выявлено, как на фоне ППАК ($p=0,517$), так и без антикоагуляции ($p=0,859$).

Определялась статистическая значимая динамика агрегационной способности тромбоцитов на ристоцетин у больных с КЭИ (Рисунок 25). К 3 месяцу наблюдалось существенное снижение показателей агрегации на данный индуктор ($p<0,001$ по сравнению с 2-3 суткой ишемического события и $p=0,001$ при сопоставлении с 7-10 суткой), которые достоверно не отличались при сравнении с пациентами ХНМК при терапии ППАК ($p=0,284$) или без антикоагулянтной терапии ($p=0,596$).

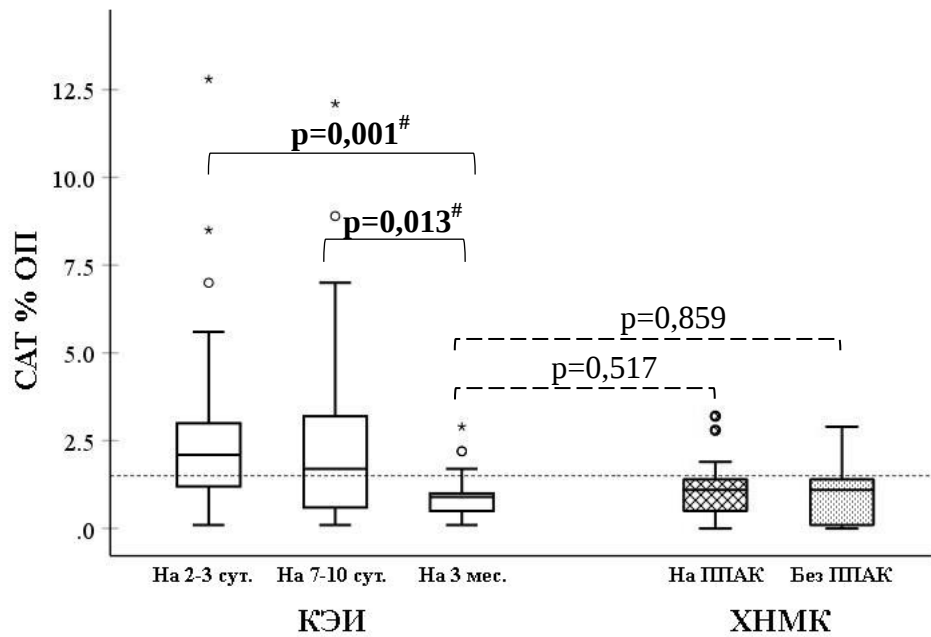


Рисунок 24: Параметры САТ при остром и раннем восстановительном периодах КЭИ и у больных ХНМК. Примечания: # - расчет p при помощи поправки Бонферрони. Пунктирные линии обозначают референсные значения.

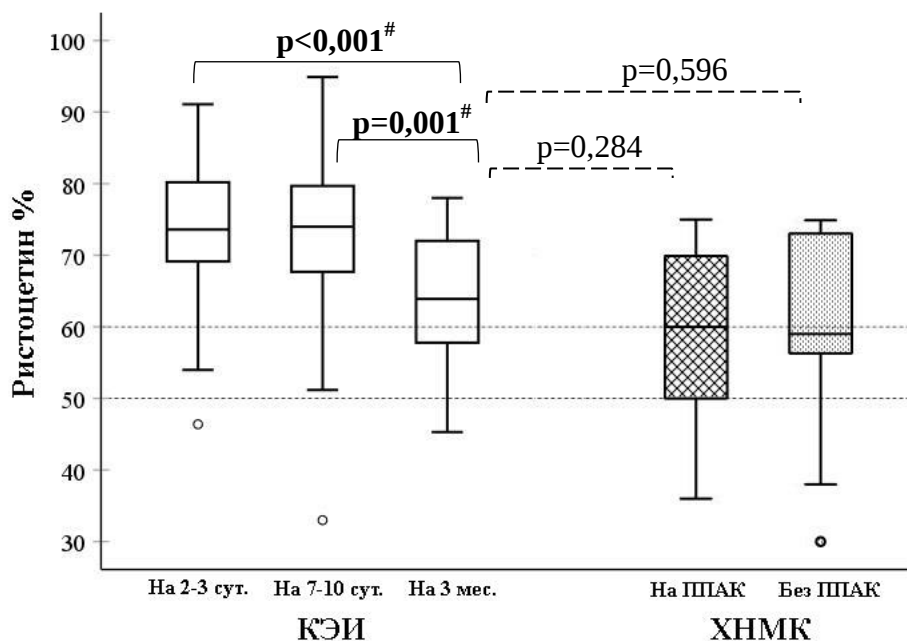


Рисунок 25: Параметры агрегационной активности тромбоцитов на ристоцетин при остром и раннем восстановительном периодах КЭИ и у больных ХНМК. Примечания: # - расчет p при помощи поправки Бонферрони. Пунктирные линии обозначают референсные значения.

При анализе динамики vWF в остром и раннем восстановительном периодах (рисунок 26) достоверно статистических отличий не отмечалось ($p=0,167$ при сравнении vWF к 3 месяцу с 2-3 суткой и $p=0,193$ с 7-10 днем).

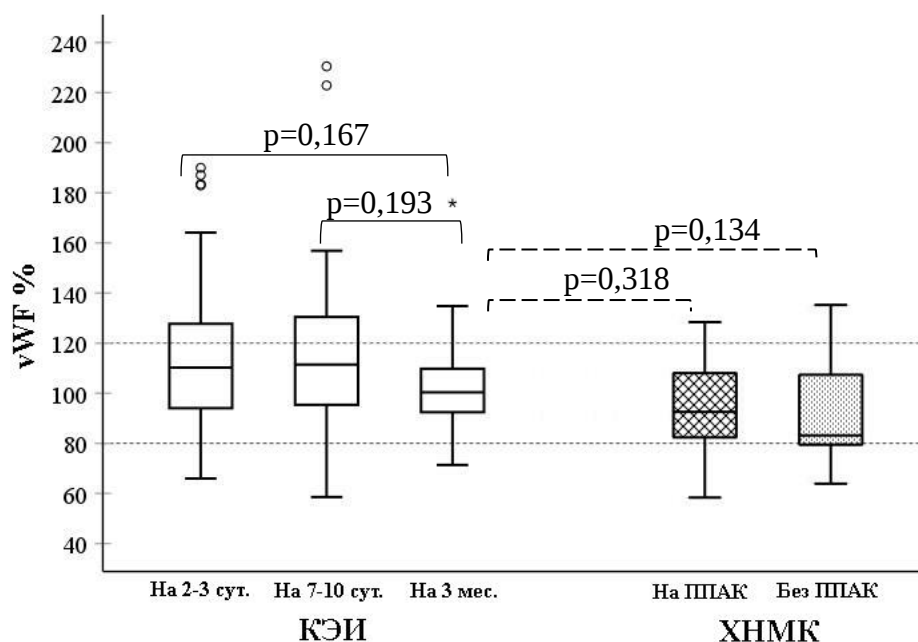


Рисунок 26: Показатели vWF при остром и раннем восстановительном периодах КЭИ и у больных ХНМК. Пунктирные линии обозначают референсные значения.

На фоне лечения ППАК в раннем восстановительном периоде КЭИ было установлено достоверное повышение активности АТ-III (рисунок 27) по сравнению с показателями в остром периоде ($p=0,037$). При попарном сопоставлении АТ-III на 3-м месяце КЭИ с пациентами ХНМК статистических различий не было, как на фоне ППАК ($p=0,670$), так и без антикоагуляции ($p=0,100$).

Исследование активности протеина С в динамике (рисунок 28) показало тенденцию к повышению этого параметра на 3-м месяце КЭИ на фоне применения ППАК по сравнению с ПС в острейшем ($p=0,129$) и остром периодах ($p=0,084$) у кардиоэмболических больных.

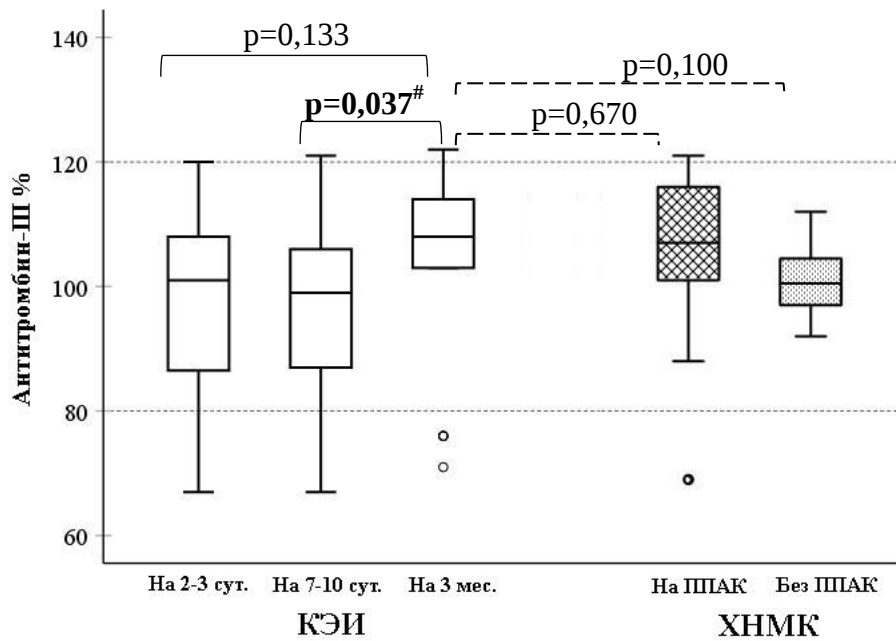


Рисунок 27: Параметры АТ-III при остром и раннем восстановительном периодах КЭИ и у больных ХНМК. Примечания: # - $p < 0,05$ после поправки Бонферрони. Пунктирные линии обозначают референсные значения.

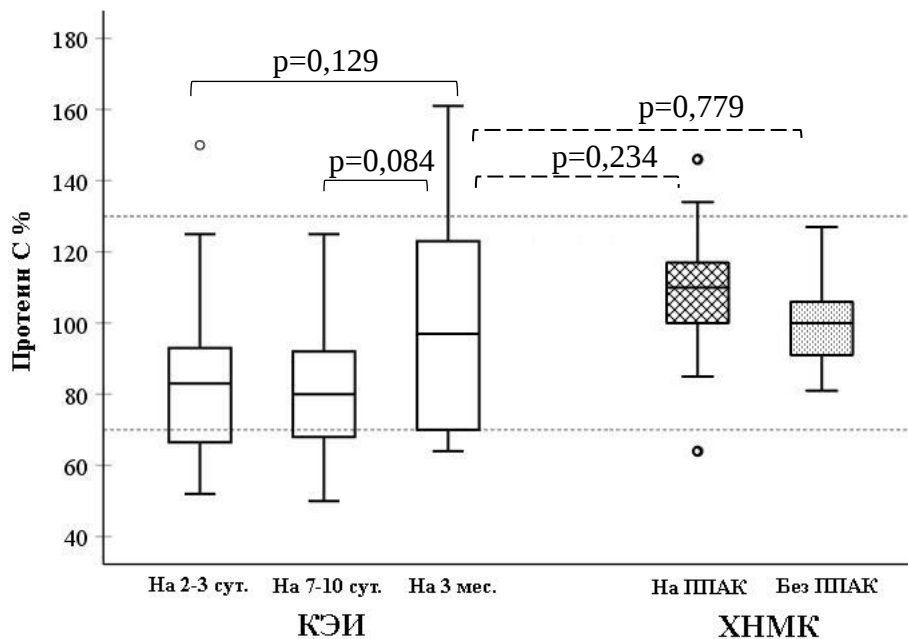


Рисунок 28: Показатели ПС при остром и раннем восстановительном периодах КЭИ и у больных ХНМК. Пунктирные линии обозначают референсные значения.

Таким образом, на фоне применения ППАК в раннем восстановительном периоде КЭИ регистрировалась тенденция к нормализации параметров сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и физиологических антикоагулянтов.

Статистический анализ динамики тромбоцитарного гемостаза показал достоверное уменьшение индуцированной агрегационной активности тромбоцитов на ристоцетин. Однако на 3-м месяце заболевания у 52% больных сохранялась высокая и устойчивая его активность.

На фоне терапии ППАК у 19,0% пациентов в раннем восстановительном периоде наблюдались сохраняющие высокие значения интегрального маркера эндотелиальной дисфункции, что связано со стойким и необратимым изменением эндотелия сосудов.

Несмотря на применение ППАК в раннем восстановительном периоде ИИ, дефицит физиологических антикоагулянтов наблюдался у 19-24% кардиоэмболических больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день ишемический инсульт продолжает оставаться одной из ведущих проблем клинической неврологии [8, 24]. Риск повторного сосудистого события возрастает более чем в десять раз у лиц, перенесших ИИ или ТИА, что определяет исключительно важное значение профилактической терапии данного заболевания. Антитромботическая терапия занимает одно из самых важных мест как в первичной, так и во вторичной профилактике ИИ [7, 107, 151]. При атеросклерозе крупных артерий и заболеваниях мелких сосудов предпочтение обычно отдается антитромбоцитарной терапии, тогда как в условиях застоя крови или гиперкоагуляционных состояний, которые чаще всего приводят к образованию красных тромбов, рекомендуется антикоагулянтная терапия. [49, 174]. У пациентов с ФП, имеющих высокий риск тромбозов и системных тромбоэмболий, постоянная антикоагуляция - краеугольный камень первичной и вторичной профилактики ИИ.

Польза от антикоагулянтной терапии должна быть сопоставлена с повышенным риском кровотечений, что может представлять значительные трудности в фармакологическом лечении этого состояния. Недостатки антагонистов витамина К являлись причиной разработки альтернативной терапии, которая вызывает специфическое ингибирование тромбина (дабигатрана этексилат) и фактора Ха (апиксабан, ривароксабан, эдоксабан) и направлена на лечение и профилактику КЭИ при ФП. Их назначение длительное время считалось масштабным терапевтическим достижением, поскольку в отличие от варфарина не требуется гемостазиологического мониторинга. Однако в ряде случаев на фоне приёма ППАК регистрируются клинические осложнения (как ишемические, так и геморрагические), которые требуют дополнительного изучения и индивидуального подхода к терапии. Развитие ишемического события на фоне приёма ППАК позволяет говорить о наличии клинической резистентности, и неконтролируемое их применение при ФП остаётся проблемой, поскольку их эффективность и безопасность ещё не до конца изучены [147].

Церебральный инфаркт развивается в основном в результате тромботической или тромбоэмболической окклюзии одной или нескольких мозговых артерий, кроме того, состав тромбов в значительной степени определяет успешность терапии ИИ. Формирование и лизис обтурирующего тромба осуществляется под влиянием системы гемостаза, а ее дисбаланс может привести к прогрессированию течения ИИ [74]. Гиперактивность тромбоцитов, дисфункция эндотелия, активация факторов свёртывания при повышенном потреблении и снижении синтеза физиологических антикоагулянтов служат причиной сохраняющейся тромботической готовности, что на раннем сроке заболевания требует контроля значимых маркёров гемостаза [120].

В настоящее время сохраняется актуальным лабораторный мониторинг показателей системы гемостаза, оценивающих эффективность парентеральных антикоагулянтов, а также применение ППАК в остром и восстановительном периодах ИИ. Целью представленной нами работы является изучение сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и физиологических антикоагулянтов в острейшем, остром периодах и в раннем восстановительном периоде ИИ на фоне антикоагулянтной терапии.

В данном исследовании включено 129 человек:

- 30 пациентов с некардиоэмболическим инсультом (50,0% случаев на гепаринотерапии) и 51 больной с КЭИ (на фоне терапии НФГ - 20 случаев, НМГ - 25, ППАК - 6) в острейшем и остром периодах заболевания;
- 41 пациент в раннем восстановительном периоде, из них проведено клинικο-диагностическое исследование - 21;
- 32 пациента с ХНМК, из них 17 больных получали ППАК;

В ходе исследования были проведены общеклиническое и неврологическое обследования, оценка по шкале NIHSS, степень инвалидизации после инсульта по шкале Рэнкина, индекса мобильности Ривермид, КТ и МРТ головного мозга, ЭКГ, ЭхоКГ, УЗДГ БЦА и транскраниальная доплерография и УЗИ вен нижних конечностей. Кроме того, для решения цели и задач осуществилось исследование системы гемостаза, а именно сосудисто-тромбоцитарного и эндогенных

физиологических антикоагулянтов в динамике на фоне гепаринотерапии в острейшем (2-3 день) и остром периодах (7-10 день) некардиоэмболического и кардиоэмболического ИИ, а также на фоне ППАК в раннем восстановительном периоде КЭИ.

Оценивали показатели морфологии тромбоцитов (число тромбоцитов, средний объём и ширину распределения тромбоцитов, тромбокрит), агрегационную активность (спонтанную и индуцированную при стимуляции АДФ, коллагена, ристоцетина, арахидоновой кислоты и эпинефрина). Агрегация тромбоцитов и оценка vWF исследовали на анализаторе АЛАТ-2 («Biola», Россия). Определяли плазменно-коагуляционный гемостаз (АЧТВ, протромбиновое время), а также активность АТ-III и ПС на автоматическом коагулометре ACL TOP CTS 300 («IL Werfen», США).

В группе некардиоэмболического инсульта обследованы 30 больных. У 25 (83,3%) пациентов развился первичный ИИ и у 5 (16,7%) - повторный ИИ. Среди них поражение в каротидной системе регистрировалось у 18 (60,0%) больных, в ВБАС у 10 (33,3%), в обеих системах выявлялось в 2 (6,7%) случаях. С целью сравнительной оценки эффективности гепаринотерапии пациентам были распределены на 2 подгруппы: 15 пациентов, которым были назначены препараты гепаринового ряда (подгруппа Н1) и 15 больных, не получавших гепаринотерапию (подгруппа Н2). При оценке гемостаза в острейшем и остром периодах некардиоэмболического инсульта регистрировалась их однонаправленность. При анализе морфофункциональных изменений тромбоцитов показалось, что от 33% до 46% больных наблюдался низкий средний объёма тромбоцитов, низкий тромбокрит, что вероятно, объясняется применением антиагреганта, в частности АСК, как в подгруппе Н1, так и в подгруппе Н2.

На фоне гепаринотерапии у 80-87% больных регистрировались на нормальных значениях протромбиновое время и АЧТВ, которые статистически достоверно не отличались по сравнению с пациентами, не принимающие гепарин. Применяемая доза парентерального антикоагулянта не подтверждала его действие на плазменно-коагуляционную систему гемостаза.

На фоне парентеральной антикоагулянтной терапии у всех пациентов определялась нормальная агрегационная активность тромбоцитов на арахидоновую кислоту, что подтверждало отсутствие лабораторной резистентности тромбоцитов к приёму АСК. Однако у 93,3% больных, одновременно получавших гепарин и АСК, в отличие от 66,7% пациентов, получавших только АСК, выявлялась высокая и устойчивая агрегация тромбоцитов на ристоцетин как в острейшем, так и в остром периодах заболевания.

Несмотря на проводимую терапию в острейшем и остром периодах ИИ сохранялся на повышенных значениях интегральный маркёр эндотелиальной дисфункции vWF как в подгруппе Н1 (33,3%), так и подгруппе Н2 (13,3%). Низкая активность физиологических антикоагулянтов (ПС и АТ-III) наблюдались в 13,3-20% случаев в острейшем периоде ИИ.

При изучении системы гемостаза в острейшем и остром периодах КЭИ на фоне антикоагулянтной терапии был обследован 51 пациент. У 26 (51,0%) больных КЭИ развился на фоне приёма пероральных антикоагулянтов от 1 до 7 лет. В зависимости от тяжести течения КЭИ пациенты были разделены на 2 подгруппы: больные со средней степенью тяжести (n=28) и пациенты с тяжелым течением (n=23).

Среди кардиоэмболических больных до начала развития ИИ было выявлено, что у подгруппы тяжелого течения антикоагулянтная терапия не получена в большем проценте больных (56,5%), по сравнению с группой средней степени тяжести (28,6%, $p=0,035$). Известно, что прямые антикоагулянты подавляют активные центры факторов свертывания крови (Ха или тромбин), в результате чего нейтрализуются их коагуляционные свойства и формируется состояние гипокоагуляции. Однако несмотря на принимаемую антикоагулянтную терапию, у 2% пациентов с ФП все же развивается ИИ, и функциональное восстановление в остром периоде заболевания проходило наиболее благоприятно [4]. У больных, которым ППАК не назначен до ИИ (n=21), в острейшем периоде отмечались более тяжелый неврологический дефицит и хуже степень инвалидности по

шкалам NIHSS ($p=0,011$) и Рэнкина ($p=0,028$), а также более низкие баллы по шкале ASPECTS ($p=0,031$), чем показатели у тех, кто получали ППАК ($n=26$), что свидетельствовало о более тяжелой степени неврологических и функциональных расстройств.

При проведении сравнительного анализа параметров гемостаза в острейшем и остром периодах КЭИ в зависимости от типа гепаринов были выделены две подгруппы: 20 пациентам был назначен НФГ и 25 больным - НМГ.

При сравнительном исследовании парентеральных антикоагулянтных препаратов на протяжении всего периода терапии КЭИ установлено, что гепарин-индуцированная тромбоцитопения и низкий средний объём тромбоцита регистрировались с одинаковой частотой как при терапии НМГ и НФГ как в острейшем, так и в остром периодах заболевания [55].

При анализе АЧТВ, характеризующего эффективность внутреннего и общего путей свертываемости, и протромбинового времени, определяющего внешний путь каскада свертывания крови, было показано, что у 52-75% кардиоэмболических пациентов к 7-10 дню заболевания регистрировались на исходных нормальных значениях, отсутствовал «эффект его удлинения» в 1,5-2 раза на фоне гепаринотерапии. По-видимому, это свидетельствовало о том, что применяемая доза парентерального антикоагулянта не подтверждала его действие на плазменно-коагуляционный гемостаз – не отражала гипокоагуляцию и контроль за эффективностью гепаринотерапии.

Агрегационная активность тромбоцитов на ристоцетин на фоне НМГ в остром периоде была достоверно выше, чем при терапии НФГ и АСК ($p=0,032$).

Сравнительный анализ влияния НМГ и НФГ на динамику эндогенных антикоагулянтов в крови показал достоверное нарастание дефицита АТ-III при применении НФГ по сравнению с НМГ ($p=0,043$). Депрессия ПС в процентном соотношении встречалась значительно чаще, чем АТ-III, и не зависела от типа гепарина (24,0-35,0%).

Среди кардиоэмболических больных в 16 случаях был верифицирован венозный тромбоз вен нижних конечностей и ТЭЛА; 7 пациентов находились на

терапии НФГ, 9 - на НМГ. Морфометрия тромбоцитов и маркёры плазменно-коагуляционного гемостаза (АЧТВ и ПВ) достоверных статистических различий по сравнению с пациентами без тромбоза нижних конечностей не было выявлено. Установлена достоверно повышенная активность vWF в группе тромбозом нижних конечностей при сопоставлении с пациентами без признаков тромбоза ($p=0,049$).

Известно, что механизм действия гепаринов осуществляется АТ-III-зависимым путем [55]. С учетом своих длины и молекулярной массы различные фракции гепаринов работают по-разному. «Длинный» нефракционированный гепарин ингибирует факторы свертывания Ха и Па (тромбин), и в меньшей степени XIIa, XIa, IXa и VIIa. Низкомолекулярные гепарины образуются при фрагментации НФГ [137]. Утрачивая антитромбиновый эффект, НМГ оказываются более селективным ингибитором Ха фактора, чем Па (тромбин) и обладают более длительной антитромботической активностью, чем НФГ.

Тромбоциты не только принимают участие в образовании тромбов и эмболов, инициирующих ИИ, но и являются одним из основных факторов прогрессирования ишемии. Поэтому исследование их числа и агрегационной активности в острейшем и остром периодах ИИ имеет первостепенное значение в прогнозе осложнений гепаринотерапии.

У 13,3% больных некардиоэмболических и 28,9% кардиоэмболических больных развивалась гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ). На сегодняшний день известны 2 типа ГИТ: неиммунный преходящий (1-й тип) и более редкий, иммунноопосредованный (2-й тип) [32]. В представленном исследовании больные получавшие как НМГ, так и НФГ имели 1-й тип ГИТ, для которого характерны неиммунологические реакции на фоне терапии гепарином с развитием тромбоцитопении и возможным гиперкоагуляционным состоянием. Тромбоцитопения может возникнуть уже в первый день терапии гепарином и характеризуется снижением количества тромбоцитов не ниже $100 \times 10^9/\text{л}$. Число тромбоцитов затем восстанавливается в течение 2-4 недель и не требуется дополнительного лечения. Низкие показатели среднего объёма тромбоцита

регистрировались с одинаковой частотой при терапии НФГ и НМГ в острейшем и остром периодах заболевания. На фоне гепаринотерапии как при некардиоэмболическом, так и при кардиоэмболическом ИИ наблюдалось увеличение среднего объема тромбоцитов, что свидетельствует о повышении числа крупных тромбоцитов.

При анализе агрегационной активности тромбоцитов в данной исследовательской работе применялось исследование на коллаген, АДФ, арахидоновую кислоту и эпинефрин, которые по структурам входят в состав «эндогенных» компонентов соединительных тканей и сосудистых стенок организма, способствующие индуцировать их рецепторную активность. Рецепторы GPVI, могут непосредственно взаимодействовать с коллагеном [109]. Вследствие этого на мембране тромбоцитов активируются вторичные коллагеновые рецепторы $\alpha_2\beta_1$ (GPIIb/IIIa) и фибриногеновые рецепторы ($\alpha_{IIb}\beta_3$), что способствует усилению адгезивной связи. Взаимодействуя с тромбоцитами, АДФ вызывает изменение клеточной мембраны через пуринергические рецепторы P2Y₁ и P2Y₁₂ [132]. Арахидоновая кислота под влиянием циклооксигеназы-1 из тромбоцитарной мембраны превращает в ТксА₂ [141]. Сформированный ТксА₂ через ТксА₂-рецептор активирует тромбоциты. Эпинефрин-индуцированная агрегация тромбоцитов, в свою очередь, основана на активацию адренорецепторов тромбоцитов и инициацию каскада внутриклеточной сигнализации [39]. На фоне гепаринотерапии в острейшем и остром периодах как у некардиоэмболических больных, так и при КЭИ регистрировалась их однонаправленность изменений агрегации тромбоцитов. Применение как НМГ, так и НФГ, уменьшало у подавляющего процента (93,3%) некардиоэмболических и в меньшей степени (60-70%) кардиоэмболических больных агрегационную активность тромбоцитов на арахидоновую кислоту, АДФ, коллаген и эпинефрин к 7-10 дню терапии. Отмечено, что гепарины при скоплении на мембранах эндотелия и тромбоцитов увеличивают их отрицательный заряд, вследствие этого гепарины способствуют торможению процесса адгезии тромбоцитов к стенкам сосудов и их агрегации к коллагену, адреналину и АДФ [55].

К окончанию терапии гепаринами (7–10-е дни) не у всех больных с ИИ наблюдалось снижение их агрегационной способности. У определённой группы пациентов в остром периоде ИИ применение гепаринов способствует усилению их агрегации, провоцируемой индукторами коллагена, эпинефрина, АДФ, при этом это свойство в определенных условиях зависит от молекулярной массы препарата [13]. Вероятно это связано с тем, что высокомолекулярные цепи гепарина содержат 2 активных центра: первый отвечает за взаимодействие с АТ-III, а второй входит в контакт с мембраной тромбоцитов. Низкомолекулярные фракции гепарина, в свою очередь, имеют только один центр, аффинным к АТ-III. Среди больных с некардиоэмболическим инсультом в 6,7% случаев сохранялась высокая агрегация тромбоцитов на АДФ. При проведении исследования на агрегационной способности тромбоцитов у кардиоэмболических больных на фоне терапии гепаринами были выявлены тромбоциты не чувствительны к коллагену (у 12-21% больных), к АДФ (у 28-39% больных), к арахидоновой кислоте (у 10-35% больных) и к эпинефрину (у 20-26% больных), что было значительно выше, чем при некардиоэмболическом ИИ. У некардиоэмболических пациентов высокой агрегационной активности тромбоцитов на арахидоновую кислоту не отмечалось. Среди кардиоэмболических пациентов активность тромбоцитов при стимуляции арахидоновой кислоты выше 60,0% регистрировалась у 18,2% больных в острейшем и в 11,6% случаев в остром периодах при назначении гепарина и АСК, а также у всех больных на фоне приема ППАК без антитромбоцитарной терапии, что указывает гиперреактивность тромбоцитов на арахидоновую кислоту на протяжении всего периода наблюдения.

Ристоцетин, в отличие от других индукторов, не содержится в организме человека [138]. Он оказывает стимулирующее действие на взаимодействие фактора Виллебранда с тромбоцитарными рецепторами GPIIb-V-IX. Именно под действием ристоцетина резко усиливается аффинность между тромбоцитарной мембраной и vWF. Сохраняющаяся агрегационная способность тромбоцитов, индуцированная ристоцетином может свидетельствовать об активности клеточных гликопротеинов GPIIb-V-IX, ключевых рецепторов для фактора

Виллебранда, которые поддерживают их прикрепление к поврежденному эндотелию и лежащему под ним субэндотелиальному слою [20, 81]. Данные патофизиологические процессы объясняют высокие значения ристоцетин-индуцированной агрегации тромбоцитов у 80% пациентов с некардиоэмболическим и у 85-95% с кардиоэмболическим ИИ.

При незначительном поражении эндотелиоцитов сосудов сохраняется динамическое равновесие между механизмами, активирующими и ингибирующими сосудисто-тромбоцитарный гемостаз, поэтому признаки гемостазиологического нарушения выражены слабо [87, 105, 141]. При более тяжелом повреждении сосудистого эндотелия усугубляются морфологические и биохимические изменения тромбоцитов. При некардиоэмболическом ИИ у подгруппы Н1 (8 баллов и выше по шкале NIHSS), несмотря на фоне гепаринотерапии и АСК, наблюдалось достоверная повышенная агрегационная активность тромбоцитов на ристоцетин в острейшем ($p=0,049$) и в остром периодах ($p=0,041$) по сравнению с подгруппой Н2 (до 8 баллов по шкале NIHSS, без гепаринотерапии).

У кардиоэмболических больных установлена статистически значимая повышенная агрегация тромбоцитов на ристоцетин в подгруппе тяжелого течения как в острейшем ($p=0,022$), так и в остром периодах ($p=0,027$) при сопоставлении с подгруппой средней степени тяжести. Оценка уровня неврологического дефицита по шкале NIHSS также коррелировала с ристоцетин-индуцированной агрегацией тромбоцитов ($p=0,006$, $r=0,378$). У кардиоэмболических пациентов, получавших НМГ, регистрировалась статистически значимая повышенная активность тромбоцитов на ристоцетин в конце острого периода, по сравнению с пациентами, получавшими НФГ ($p=0,032$).

Гепарин взаимодействует не только с макрофагами, тромбоцитами и эндотелием, но и с крупномолекулярными острофазовыми белками, в частности с фибронектином, фибриногеном и фактором Виллебранда [19, 145]. Гепарины конкурентно блокируют соединение vWF с GPIIb и подавляют его способность захватывать тромбоциты в месте повреждения сосудистой стенки. При лечении

антикоагулянтной терапией в сочетании с АСК высокая активность vWF регистрировалась у 33,3% некардиоэмболических и 25,0-44,0% кардиоэмболических больных. Анализ маркера эндотелиальной дисфункции показал, что vWF у кардиоэмболических больных тяжелого течения была значительно повышена по сравнению с подгруппой средней тяжести как в острейшем ($p=0,049$), так и в остром периодах ($p=0,049$). Также выявлена достоверная взаимосвязь между vWF и оценкой в баллах по шкале NIHSS ($p=0,017$, $r=0,334$). У кардиоэмболических больных статистических отличий по активности vWF при терапии НФГ и НМГ не наблюдалось.

У кардиоэмболических больных выявлялась корреляционная связь между оценкой ранних очаговых изменений в бассейне СМА по шкале ASPECTS с активностью тромбоцитов с ристоцетином ($p=0,042$, $r=-0,286$) и с vWF ($p=0,010$, $r=-0,356$) в острейшем периоде. При некардиоэмболическом инсульте, включая 3 подтипа (атеротромботический, лакунарный, ИИ неуточненной этиологии), корреляции между vWF и уровнем неврологического дефицита по шкале NIHSS и по данным нейровизуализации не отмечалось.

Факторы свертывания, с целью поддержания гемостатического равновесия, а также обеспечения образования тромбов в поврежденных местах без спонтанной активации или неконтролируемой выработки тромбина, постоянно ингибируются различными путями [124]. Дисбаланс между про- и антикоагулянтными процессами может привести как к патологическому тромбообразованию, так и к кровотечениям. Одним из основных негативных регуляторов коагуляционного каскада является АТ-III, который инактивирует тромбин и фактор Ха, и в меньшей степени – факторы XIIa, IXa, XIa, тканевой активатор плазминогена, плазмин, трипсин, урокиназу и калликреин.

Кроме того, антитромбин способствует снижению активации тромбоцитов и эндотелиальных клеток [151]. Назначение концентрата антитромбина вызвало дозозависимое угнетение функции тромбоцитов у здоровых людей [125]. Состояние гиперреактивности тромбоцитов у некардиоэмболических и

кардиоэмболических больных в острейшем и остром периодах, вероятно, указывало на снижение антитромбоцитарных свойств антитромбина.

Антикоагулянтная активность гепаринов главным образом зависит от наличия и активности антитромбина. В острейшем и остром периодах ИИ ослабление активности АТ-III в результате его расходования на инактивацию тромбина и других плазменных сериновых протеаз, определялось у 13% некардиоэмболических больных и 14-20% случаев с КЭИ. При оценке влияния типа гепаринов на активность эндогенного антитромбина было показано, что нарастание дефицита АТ-III достоверно наблюдалось при терапии НФГ по сравнению с НМГ ($p=0,043$), которое, согласно литературным данным, связано с селективным истощением циркулирующего антитромбина на фоне НФГ, но не при назначении НМГ [92].

Дефицит АТ-III относится к факторам риска тромбообразования, особенно венозной тромбоэмболии [71]. В острейшем и остром периодах КЭИ, на фоне гепаринотерапии дефицит эндогенного АТ-III регистрировался как у больных с венозным тромбозом (нижних конечностей и ТЭЛА), так и без его признаков (12,5-18,7% случаев). Однако в первые сутки гепаринотерапии нами было установлено статистическое снижение активности АТ-III у кардиоэмболических пациентов с венозным тромбозом при сравнении с тем, у кого без венозного тромбоза ($p=0,030$).

Антитромбин-III у всех кардиоэмболических больных с развитием геморрагической трансформации находился в нормальных значениях. По данным научной литературы, склонность к кровотечениям, обусловленная повышенной активностью эндогенных АТ-III, не была зафиксирована [124].

К ключевым ферментам, предотвращающим неуправляемую активацию факторов свертывания крови, относится витамин-К-зависимый путь протеина С [124]. Его активная форма - активированный протеин С, формируется при участии тромбин-тромбомодулинового комплекса. Согласно представленным в литературе данным, гепарин может оказать разнонаправленные действия на систему протеина С, подавляя активированный протеин С и его антагонист,

ингибитор ПС [173]. На фоне гепаринотерапии в острейшем и остром периодах до 20% некардиоэмболических и 18-39% кардиоэмболических больных определялись низкие показатели ПС, что вероятно обусловлено его дефицитом в синтезе либо чрезмерным потреблением в присутствии тромбина.

Одним из осложнений ИИ, которое чаще встречается при КЭИ, в результате внутривенного тромболизиса или эндоваскулярного вмешательства, является геморрагическая трансформация [35]. При нейровизуализации согласно критериям ECASS выделяют две её формы: геморрагические инфаркты и более тяжелый тип - паренхиматозные гематомы. Среди кардиоэмболических больных, включенных в исследование, подтвержденные петехиальные кровоизлияния в ишемических очагах (первая форма) выявлялась в семи случаях. Геморрагическая трансформация у больных с КЭИ может произойти на любой день терапии, как при НФГ, так и НМГ. Предикторы сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и эндогенных антикоагулянтов при геморрагической трансформации нами не установлены, что, по-видимому, связано с многофакторностью данного патологического феномена, от форменных элементов периферической крови до нейрососудистых единиц, который может включать как сочетание артериального и венозного тромбоза, повреждение гематоэнцефалического барьера, избыточный уровень активных форм кислорода, реперфузионные и коагулопатические нарушения, приводящие к развитию хронического ДВС синдрома [95, 139].

“Непредсказуемость” разнонаправленного эффекта влияния гепарина на тромбоциты может быть объяснена разными патофизиологическими процессами, в результате которых может происходить эффект нестабильности клинического действия [1]:

Во-первых, происходит взаимодействие гепарина с острофазовыми белками, в частности, с фактором Виллебранда, а также адсорбция гепарина на мембране эндотелиальных клеток с развитием фагоцитоза. Эти процессы могут служить причиной гепаринорезистентности;

Во-вторых, тромбин, связанный с фибрином и субэндотелиальными образованиями, не подвергает ингибирующему действию гепарина с высокой

молекулярной массой. Следовательно, гепарин не оказывает эффективного воздействия на процесс тромбообразования, сформированный в зоне разрыва бляшки и в сосудистой стенке;

В-третьих, мембраны тромбоцитов обеспечивают прокоагулянтную поверхность для различных коагуляционных протеаз, включая фактор Ха, что сохраняет его от воздействия гепарина, снижая гипокоагуляционный эффект препаратов [1].

При циркуляции в кровеносном русле конформационные состояния vWF определяются скоростью сдвига кровотока (Рисунок 29) [58]. При ламинарном течении потока vWF находится в неактивной глобулярной форме. Протеаза ADAMTS13 при этом условии, несмотря на способность расщепляться vWF на более мелкие фрагменты, недостаточен для чрезмерного его рассечения.

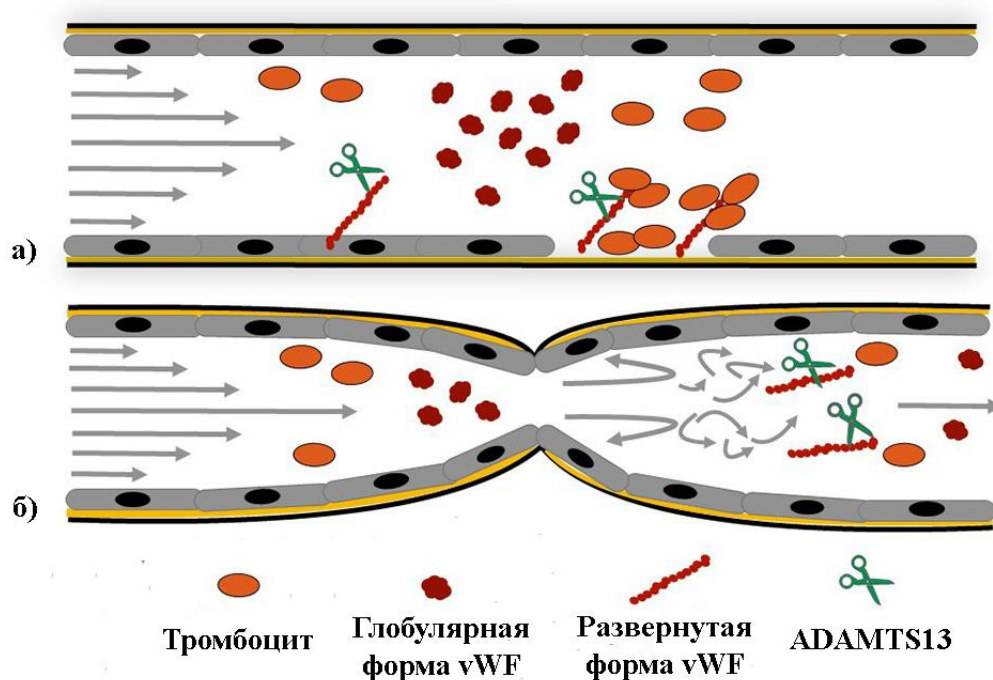


Рисунок 29. Фактор Виллебранда в зависимости от скорости сдвига кровотока. а) при ламинарном потоке; б) при стенозе и турбулентности течения.

В местах значительного сужения просвета сосудов с формированием турбулентности потока, таких как в мелких артериях, артериолах, стенозированных артериях или при аортальном стенозе, происходит разворачивание мультимеров vWF и развиваются следующие

патофизиологические процессы:

- Развернутая, активная форма vWF раскрывает свои сайты связывания с тромбоцитами (посредством тромбоцитарных рецепторов GPIb), белками субэндотелиального матрикса и лейкоцитами [29, 163]. Нити vWF, формирующиеся в условиях высокой скорости сдвига, могут превращаться в сложные образования. Эти структуры способствуют захвату тромбоцитов и их повышению числа, вовлеченных в адгезию. В исследовании как *in vivo*, так и *in vitro* у Вестейн Е. и соавт. (2013 г.) продемонстрировано, что процесс тромбообразования существенно ускоряется в местах, расположенных вслед за стенотическими атеросклеротическими бляшками [182]. Повышенная агрегационная активность тромбоцитов в области стенотического выхода в значительной степени зависит от действия vWF (плазменного и эндотелиального), который обеспечивает ограниченное пространство для агрегации тромбоцитов.

- При аортальном стенозе vWF, разворачиваясь, открывает домен A2 для связывания с ферментом ADAMTS13. Это приводит к чрезмерному протеолизу vWF [50, 163]. Избыточно расщепленный vWF является функционально неполноценным и не может осуществлять прочную адгезию тромбоцитов к коллагену.

- Фактор Виллебранда содержит домен D'D3, который является участком связывания vWF с фактором VIII [164, 175]. vWF при формировании комплекса с VIII фактором защищает его от протеолиза системой белков C и S, а также направляет его к месту повреждения сосудов. При отсутствии связи с vWF, находящимся в развернутом состоянии, фактор VIII неустойчив и быстро разрушается [29].

В группе КЭИ у 23,5% больных определялся аортальный стеноз. Было установлено, что активность vWF коррелирована с максимальной скоростью кровотока через аортальный клапан ($p=0,018$, $r=-0,338$) и с систолическим градиентом давления между левым желудочком и аортой ($p=0,015$, $r=-0,350$).

Для вторичной профилактики тромбоэмболии у пациентов с неклапанной ФП назначаются ППАК (ривароксабан, апиксабан, эдоксабан, а также

дабигатрана этексилат) [49, 56, 57]. При анализе профиля приема ППАК после КЭИ было выявлено, что у 48,8% получили тот же препарат, что принимали до ИИ (ривароксабан – 19,5%, апиксабан – 19,5%, дабигатрана этексилат – 9,8%). Оставшие 51,2% случаев обменяли на другой, либо начали применять новый препарат (на ривароксабан – 24,4%, на апиксабан – 24,4%, на дабигатрана этексилат – 2,4%). В работе у Дейтельцвейга С. и соавт. (2024 г.) продемонстрировано, что при переходе с апиксабана на ривароксабан наблюдался более высокий тромботический и геморрагический риск, чем при продолжавшемся приеме апиксабана [73]. В противоположных случаях, при первоначальном применении ривароксабана, риска тромботических и геморрагических событий не отличалось. В представленном исследовании тромбоз вен нижних конечностей наблюдался в 9,8% случаев независимо от приема ривароксабана или апиксабана, а симптомное желудочное кровотечение отмечалось у 2,4% больных на фоне дабигатрана этексилата.

В раннем восстановительном периоде КЭИ отмечалась нормализация агрегационной активности тромбоцитов и маркеров дисфункции эндотелия. При оценке сосудисто-тромбоцитарного гемостаза на фоне лечения ППАК регистрировалось значимое уменьшение агрегации тромбоцитов с ристоцетином ($p=0,001$) и в меньшей степени – уменьшение активности vWF ($p=0,193$) по сравнению с острым периодом. Кроме того, параметры сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у кардиоэмболических больных на 3-й месяце не отличались с такими у пациентов ХНМК на фоне приема ППАК или без его. Это свидетельствует о том, что состояние гиперактивности тромбоцитарного гемостаза и маркера эндотелиальной дисфункции при КЭИ имеет временный характер: остро повышенное, и постепенно сниженное в раннем восстановительном периоде. Однако, к 3-ему месяцу терапии ППАК при КЭИ имело место протромботическое состояние в виде сохраненной повышенной активности vWF в 19,0% случаев и у 52,4% больных гиперагрегации тромбоцитов на ристоцетин. В связи с высокой остаточной реактивностью сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, целесообразно сочетать антикоагулянтную терапию с

назначением ангиопротекторов, оказывающих усиливающее действие на метаболические процессы в сосудистых стенках в целях коррекции эндотелиальной дисфункции [70].

На 3-м месяце применения антикоагулянтной терапии у больных с КЭИ, несмотря на достоверное улучшение активности АТ-III по сравнению с острым периодом, в 19,0% случаев всё же сохранялись её низкие значения. Приобретенный дефицит эндогенного АТ-III, должен тщательно контролироваться для достижения «тонкого» гемостатического баланса, необходимого в критических клинических ситуациях [150, 151]. Выявленная тенденция к увеличению активности ПС в раннем восстановительном периоде КЭИ соответствовала литературным данным о возможном механизме усиления активности ПС в присутствии ингибиторов Ха фактора, что подтверждает исследования у Динарванд П. и соавт. (2019 г.) [78].

Риск кровотечения и vWF находятся в комплексной взаимосвязи при КЭИ на фоне терапии антикоагулянтами в присутствии аортального стеноза, которая представлена в рисунке 30.

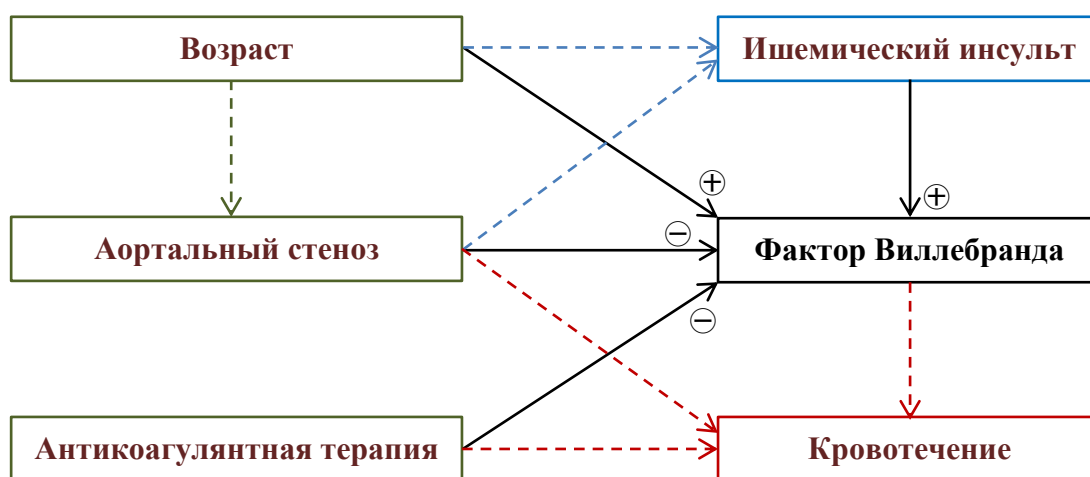


Рисунок 30. Связь vWF и риска кровотечения при кардиоэмболическом инсульте и наличии аортального стеноза.

Известно, что возраст относится к немодифицируемым факторам риска ИИ [17, 44, 49]. С возрастом риск аортального стеноза прогрессирует и особенно

велик у пожилых людей, которым подвержены 8% пациентов в возрасте 85 лет и старше [54, 127]. Аортальный стеноз также ассоциируется с повышенным риском ИИ. В работе Гох Ф.К. и др. показано, что КЭИ оказывается наиболее распространенным подтипом мозгового инсульта среди больных с аортальным стенозом [91]. Назначение антикоагулянтной терапии при ИИ снижает риск тромбоэмболических осложнений, однако повышает частоту кровотечения.

Фактор Виллебранда относится к числу интегральных маркеров эндотелиальной дисфункции [81, 153]. Повышение или снижение его активности зависит от различных факторов. У здоровых лиц уровень vWF увеличивается с возрастом [19, 94]. Кроме того, мозговой инфаркт и увеличенный уровень vWF тесно взаимосвязаны. Однако не повышение vWF способствует ИИ, а ИИ ведет к росту активности vWF [106, 109, 183]. Наоборот, применение антикоагулянтов, включая гепаринотерапию и ППИАК, способствует уменьшению vWF. У пациентов с аортальным стенозом часть молекул vWF имеет пониженную гемостатическую активность из-за протеолитического действия ADAMTS13.

С учетом анализируемых механизмов и взаимосвязи большие значения имеет определение уровня vWF, а также выявление факторов риска кровотечения при аортальном стенозе у кардиоэмболических больных [163]. Имеется тесная связь между активностью vWF и геморрагическим риском [81, 146, 175]. Дефицит vWF предрасполагает к кровоизлияниям.

У части пациентов с аортальным стенозом, чаще у лиц пожилого возраста, встречается синдром Хейда [29]. При синдроме Хейда на фоне стеноза аортального клапана с развившимся дефицитом vWF наблюдается кровотечение желудочно-кишечного тракта из-за его ангиодисплазии. У этих больных необходима детальная оценка риска кровоизлияния при подборе антикоагулянтной терапии, поскольку назначения таких препаратов, как прямые ингибиторы тромбина (дабигатрана этексилат, особенно в суточной дозе 300 мг), связаны с повышенным риском желудочно-кишечного кровотечения [56, 79, 83]. Риск геморрагических осложнений при приеме дабигатрана этексилата также повышается у лиц в возрасте 75 лет и старше, а также при снижении функции почек.

Таким образом, сравнительное исследование сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и физиологических антикоагулянтов в острейшем и остром периодах КЭИ на фоне терапии НМГ и НФГ показало, что их назначение значимо не влияло на динамику неврологического статуса и объем очага ишемии, а их использование направлено, исходя из полученных данных, преимущественно на профилактику венозного тромбоза нижних конечностей и возможной ТЭЛА, и должно проводиться у тяжелых лежачих пациентов с КЭИ.

В 40% случаев введение НМГ и НФГ, особенно тяжёлым больным с КЭИ, имеющим низкую активность эндогенных антикоагулянтов, не оказывало клинически значимый антикоагулянтный эффект, что подтверждалось отсутствием «удлинения» АЧТВ, высокими значениями ристоцетининдуцированной агрегации тромбоцитов и повышенной активностью vWF, что свидетельствовало о сохраняющейся эндотелиальной дисфункции и состоянии тромботической готовности. Коррекция дефицита антитромбина-III и протеина С возможно при помощи трансфузии свежезамороженной плазмы или добавлением концентрата АТ-III или концентрата ПС.

Определение vWF на фоне гепаринотерапии может стать дополнительным аргументом в пользу контроля за ней, особенно у больных с аортальным стенозом, который меняет конформационные свойства данного белка. Мониторинг vWF в раннем восстановительном периоде является перспективным направлением и позволит определиться в дозе и длительности назначения ППАК. Учитывая высокую остаточную реактивность тромбоцитов на ристоцетин и коллаген, целесообразно одновременное назначение ППАК с ангиопротекторами, обладающими активирующим влиянием на метаболические процессы в стенках кровеносных сосудов, с целью коррекции эндотелиальной дисфункции.

ВЫВОДЫ

1. Пациенты с ФП, которые не находились на терапии ППАК до развития КЭИ, имели меньше баллов по шкале ASPECTS, чем те, кто принимал антикоагулянтную терапию ($p=0,031$) и больше баллов по шкале NIHSS ($p=0,011$) и шкале Рэнкина ($p=0,028$), что свидетельствовало о более тяжелой степени неврологических и функциональных расстройств.

2. В острейшем и остром периодах некардиоэмболического и кардиоэмболического ИИ терапия как НФГ, так и НМГ не влияла на динамику неврологического статуса и объем ишемического очага. Их назначение направлено преимущественно на профилактику венозного тромбоза нижних конечностей и развития ТЭЛА у тяжелых больных с КЭИ.

3. Гепарин-индуцированная тромбоцитопения и малый объем тромбоцита регистрировались с одинаковой частотой при терапии НФГ и НМГ как в острейшем, так и в остром периодах КЭИ (20,0-32,0%). Высокая ристоцетин-индуцированная агрегация тромбоцитов (85,0-92,0%) и активность vWF (25,0-44,0%) свидетельствовали о гиперактивности тромбоцитарных рецепторов GPIIb-V-IX и выраженной степени эндотелиальной дисфункции и диагностировались чаще при назначении НМГ по сравнению с применением НФГ ($p=0,032$).

4. В острейшем и остром периодах кардиоэмболического инсульта комбинированная терапия гепаринами (НФГ и НМГ) с АСК в 15,6% случаев определялась высокая чувствительность тромбоцитов к арахидоновой кислоте. Тромбоциты, нечувствительные к ацетилсалициловой кислоте при индукции на арахидоновую кислоту, не определялись при некардиоэмболическом инсульте.

5. При кардиоэмболическом подтипе ИИ назначение НФГ в большей степени снижало активность АТ-III к 7-10 дню терапии, чем назначение НМГ ($p=0,043$). Снижение активности ПС регистрировалось значительно чаще, чем АТ-III, и не зависело от типа гепаринотерапии (24,0-35,0%).

6. Активность vWF зависела от степени аортального стеноза при КЭИ ($p=0,015$, $r=-0,350$). Обширность пораженных областей вещества мозга в бассейне

средней мозговой артерии по шкале ASPECTS была связана с высокой активностью vWF в острейшем периоде КЭИ ($p=0,010$, $r=-0,356$).

7. На фоне терапии ППАК ранний восстановительный период КЭИ характеризовался улучшением функциональных исходов по шкалам Рэнкина и Ривермид и снижением активности сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, что проявлялось нормализацией ристоцетин-индуцированной агрегации тромбоцитов у 38,1% и vWF у 66,7% больных. Сохраняющаяся к 3-му месяцу заболевания КЭИ высокая ристоцетин-индуцированная агрегация тромбоцитов (52,4%) и высокий уровень vWF (19%) в сочетании с дефицитом физиологических антикоагулянтов (19-24%) свидетельствовала о состоянии тромботической готовности.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для определения эффективности парентеральной антикоагулянтной терапии в острейшем и остром периодах ИИ рекомендуется проводить исследование спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов, фактора Виллебранда, протеина С и антитромбина-III с целью оценки состояния эндотелиальной дисфункции и тромботической готовности.

2. При назначении НФГ или НМГ, особенно тяжёлым больным с КЭИ, имеющим низкую активность эндогенных антикоагулянтов рекомендуется коррекция дефицита антитромбина-III и протеина С при помощи трансфузии свежезамороженной плазмы или добавления концентрата АТ-III или протеина С.

3. В целях вторичной профилактики ИИ, в раннем восстановительном периоде КЭИ, на фоне приёма ППАК (ингибитор Ха фактора) рекомендуется мониторинг агрегационной активности тромбоцитов, vWF и физиологических антикоагулянтов (АТ-III и ПС) с целью определения безопасности и эффективности применяемых доз ППАК.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АДФ – аденозиндифосфат

АК – арахидоновая кислота

АСК – ацетилсалициловая кислота

АТ-III – антитромбин-III

АТФ – аденозинтрифосфат

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

ВБАС – вертебро-базиллярная артериальная система

ДВС-синдром – синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ЕД – единица действия

ГИТ – гепарин-индуцированная тромбоцитопения

ГСД – градиент систолического давления между левым желудочком и аортой

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИИ – ишемический инсульт

КИМ – комплекс интима-медиа

КТ – компьютерная томография

КЭИ – кардиоэмболический инсульт

МНО – международное нормализованное отношение

МСП – максимальная скорость потока

НМГ – низкомолекулярный гепарин

НФГ – нефракционированный гепарин

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОП – оптическая плотность

ОСА – общая сонная артерия

ППАК – прямой пероральный антикоагулянт

ПС – протеин С

САТ – спонтанная агрегация тромбоцитов

СМА – средняя мозговая артерия

ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание

СТЛТ – системная тромболитическая терапия

ТксА2 – тромбоксан А2

ТИА – транзиторная ишемическая атака

УЗДГ БЦА – ультразвуковая доплерография брахиоцефальных артерий

УЗИ – ультразвуковое исследование

УЛП – ушко левого предсердия

ФП – фибрилляция предсердий

ХБП – хроническая болезнь почек

ХНМК – хроническая недостаточность мозгового кровообращения

ЭКГ – электрокардиография

ЭхоКГ – эхокардиография

↑ – высокое значение показателя; повышение

↓ – низкое значение показателя; снижение

ADAMTS13 – дезинтегрин и металлопротеаза с мотивом 13 тромбоспондина типа 1

AMPA – α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-пропионат

ASPECTS – программа Альберта для оценки ранних изменений при инсульте

DALY – год жизни с поправкой на инвалидность

GP – гликопротеин

ITAM - иммунорецепторный тирозиновый мотивосвязанный рецептор

MPV – средний объём тромбоцитов

N – нормальное значение показателя

NETs – нейтрофильные внеклеточные ловушки

NIHSS – шкала инсульта Национального института здоровья

NMDA – N-метил-D-аспартат

P2Y – пуринергический рецептор

PAI-1 – ингибитор активатора плазминогена 1

PAR – протеиназа-активируемый рецептор

PARP-1 – поли(АДФ-рибоза)-полимеразы-1

рс-ASPECTS – программа Альберта для оценки ранних изменений при инсульте в

вертебро-базиллярной артериальной системе

PDW – ширина распределения тромбоцитов

PSD-95 – белок постсинаптической плотности 95

TAFIa – тромбин-активируемый ингибитор фибринолиза

TRAIL-R – связанный с фактором некроза опухоли лиганд, индуцирующий апоптоз

VIIa, VIIIa, IXa, Xa, XIa – активированные факторы VII, VIII, IX, X, XI

vWF – фактор фон Виллебранда

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Батищева, Г. А. Лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, в схемах и таблицах: учебное пособие / Г. А. Батищева, В. И. Болотских, Ю. Н. Чернов [и др.]. – Воронеж: Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, 2019. – 70 с.
2. Владимирский, В. Е. Сходство и различие в кардиометаболических факторах риска у больных ишемической болезнью сердца и инсультом / В. Е. Владимирский, Ю. М. Бобылев, А. В. Каткова // Уральский медицинский журнал. – 2020. – Т. 190. – № 7. – С. 50-55.
3. Гельцер, И. В. Особенности антикоагулянтного действия ривароксабана и лабораторного контроля его эффективности: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.21 / Гельцер Ирина Валерьевна. – СПб., 2018. – 96 с.
4. Гераскина, Л. А. Ишемический инсульт при фибрилляции предсердий: влияние предшествующей терапии на раннее функциональное восстановление пациента / Л. А. Гераскина, М. Ю. Максимова, А. В. Фонякин [и др.] // Терапия. – 2024. – Т. 10. – № 5. – С. 14–21.
5. Гиляров, М. Ю. Фибрилляция предсердий как фактор риска ишемического инсульта / М. Ю. Гиляров, Е. В. Константинова // Consilium Medicum. – 2015. – Т. 17. – № 9. – С. 16-19.
6. Гудкова, В. В. Инсульт у больных сахарным диабетом как мультидисциплинарная проблема / В. В. Гудкова, Л. В. Стаховская, К. С. Мешкова, Т. В. Шанина // Consilium Medicum. – 2015. – Т. 17. – № 9. – С. 27-31.
7. Гусев, Е. И. Терапия ишемического инсульта / Е. И. Гусев, В. И. Скворцова, И. А. Платонова // Consilium Medicum. – 2003. – Т. 5. – № 8. – С. 466-73.
8. Гусев, Е. И. Церебральный инсульт: проблемы и решения / Е. И. Гусев, В. И. Скворцова, М. Ю. Мартынов, П. В. Камчатнов // Вестник РГМУ. – 2006. – Т. 4. – № 51. – С. 28-32.

9. Деев, Р. В. Современные представления о клеточной гибели / Р. В. Деев, А. И. Билялов, Т. М. Жамеписов // Гены и клетки. – 2018. – Т. 13. – № 1. – С. 6-19.
10. Дружилов, М. А. Фибрилляция предсердий у лиц старческого возраста и долгожителей: ретроспективный анализ клинического портрета пациентов с применением технологий искусственного интеллекта / М. А. Дружилов, Т. Ю. Кузнецова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – Т. 22. – № 7. – С. 3606.
11. Жиленко, А. В. Сравнительная оценка безопасности дабигатрана, ривароксабана и апиксабана у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.05 / Жиленко Анна Владимировна. – М., 2018. – 122 с.
12. Игнатьева, В. И. Социально-экономическое бремя инсульта в Российской Федерации / В. И. Игнатьева, И. А. Вознюк, Н. А. Шамалов [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2023. – Т. 123. – № 8. – С. 5–15.
13. Кистенева, И. В. Эффективность нефракционированного и низкомолекулярного гепаринов, их сочетания с оральным антикоагулянтом и раннего назначения статины при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.06 / Кистенева Ирина Валерьевна. – Томск, 2004. – 204 с.
14. Кичерова, О. А. Факторы риска ишемического инсульта. Роль витамина D / О. А. Кичерова, Л. И. Рейхерт, М. А. Ахметьянов // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 4. – С. 93-98.
15. Клинические рекомендации. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака / Всероссийское общество неврологов. Национальная ассоциация по борьбе с инсультом. Ассоциация нейрохирургов России. МОО Объединение нейроанестезиологов и нейрореаниматологов. Союз реабилитологов России. – 2024.
16. Клинические рекомендации. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых / Всероссийское общество неврологов. Национальная ассоциация по борьбе с инсультом. Ассоциация нейрохирургов

России. МОО Объединение нейроанестезиологов и нейрореаниматологов. Союз реабилитологов России. – 2021.

17. Кобалава, Ж. Д. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 / Ж. Д. Кобалава, А. О. Конради, С. В. Недогода [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25. – № 3. – С. 149-218.

18. Коломенцев, С. В. Особенности патогенеза и факторы риска внутригоспитального ишемического инсульта / С. В. Коломенцев, Н. В. Цыган, И. А. Вознюк [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2022. – Т. 14. – № 6. – С. 25-32.

19. Кольцов, И. А. Влияние фактора Виллебранда на общие патофизиологические механизмы цереброваскулярной патологии и рассеянного склероза / И. А. Кольцов, М. Ю. Мартынов, А. Н. Ясаманова [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2021. – Т. 13. – № 1S. – С. 62–8.

20. Кольцов, И. А. Динамика фактора Виллебранда у больных с геморрагическим инсультом полушарной локализации в остром и отдаленном периодах: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.11 / Кольцов Иван Алексеевич. – М., 2021. – 198 с.

21. Кольцова, Е. А. Обзор факторов риска инсульта / Е. А. Кольцова, Е. А. Петрова, Ю. В. Борщ // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2022. – Т. 122. – № 12-2. – С. 12-19.

22. Луговая, А. В. Апоптоз и аутофагия в патогенезе острого ишемического инсульта (обзор литературы) / А. В. Луговая, В. С. Эмануэль, Н. М. Калинина [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2020. – Т. 65. – № 7. – С. 428-434.

23. Мареев, Ю. В. ЭПОХА: Эпидемиология фибрилляции предсердий в репрезентативной выборке Европейской части Российской Федерации / Ю. В. Мареев, Д. С. Поляков, Н. Г. Виноградова Н.Г. [и др.] // Кардиология. – 2022. – Т. 62. – № 4. – С. 12–19.

24. Мартынов, М. Ю. Окислительный стресс в патогенезе церебрального инсульта и его коррекция / М. Ю. Мартынов, М. В. Журавлева, Н. С. Васюкова [и др.] //

Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2023. – Т. 123. – № 1. – С. 16-27.

25. Марцевич, С. Ю. Качество лекарственной терапии больных, перенесших мозговой инсульт, в зависимости от наличия или отсутствия сахарного диабета, на амбулаторном этапе регистра РЕГИОН-М. / С. Ю. Марцевич, С. Н. Толпыгина, А. В. Загребельный [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20. – № 5. – С. 60-66.

26. Неврология: Национальное руководство. Том 1. / Е. И. Гусев, А. Н. Коновалов, В. И. Скворцова, А. Б. Гехт: под. ред. Е. И. Гусева, А. Н. Коновалов, В. И. Скворцова, А. Б. Гехт. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 880 с.

27. Остроумова, О. Д. Лекарственно-индуцированная фибрилляция предсердий, ассоциированная с приемом сердечно-сосудистых лекарственных средств / О. Д. Остроумова, М. С. Черняева, А. Г. Комарова [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. – 2020. – № 6. – С 5-13.

28. Остроумова, О. Д. Лекарственно-индуцированная фибрилляция/трепетание предсердий, ассоциированная с приемом лекарственных средств, влияющих на центральную нервную систему / О. Д. Остроумова, М. С. Черняева, О. М. Масленникова [и др.] // Фарматека. – 2021. – № 3. – С. 10-17.

29. Охота, С. Д. Фактор фон Виллебранда и сердечно-сосудистая патология / С. Д. Охота, С. Г. Козлов, Ю. Н. Автаева [и др.] // Атеросклероз и Дислипидемии. – 2022. – Т. 4. – № 49. – С. 10–24.

30. Пантелеев, М. А. Пространственная организация биохимических процессов на микроуровне / М. А. Пантелеев, А. М. Шибеко, Д. Ю. Нечипуренко [и др.] // Биологические мембраны: Журнал мембранной и клеточной биологии. – 2022/ Т. 39. – № 3. – С. 163-171.

31. Петров, В. И. Фармакодинамика оральных антикоагулянтов у больных с фибрилляцией предсердий в остром периоде ишемического инсульта / В. И. Петров, А. С. Герасименко, В. С. Горбатенко [и др.] // Фармация и фармакология. – 2020. – Т. 8. – № 4. – С. 222-232.

32. Пирогов, А. Л. Гепарин-индуцированная тромбоцитопения при сердечно-сосудистых вмешательствах. механизмы развития, диагностики и методы коррекции / А. Л. Пирогов // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2014. – Т. 4. – С. 95–103.
33. Рудой, А. С. Открытое овальное окно и ассоциированные клинические состояния / А. С. Рудой, А. А. Бова, Т. А. Нехайчик // Клиническая медицина. – 2017. – Т. 95. – № 5. – С. 607-612.
34. Ткачева, О. Н. Дабигатран в профилактике инсульта при неклапанной фибрилляции предсердий: сложные клинические ситуации в реальной практике / О. Н. Ткачева, Д. У. Акашева // Терапевтический архив. – 2014. – Т.86. – № 4. – С. 103-107.
35. Хасанова, Д. Р. Геморрагическая трансформация инфаркта мозга: классификация, патогенез, предикторы и влияние на функциональный исход / Д. Р. Хасанова, М. Н. Калинин, М. М. Ибатуллин [и др.] // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2019. – Т. 13. – № 2. – С. 47–59.
36. Чан, М. Д. Разнонаправленные эффекты тромбина на процессы гемокоагуляции и возможность их контроля в неврологии / М. Д. Чан, А. Н. Ясаманова, Г. Г. Авакян [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2024 – Т. 124. – № 3-2. – С. 42-48.
37. Шамалов, Н. А. Анализ динамики основных типов инсульта и патогенетических вариантов ишемического инсульта / Н. А. Шамалов, Л. В. Стаховская, О. А. Ключихина [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2019. – Т. 119. – № 3. – С. 5–10.
38. Шамалов, Н. А. Тромболитическая терапия ишемического инсульта препаратом Ревелиза: результаты международного многоцентрового наблюдательного исследования ПРИМА / Н. А. Шамалов, Д. Р. Хасанова, С. В. Марченко [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2025. – Т. 17. – № 1. – С. 57–66.

39. Ясаманова, А. Н. Гемостаз и липиды крови при острой и хронической ишемии головного мозга: дис... докт. мед. наук : 14.00.13 / Ясаманова Альбина Николаевна. – М., 2005. – 306 с.
40. Яшин, С. М. Атриопатия и фибрилляция предсердий. Часть I / С. М. Яшин, Ю. В. Шубик // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. – 2022. – Т. 17. – № 4. – С. 254–271.
41. Abboud, H. Insular involvement in brain infarction increases risk for cardiac arrhythmia and death / H. Abboud, S. Berroir, J. Labreuche [et al.] // *Annals of Neurology*. – 2006. – Т. 59. – № 4. – P. 691-9.
42. Akoum, N. Association of atrial fibrosis quantified using LGE-MRI with atrial appendage thrombus and spontaneous contrast on transesophageal echocardiography in patients with atrial fibrillation / N. Akoum, G. Fernandez, B. Wilson [et al.] // *J Cardiovasc Electrophysiol*. – 2013. – Т. 24. – № 10. – P. 1104-9.
43. Akoum, N. Assessment and impact of cardiac fibrosis on atrial fibrillation / N. Akoum, N. Marrouche // *Curr Cardiol Rep*. – 2014. – Т. 16. – № 8. – P. 518.
44. Allen, C. L. Risk factors for ischaemic stroke / C. L. Allen, U. Bayraktutan // *Int J Stroke*. – 2008. – Т. 3. – № 2. – P. 105-16.
45. Altavilla, R. Anticoagulation After Stroke in Patients With Atrial Fibrillation / R. Altavilla, V. Caso, F. Bandini [et al.] // *Stroke*. – 2019. – Т. 50. – № 8. – P. 2093-2100.
46. Anan, A. R. Left Atrial Appendage Morphology as a Determinant for Stroke Risk Assessment in Atrial Fibrillation Patients: Systematic Review and Meta-Analysis / A. R. Anan, J. Fareed, J. Suhaib [et al.] // *J Atr Fibrillation*. – 2019. – Т. 12. – № 2. – P. 2183.
47. Ayuso-Dolado, S. A novel cell-penetrating peptide targeting calpain-cleavage of PSD-95 induced by excitotoxicity improves neurological outcome after stroke / S. Ayuso-Dolado, G. M. Esteban-Ortega, O. G. Vidaurre [et al.] // *Theranostics*. – 2021. – Т. 11. – № 14. – P. 6746-6765.
48. Bacigaluppi, M. Insights from thrombi retrieved in stroke due to large vessel occlusion / M. Bacigaluppi, A. Semerano, G. S. Gullotta [et al.] // *J Cereb Blood Flow Metab*. – 2019. – Т. 39. – № 8. – P. 1433-1451.

49. Ballestri, S. Risk and Management of Bleeding Complications with Direct Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism: a Narrative Review / S. Ballestri, E. Romagnoli, D. Arioli [et al.] // *Adv Ther.* – 2023. – T. 40. – № 1. – P. 41-66.
50. Barakzie, A. Coagulation biomarkers for ischemic stroke / A. Barakzie, A. J. G. Jansen, H. Ten Cate [et al.] // *Res Pract Thromb Haemost.* – 2023. – T. 7. – № 4. – P. 100160.
51. Bauer, K. A. Recent progress in anticoagulant therapy: oral direct inhibitors of thrombin and factor Xa / K. A. Bauer // *J Thromb Haemost.* – 2011. – T. 9 Suppl 1. – P. 12-9.
52. Bavishi, A. Addressing Comorbidities in Heart Failure: Hypertension, Atrial Fibrillation, and Diabetes / A. Bavishi, R. B. Patel // *Heart Fail Clin.* – 2020. – T. 16. – № 4. – P. 441-456.
53. Beinart, R. Left atrial appendage dimensions predict the risk of stroke/TIA in patients with atrial fibrillation / R. Beinart, E. K. Heist, J. B. Newell [et al.] // *J Cardiovasc Electrophysiol.* – 2011. – T. 22. – № 1. – P. 10-5.
54. Bernal, E. Conservative management in very elderly patients with severe aortic stenosis: Time to change? / E. Bernal, A. Ariza-Solé, F. Formiga [et al.] // *J Cardiol.* – 2017. – T. 69. – № 6. – P. 883-887.
55. Beurskens, D. M. H. The Anticoagulant and Nonanticoagulant Properties of Heparin / D. M. H. Beurskens, J. P. Huckriede, R. Schrijver [et al.] // *Thromb Haemost.* – 2020. – T. 120. – № 10. – P. 1371-1383.
56. Blair, H. A. Dabigatran Etexilate: A Review in Nonvalvular Atrial Fibrillation / H. A. Blair, G. M. Keating // *Drugs.* – 2017. – T. 77. – № 3. – P. 331-344.
57. Bonde, A. N. Rivaroxaban Versus Apixaban for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation / A. N. Bonde, T. Martinussen, C. J. Y. Lee [et al.] // *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes.* – 2020. – T. 13. – № 4.
58. Bortot, M. Turbulent Flow Promotes Cleavage of VWF (von Willebrand Factor) by ADAMTS13 (A Disintegrin and Metalloproteinase With a Thrombospondin Type-1

Motif, Member 13) / M. Bortot, K. Ashworth, A. Sharifi [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2019. – T. 39. – № 9. – P. 1831-1842.

59. Bourguignon, A. Update on platelet procoagulant mechanisms in health and in bleeding disorders / A. Bourguignon, S. Tasneem, C. P. M. Hayward // *Int J Lab Hematol.* – 2022. – T. 44. – P. 89-100.

60. Brown, G. C. Eaten alive! Cell death by primary phagocytosis: 'phagoptosis' / G. C. Brown, J. J. Neher // *Trends Biochem Sci.* – 2012. – T. 37. – № 8. – P. 325-32.

61. Brown, G. C. Cell death by phagocytosis / G. C. Brown // *Nat Rev Immunol.* – 2024. – T. 24. – № 2. – P. 91-102.

62. Burrell, L. D. Usefulness of left atrial appendage volume as a predictor of embolic stroke in patients with atrial fibrillation / L. D. Burrell, B. D. Horne, J. L. Anderson [et al.] // *Am J Cardiol.* – 2013. – T. 112. – № 8. – P. 1148-52.

63. Camerlingo, M. Inherited protein C deficiency and nonhemorrhagic arterial stroke in young adults / M. Camerlingo, G. Finazzi, L. Casto [et al.] // *Neurology.* – 1991. – T. 41. – № 9. – P. 1371-3.

64. Camerlingo, M. Intravenous heparin started within the first 3 hours after onset of symptoms as a treatment for acute nonlacunar hemispheric cerebral infarctions / M. Camerlingo, P. Salvi, G. Belloni [et al.] // *Stroke.* – 2005. – T. 36. – № 11. – P. 2415-20.

65. Chang, P. Y. Oral Anticoagulation Timing in Patients with Acute Ischemic Stroke and Atrial Fibrillation / P. Y. Chang, W. T. Wang, W. L. Wu [et al.] // *Thromb Haemost.* – 2022. – T. 122. – № 6. – P. 939-950.

66. Choi, J. H. Adenosine diphosphate-induced platelet aggregation might contribute to poor outcomes in atrial fibrillation-related ischemic stroke / J. H. Choi, J. K. Cha, J. T. Huh // *J Stroke Cerebrovasc Dis.* – 2014. – T. 23. – № 3. – P. 215-20.

67. Choi, S. E. Atrial fibrillation and stroke / S. E. Choi, D. Sagris, A. Hill [et al.] // *Expert Review of Cardiovascular Therapy.* – 2023. – T. 21. – № 1. – P. 35-56.

68. Cines, D. B. Clot contraction: compression of erythrocytes into tightly packed polyhedra and redistribution of platelets and fibrin / D. B. Cines, T. Lebedeva, C. Nagaswami [et al.] // *Blood*. – 2014. – T. 123. – № 10. – P. 1596-603.
69. Collins-Yoder, A. S. Thrombocytopenia: Effect in Ischemic and Hemorrhagic Stroke / A. S. Collins-Yoder, C. B. Hines //. – 2021. – T. 40. – № 3. – P. 139-148.
70. Correale, M. Switch to direct anticoagulants and improved endothelial function in patients with chronic heart failure and atrial fibrillation / M. Correale, A. Leopizzi, A. Mallardi [et al.] // *Thromb Res*. – 2020. – T. 195. – P. 16-20.
71. Croles, F. N. Risk of Venous Thrombosis in Antithrombin Deficiency: A Systematic Review and Bayesian Meta-analysis / F. N. Croles, J. Borjas-Howard, K. Nasserinejad [et al.] // *Semin Thromb Hemost*. – 2018. – T. 44. – № 4. – P. 315-326.
72. Dale, G. L. Procoagulant Platelets: Further Details but Many More Questions / G. L. Dale // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. – 2017. – T. 37. – № 9. – P. 1596-1597.
73. Deitelzweig, S. Clinical Impact of Switching or Continuation of Apixaban or Rivaroxaban among Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation / S. Deitelzweig, A. Kang, J. Jiang [et al.] // *J Clin Med*. – 2024. – T. 13. – № 4. – P. e1073.
74. del Zoppo, G. J. The role of platelets in ischemic stroke / G. J. del Zoppo // *Neurology*. – 1998. – T. 51. – № 3. – P. 9-14.
75. Denorme, F. Procoagulant platelets: novel players in thromboinflammation / F. Denorme, R. A. Campbell // *Am J Physiol Cell Physiol*. – 2022. – T. 323. – № 4. – P. 951-958.
76. DeWald, T. A. Anticoagulants: Pharmacokinetics, Mechanisms of Action, and Indications / T. A. DeWald, J. B. Washam, R. C. Becker // *Neurosurg Clin N Am*. – 2018. – T. 29. – № 4. – P. 503-515.
77. Di Biase, L. Does the left atrial appendage morphology correlate with the risk of stroke in patients with atrial fibrillation? Results from a multicenter study / L. Di Biase, P. Santangeli, M. Anselmino [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2012. – T. 60. – № 6. – P. 531-8.

78. Dinarvand, P. Protein C Deficiency / P. Dinarvand, K. A. Moser // Arch Pathol Lab Med. – 2019. – T. 143. – № 10. – P. 1281-1285.
79. Douxfils, J. Impact of dabigatran on a large panel of routine or specific coagulation assays. Laboratory recommendations for monitoring of dabigatran etexilate / J. Douxfils, F. Mullier, S. Robert [et al.] // Thromb Haemost. – 2012. – T. 107. – № 5. – P. 985-97.
80. Douxfils, J. Estimation of dabigatran plasma concentrations in the perioperative setting. An ex vivo study using dedicated coagulation assays / J. Douxfils, S. Lessire, A. S. Dincq [et al.] // Thromb Haemost. – 2015. – T. 113. – № 4. – P. 862-9.
81. Drakeford, C. von Willebrand factor links primary hemostasis to innate immunity / C. Drakeford, S. Aguila, F. Roche [et al.] // Nature Communications. – 2022. – T. 13. – № 1. – P. 6320.
82. Dudzińska-Szczerba, K. Association Between Left Atrial Appendage Morphology and Function and the Risk of Ischaemic Stroke in Patients with Atrial Fibrillation / K. Dudzińska-Szczerba, P. Kułakowski, I. Michałowska [et al.] // Arrhythm Electrophysiol Rev. – 2022. – T. 11. – P. 09.
83. Eikelboom, J. W. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Mechanical Heart Valves / J. W. Eikelboom, S. J. Connolly, M. Brueckmann [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2013. – T. 369. – № 13. – P. 1206-1214.
84. Elsheikh, S. Atrial fibrillation and stroke: State-of-the-art and future directions / S. Elsheikh, A. Hill, G. Irving [et al.] // Curr Probl Cardiol. – 2024. – T. 49. – № 1. – P. 102181.
85. Estornes, Y. N-glycosylation of mouse TRAIL-R restrains TRAIL-induced apoptosis / Y. Estornes, Y. Dondelinger, K. Weber [et al.] // Cell Death Dis. – 2018. – T. 9. – № 5. – P. 494.
86. Fan, J. Global Burden, Risk Factor Analysis, and Prediction Study of Ischemic Stroke, 1990-2030 / J. Fan, X. Li, X. Yu [et al.] // Neurology. – 2023. – T. 101. – № 2. – P. 137-150.

87. Fateh-Moghadam, S. Hyperresponsiveness of platelets in ischemic stroke / S. Fateh-Moghadam, P. Htun, B. Tomandl [et al.] // *Thromb Haemost.* – 2007. – T. 97. – № 6. – P. 974-8.
88. Fisher, M. J. Brain regulation of thrombosis and hemostasis: from theory to practice / M. J. Fisher // *Stroke.* – 2013. – T. 44. – № 11. – P. 3275-85.
89. Fitzgerald, S. Platelet-Rich Emboli in Cerebral Large Vessel Occlusion Are Associated With a Large Artery Atherosclerosis Source / S. Fitzgerald, D. Dai, S. Wang [et al.] // *Stroke.* – 2019. – T. 50. – № 7. – P. 1907-1910.
90. Fujimoto, S. What Is the Best Anticoagulant Therapy in Acute-Phase Ischemic Stroke With Nonvalvular Atrial Fibrillation? / S. Fujimoto // *Circulation Journal.* – 2022. – T. 86. – № 6. – P. 964-965.
91. Goh, F. Q. Characteristics and outcomes of aortic stenosis patients with and without stroke / F. Q. Goh, C. H. Sia, B. Y. Q. Tan [et al.] // *European Heart Journal.* – 2023. – T. 44. – № 1. – P. 83.
92. Hansen, J. B. Differential effects of low molecular weight heparin and unfractionated heparin on circulating levels of antithrombin and tissue factor pathway inhibitor (TFPI): a possible mechanism for difference in therapeutic efficacy / J. B. Hansen, P. M. Sandset // *Thromb Res.* – 1998. – T. 91. – № 4. – P. 177-81.
93. Helin, T. A. Laboratory assessment of novel oral anticoagulants: method suitability and variability between coagulation laboratories / T. A. Helin, A. Pakkanen, R. Lassila [et al.] // *Clin Chem.* – 2013. – T. 59. – № 5. – P. 807-14.
94. Ho-Tin-Noé, B. Thrombus composition and thrombolysis resistance in stroke / B. Ho-Tin-Noé, J. P. Desilles, M. Mazighi // *Res Pract Thromb Haemost.* – 2023. – T. 7. – № 4. – P. 100178.
95. Hong, J. M. Hemorrhagic Transformation After Ischemic Stroke: Mechanisms and Management / J. M. Hong, D. S. Kim, M. Kim // *Front Neurol.* – 2021. – T. 12. – № 2. – P. 703258.

96. Induruwa, I. Platelet surface receptor glycoprotein VI-dimer is overexpressed in stroke: The Glycoprotein VI in Stroke (GYPSIE) study results / I. Induruwa, H. McKinney, C. Kempster [et al.] // PLoS One. – 2022. – T. 17. – № 1. – P. e0262695.
97. Ip, Y. M. B. Association of Alternative Anticoagulation Strategies and Outcomes in Patients With Ischemic Stroke While Taking a Direct Oral Anticoagulant / Y. M. B. Ip, K. K. Lau, H. Ko [et al.] // Neurology. – 2023. – T. 101. – № 4. – P. 358-369.
98. Kamel, H. Cardioembolic Stroke / H. Kamel, J. S. Healey // Circ Res. – 2017. – T. 120. – № 3. – P. 514–526.
99. Kamel, H. Atrial Fibrillation and Mechanisms of Stroke: Time for a New Model / H. Kamel, P. M. Okin, M. S. Elkind [et al.] // Stroke. – 2016. – T. 47. – № 3. – P. 895-900.
100. Kanazawa, K. Baseline platelet count may predict short-term functional outcome of cerebral infarction / K. Kanazawa, N. Miyamoto, K. Hira [et al.] // BMC Neurol. – 2022. – T. 22. – № 1. – P. 314.
101. Karaszewski, B. Early brain temperature elevation and anaerobic metabolism in human acute ischaemic stroke / B. Karaszewski, J. M. Wardlaw, I. Marshall [et al.] // Brain. – 2009. – T. 132. – № 4. – P. 955-64.
102. Kataoka, S. Activation of thrombosis and fibrinolysis following brain infarction / S. Kataoka, G. Hirose, A. Hori [et al.] // J Neurol Sci. – 2000. – T. 181. – № 1-2. – P. 82-8.
103. Kayagaki, N. Control of Cell Death in Health and Disease / N. Kayagaki, J. D. Webster, K. Newton // Annu Rev Pathol. – 2024. – T. 19. – P. 157-180.
104. Kirkpatrick, A. C. Increased platelet procoagulant potential predicts recurrent stroke and TIA after lacunar infarction / A. C. Kirkpatrick, A. S. Vincent, G. L. Dale [et al.] // J Thromb Haemost. – 2020. – T. 18. – № 3. – P. 660-668.
105. Kleinschnitz, C. Targeting platelets in acute experimental stroke: impact of glycoprotein Ib, VI, and IIb/IIIa blockade on infarct size, functional outcome, and intracranial bleeding / C. Kleinschnitz, M. Pozgajova, M. Pham [et al.] // Circulation. – 2007. – T. 115. – № 17. – P. 2323-30.

106. Kovacevic, K. D. Von Willebrand factor antigen levels predict major adverse cardiovascular events in patients with carotid stenosis of the ICARAS study / K. D. Kovacevic, F. J. Mayer, B. Jilma [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2019. – T. 290. – P. 31-36.
107. Kuriakose, D. Pathophysiology and Treatment of Stroke: Present Status and Future Perspectives / D. Kuriakose, Z. Xiao // *Int J Mol Sci*. – 2020. – T. 21. – № 20. – P. e 7609.
108. Laridan, E. Neutrophil extracellular traps in ischemic stroke thrombi / E. Laridan, F. Denorme, L. Desender [et al.] // *Ann Neurol*. – 2017. – T. 82. – № 2. – P. 223-232.
109. Lee, R. H. Platelet Signal Transduction, in *Platelets* / R. H. Lee, L. Stefanini, W. Bergmeier ; edited by A. D. Michelson. – New York : Academic Press, 2019. – P. 329-348.
110. Liebeskind, D. S. CT and MRI early vessel signs reflect clot composition in acute stroke / D. S. Liebeskind, N. Sanossian, W. H. Yong [et al.] // *Stroke*. – 2011. – T. 42. – № 5. – P. 1237-43.
111. Lin, H. J. Newly diagnosed atrial fibrillation and acute stroke. The Framingham Study / H. J. Lin, P. A. Wolf, E. J. Benjamin [et al.] // *Stroke*. – 1995. – T. 26. – № 9. – P. 1527-30.
112. Linke, B. Activated Platelets Induce an Anti-Inflammatory Response of Monocytes/Macrophages through Cross-Regulation of PGE(2) and Cytokines / B. Linke, Y. Schreiber, B. Picard-Willems [et al.] // *Mediators Inflamm*. – 2017. – T. 2017. – P. 1463216.
113. Linz, D. Atrial fibrillation: epidemiology, screening and digital health / D. Linz, M. Gawalko, K. Betz [et al.] // *Lancet Reg Health Eur*. – 2024. – T. 37. – P. e100786.
114. Lippi, G. Venous and Arterial Thromboses: Two Sides of the Same Coin? / G. Lippi, E. J. Favaloro // *Semin Thromb Hemost*. – 2018. – T. 44. – № 3. – P. 239-248.
115. Lupercio, F. Left atrial appendage morphology assessment for risk stratification of embolic stroke in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis / F. Lupercio, J. Carlos Ruiz, D. F. Briceno [et al.] // *Heart Rhythm*. – 2016. – T. 13. – № 7. – P. 1402-9.

116. Lv, M. Risk of Intracranial Hemorrhage Caused by Direct Oral Anticoagulants for Stroke Prevention in Patients With Atrial Fibrillation (from a Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials) / M. Lv, T. Wu, S. Jiang [et al.] // *Am J Cardiol.* – 2022. – T. 162. – P. 92-99.
117. Majid, Z. Protein C Deficiency as a Risk Factor for Stroke in Young Adults: A Review / Z. Majid, F. Tahir, J. Ahmed [et al.] // *Cureus.* – 2020. – T. 12. – № 3. – P. e7472.
118. Mao, R. Neuronal Death Mechanisms and Therapeutic Strategy in Ischemic Stroke / R. Mao, N. Zong, Y. Hu [et al.] // *Neurosci Bull.* – 2022. – T. 38. – № 10. – P. 1229-1247.
119. Marder, V. J. Analysis of thrombi retrieved from cerebral arteries of patients with acute ischemic stroke / V. J. Marder, D. J. Chute, S. Starkman [et al.] // *Stroke.* – 2006. – T. 37. – № 8. – P. 2086-93.
120. Mari, D. Hemostasis and ageing / D. Mari, G. Ogliari, D. Castaldi [et al.] // *Immun Ageing.* – 2008. – T. 5. – P. 12.
121. Martinez, H. R. Ischemic stroke due to deficiency of coagulation inhibitors. Report of 10 young adults / H. R. Martinez, R. A. Rangel-Guerra, L. J. Marfil // *Stroke.* – 1993. – T. 24. – № 1. – P. 19-25.
122. McCarty, D. Factor Xa inhibitors: a novel therapeutic class for the treatment of nonvalvular atrial fibrillation / D. McCarty, A. Robinson // *Ther Adv Cardiovasc Dis.* – 2016. – T. 10. – № 1. – P. 37-49.
123. McCormack, P. L. Edoxaban: a review in nonvalvular atrial fibrillation / P. L. McCormack // *Am J Cardiovasc Drugs.* – 2015. – T. 15. – № 5. – P. 351-61.
124. Mehic, D. Natural anticoagulants: A missing link in mild to moderate bleeding tendencies / D. Mehic, M. Colling, I. Pabinger [et al.] // *Haemophilia.* – 2021. – T. 27. – № 5. – P. 701-709.
125. Miike, T. Influence of high-dose antithrombin on platelet function and blood coagulation / T. Miike, Y. Sakamoto, S. Narumi [et al.] // *Acute Med Surg.* – 2021. – T. 8. – № 1. – P. e648.

126. Milling, T. J. J. Final Study Report of Andexanet Alfa for Major Bleeding With Factor Xa Inhibitors / T. J. Jr. Milling, S. Middeldorp, L. Xu [et al.] // *Circulation*. – 2023. – T. 147. – № 13. – P. 1026-1038.
127. Mohamed, H. Antithrombotic therapy in patients with prosthetic heart valves / H. Mohamed // *Libyan J Med*. – 2009. – T. 4. – № 1. – P. 54-6.
128. Morishima, Y. Laboratory measurements of the oral direct factor Xa inhibitor edoxaban: comparison of prothrombin time, activated partial thromboplastin time, and thrombin generation assay / Y. Morishima, C. Kamisato // *Am J Clin Pathol*. – 2015. – T. 143. – № 2. – P. 241-7.
129. Moujalled, D. Molecular mechanisms of cell death in neurological diseases / D. Moujalled, A. Strasser, J. R. Liddell // *Cell Death & Differentiation*. – 2021. – T. 28. – № 7. – P. 2029-2044.
130. Nakazaki, M. Pharmacological Difference Between Platelet Aggregations in Cardioembolic Stroke Patients with Direct Oral Anticoagulants: A Pilot Study / M. Nakazaki, S. Oka, H. Magota [et al.] // *J Stroke Cerebrovasc Dis*. – 2022. – T. 31. – № 7. – P. 106520.
131. Nashaat, H.-A. H. Evaluation of platelets activity and reactivity as risk factors for acute ischemic non-embolic stroke in young adults / H.-A. H. Nashaat, A. E.-D. S. Abdelhamid, A. S. Ahmed [et al.] // *The Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*. – 2021. – T. 57. – № 1. – P. 133.
132. Neubauer, K. Endothelial cells and coagulation / K. Neubauer, B. Zieger // *Cell Tissue Res*. – 2022. – T. 387. – № 3. – P. 391-398.
133. Niesten, J. M. Histopathologic composition of cerebral thrombi of acute stroke patients is correlated with stroke subtype and thrombus attenuation / J. M. Niesten, I. C. van der Schaaf, L. van Dam [et al.] // *PLoS One*. – 2014. – T. 9. – № 2. – P. e88882.
134. Nonaka, S. Microglial clearance of focal apoptotic synapses / S. Nonaka, H. Nakanishi // *Neurosci Lett*. – 2019. – T. 707. – P. e134317.
135. Noordergraaf, F. A. Andexanet Alfa and its Clinical Application / F. A. Noordergraaf, M. Alings // *Heart Int*. – 2020. – T. 14. – № 1. – P. 20-23.

136. Ogata, J. Heart and vessel pathology underlying brain infarction in 142 stroke patients / J. Ogata, C. Yutani, R. Otsubo [et al.] // *Ann Neurol.* – 2008. – T. 63. – № 6. – P. 770-81.
137. Onishi, A. Heparin and anticoagulation / A. Onishi, K. St Ange, J. S. Dordick [et al.] // *Front Biosci (Landmark Ed).* – 2016. – T. 21. – № 7. – P. 1372-92.
138. Ozaki, Y. Platelet GPIb-IX-V-dependent signaling / Y. Ozaki, N. Asazuma, K. Suzuki-Inoue [et al.] // *J Thromb Haemost.* – 2005. – T. 3. – № 8. – P. 1745-51.
139. Paciaroni, M. Hemorrhagic Transformation in Patients With Acute Ischemic Stroke and Atrial Fibrillation: Time to Initiation of Oral Anticoagulant Therapy and Outcomes / M. Paciaroni, F. Bandini, G. Agnelli [et al.] // *J Am Heart Assoc.* – 2018. – T. 7. – № 22. – P. e010133.
140. Patil, S. Characterising acute ischaemic stroke thrombi: insights from histology, imaging and emerging impedance-based technologies / S. Patil, J. Darcourt, P. Messina [et al.] // *Stroke Vasc Neurol.* – 2022. – T. 7. – № 4. – P. 353-363.
141. Paul, B. Z. Molecular mechanism of thromboxane A₂-induced platelet aggregation. Essential role for p2t(ac) and alpha(2a) receptors / B. Z. Paul, J. Jin, S. P. Kunapuli // *J Biol Chem.* – 1999. – T. 274. – № 41. – P. e29108.
142. Perzborn, E. Effects of Rivaroxaban on Platelet Activation and Platelet-Coagulation Pathway Interaction: In Vitro and In Vivo Studies / E. Perzborn, S. Heitmeier, V. Laux // *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* – 2015. – T. 20. – № 6. – P. 554-62.
143. Pham, M. Sustained reperfusion after blockade of glycoprotein-receptor-Ib in focal cerebral ischemia: an MRI study at 17.6 Tesla / M. Pham, X. Helluy, C. Kleinschnitz [et al.] // *PLoS One.* – 2011. – T. 6. – № 4. – P. e18386.
144. Pilli, V. S. The Journey of Protein S from an Anticoagulant to a Signaling Molecule / V. S. Pilli, W. Plautz, R. Majumder // *JSM Biochem Mol Biol.* – 2016. – T. 3. – № 1. – P. e1014.
145. Poletti, L. F. Structural aspects of heparin responsible for interactions with von Willebrand factor / L. F. Poletti, K. E. Bird, D. Marques [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 1997. – T. 17. – № 5. – P. 925-31.

146. Prodan, C. I. Acute hemorrhagic complications are associated with lower coated-platelet levels in non-lacunar brain infarction / C. I. Prodan, J. A. Stoner, G. L. Dale // *J Thromb Haemost.* – 2015. – T. 13. – № 12. – P. 2233-9.
147. Qi, F. Clinical characteristics, adherence to anticoagulation therapy and prognosis in patients with atrial fibrillation: a real-life study / F. Qi, J. Wu, Z. Xia [et al.] // *BMC Cardiovasc Disord.* – 2025. – T. 25. – № 1. – P. 263.
148. Qin, C. Signaling pathways involved in ischemic stroke: molecular mechanisms and therapeutic interventions / C. Qin, S. Yang, Y. H. Chu [et al.] // *Signal Transduct Target Ther.* – 2022. – T. 7. – № 1. – P. e215.
149. Rau, J. C. Serpins in thrombosis, hemostasis and fibrinolysis / J. C. Rau, L. M. Beaulieu, J. A. Huntington [et al.] // *J Thromb Haemost.* – 2007. – T. 5. – № 1. – P. 102-15.
150. Rezaie, A. R. Antithrombin: An anticoagulant, anti-inflammatory and antibacterial serpin / A. R. Rezaie, H. Giri // *J Thromb Haemost.* – 2020. – T. 18. – № 3. – P. 528-533.
151. Rodgers, G. M. Antithrombin Therapy: Current State and Future Outlook / G. M. Rodgers, A. Mahajerin // *Clin Appl Thromb Hemost.* – 2023. – T. 29. – P. e10760296231205279.
152. Roshal, M. Protein C Deficiency Evaluation, in *Transfusion Medicine and Hemostasis (Third Edition)* / M. Roshal, M. Reyes Gil ; edited by B. H. Shaz, C. D. Hillyer, M. Reyes Gil. – Amsterdam : Elsevier Science, 2019. – P. 887-892.
153. Ruggeri, Z. M. Platelet adhesion under flow / Z. M. Ruggeri // *Microcirculation.* – 2009. – T. 16. – № 1. – P. 58-83.
154. Sadeghi, F. Platelet count and mean volume in acute stroke: a systematic review and meta-analysis / F. Sadeghi, S. Kovács, K. S. Zsóri [et al.] // *Platelets.* – 2020. – T. 31. – № 6. – P. 731-739.
155. Salaudeen, M. A. Understanding the Pathophysiology of Ischemic Stroke: The Basis of Current Therapies and Opportunity for New Ones / M. A. Salaudeen, N. Bello, R. N. Danraka [et al.] // *Biomolecules.* – 2024. – T. 14. – № 3. – P. e305.

156. Samama, M. M. In vitro study of the anticoagulant effects of edoxaban and its effect on thrombin generation in comparison to fondaparinux / M. M. Samama, J. Mendell, C. Guinet [et al.] // *Thromb Res.* – 2012. – T. 129. – № 4. – P. 77-82.
157. Samuelson, B. T. Laboratory Assessment of the Anticoagulant Activity of Direct Oral Anticoagulants: A Systematic Review / B. T. Samuelson, A. Cuker, D. M. Siegal [et al.] // *Chest.* – 2017. – T. 151. – № 1. – P. 127-138.
158. Sang, H. Values of Baseline Posterior Circulation Acute Stroke Prognosis Early Computed Tomography Score for Treatment Decision of Acute Basilar Artery Occlusion / H. Sang, F. Li, J. Yuan [et al.] // *Stroke.* – 2021. – T. 52. – № 3. – P. 811-820.
159. Saric, M. Guidelines for the Use of Echocardiography in the Evaluation of a Cardiac Source of Embolism / M. Saric, A. C. Armour, M. S. Arnaout [et al.] // *J Am Soc Echocardiogr.* – 2016. – T. 29. – № 1. – P. 1-42.
160. Schiffer, S. The effect of rivaroxaban on biomarkers in blood and plasma: a review of preclinical and clinical evidence / S. Schiffer, S. Schwerts, S. Heitmeier // *J Thromb Thrombolysis.* – 2023. – T. 55. – № 3. – P. 449-463.
161. Seiffge, D. J. Ischemic Stroke despite Oral Anticoagulant Therapy in Patients with Atrial Fibrillation / D. J. Seiffge, G. M. De Marchis, M. Koga [et al.] // *Ann Neurol.* – 2020. – T. 87. – № 5. – P. 677-87.
162. Sekerdag, E. Cell Death Mechanisms in Stroke and Novel Molecular and Cellular Treatment Options / E. Sekerdag, I. Solaroglu, Y. Gursoy-Ozdemir // *Curr Neuroparmacol.* – 2018. – T. 16. – № 9. – P. 1396-1415.
163. Shaik, N. F. Platelets as drivers of ischemia/reperfusion injury after stroke / N. F. Shaik, R. F. Regan, U. P. Naik // *Blood Adv.* – 2021. – T. 5. – № 5. – P. 1576-1584.
164. Siegler, J. E. Factoring in Factor VIII With Acute Ischemic Stroke / J. E. Siegler, A. Samai, K. C. Albright [et al.] // *Clin Appl Thromb Hemost.* – 2015. – T. 21. – № 7. – P. 597-602.
165. Simons, N. Thrombus composition in acute ischemic stroke: a histopathological study of thrombus extracted by endovascular retrieval / N. Simons, P. Mitchell, R. Dowling, R. [et al.] // *J Neuroradiol.* – 2015. – T. 42. – № 2. – P. 86-92.

166. Singleton, M. J. Multiple Blood Biomarkers and Stroke Risk in Atrial Fibrillation: The REGARDS Study / M. J. Singleton, Y. Yuan, F. Z. Dawood [et al.] // J Am Heart Assoc. – 2021. – T. 10. – № 15. – P. e020157.
167. Sörös, P. Cardiovascular and neurological causes of sudden death after ischaemic stroke / P. Sörös, V. Hachinski // Lancet Neurol. – 2012. – T. 11. – № 2. – P. 179-88.
168. Sporns, P. B. Ischemic Stroke: What Does the Histological Composition Tell Us About the Origin of the Thrombus? / P. B. Sporns, U. Hanning, W. Schwindt [et al.] // Stroke. – 2017. – T. 48. – № 8. – P. 2206-2210.
169. Sposato, L. A. Atrial fibrillation detected after stroke is related to a low risk of ischemic stroke recurrence / L. A. Sposato, J. O. Cerasuolo, L. E. Cipriano [et al.] // Neurology. – 2018. – T. 90. – № 11. – P. 924-931.
170. Stangier, J. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects / J. Stangier, K. Rathgen, H. Stähle [et al.] // Br J Clin Pharmacol. – 2007. – T. 64. – № 3. – P. 292-303.
171. Steppich, B. Effect of the FXa inhibitors Rivaroxaban and Apixaban on platelet activation in patients with atrial fibrillation / B. Steppich, F. Dobler, L. C. Brendel [et al.] // J Thromb Thrombolysis. – 2017. – T. 43. – № 4. – P. 490-497.
172. Stretz, C. Ischaemic stroke in anticoagulated patients with atrial fibrillation / C. Stretz, T. Y. Wu, D. Wilson [et al.] // J Neurol Neurosurg Psychiatry. – 2021. – T. 92. – № 11. – P. 1164-1172.
173. Tabernero, D. Protein C inhibitor and other components of the protein C pathway in patients with acute deep vein thrombosis during heparin treatment / D. Tabernero, F. España, V. Vicente [et al.] // Thromb Haemost. – 1990. – T. 63. – № 3. – P. 380-2.
174. Tokunaga, K. Bridging Therapy With Heparin Before Starting Rivaroxaban in Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack With Non-Valvular Atrial Fibrillation / K. Tokunaga, M. Yasaka, K. Toyoda [et al.] // Circ J. – 2022. – T. 86. – № 6. – P. 958-963.
175. Tóth, N. K. Elevated Factor VIII and von Willebrand Factor Levels Predict Unfavorable Outcome in Stroke Patients Treated with Intravenous Thrombolysis / N. K.

Tóth, E. G. Székely, K. R. Czuriga-Kovács [et al.] // *Front Neurol.* – 2017. – T. 8. – P. 721.

176. Tuo, Q. Z. Mechanisms of neuronal cell death in ischemic stroke and their therapeutic implications / Q. Z. Tuo, S. T. Zhang, P. Lei // *Med Res Rev.* – 2022. – T. 42. – № 1. – P. 259-305.

177. Tutwiler, V. Shape changes of erythrocytes during blood clot contraction and the structure of polyhedrocytes / V. Tutwiler, A. R. Mukhitov, A. D. Peshkova [et al.] // *Sci Rep.* – 2018. – T. 8. – № 1. – P. e17907.

178. Wang, P. Heparin: An old drug for new clinical applications / P. Wang, L. Chi, Z. Zhang [et al.] // *Carbohydr Polym.* – 2022. – T. 295. – P. e119818.

179. Wang, X. Anticoagulants for acute ischaemic stroke / X. Wang, M. Ouyang, J. Yang [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2021. – T. 10. – № 10. – P. eCD000024.

180. Wang, X. X. Inflammation, apoptosis and autophagy as critical players in vascular dementia / X. X. Wang, B. Zhang, R. Xia [et al.] // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* – 2020. – T. 24. – № 18. – P. 9601-9614.

181. Wang, Y. Newly Detected Atrial Fibrillation after Acute Stroke: A Narrative Review of Causes and Implications / Y. Wang, Y. Qian, D. Smerin [et al.] // *Cardiology.* – 2019. – T. 144. – № 3-4. – P. 112-121.

182. Westein, E. Atherosclerotic geometries exacerbate pathological thrombus formation poststenosis in a von Willebrand factor-dependent manner / E. Westein, A. D. van der Meer, M. J. Kuijpers [et al.] // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2013. – T. 110. – № 4. – P. 1357-62.

183. Wichaiyo, S. Glenzocimab: A GPVI (Glycoprotein VI)-Targeted Potential Antiplatelet Agent for the Treatment of Acute Ischemic Stroke / S. Wichaiyo, W. Parichatikanond, W. Rattanavipanon // *Stroke.* – 2022. – T. 53. – № 11. – P. 3506-3513.

184. Yaghi, S. Ischaemic stroke on anticoagulation therapy and early recurrence in acute cardioembolic stroke: the IAC study / S. Yaghi, N. Henninger, J. A. Giles [et al.] // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* – 2021. – T. 92. – № 10. – P. 1062-1067.

185. Yan, J. Programmed Non-Apoptotic Cell Death in Hereditary Retinal Degeneration: Crosstalk between cGMP-Dependent Pathways and PARthanatos? / J. Yan, Y. Chen, Y. Zhu [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2021. – T. 22. – № 19. – P. e10567.
186. Yang, M. Platelet Count Predicts Adverse Clinical Outcomes After Ischemic Stroke or TIA: Subgroup Analysis of CNSR II / M. Yang, Y. Pan, Z. Li [et al.] // *Front Neurol.* – 2019. – T. 10. – P. e370.
187. Yang, W. S. Ferroptosis: Death by Lipid Peroxidation / W. S. Yang, B. R. Stockwell // *Trends Cell Biol.* – 2016. – T. 26. – № 3. – P. 165-176.
188. Yu, H. Childhood stroke associated with protein C and S deficiency / H. Yu, Y. Zhang, T. Wei [et al.] // . – 2024. – T. 30. – № 4. – P. e14479.
189. Zhang, G. Regulated necrosis, a proinflammatory cell death, potentially counteracts pathogenic infections / G. Zhang, J. Wang, Zh. Zhao [et al.] // *Cell Death Dis.* – 2022. – T. 13. – № 7. – P. e637.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Клинические примеры

Клинический пример №1

Больной К., 76 лет. Поступил в ГКБ №31 им. академика Г.М. Савельевой в 10:21 со слабостью и онемением в левых конечностях. Страдает артериальной гипертензией, сахарным диабетом 2-ого типа. Принимает метформин, инсулин детемир. Постоянно гипотензивную и тромботическую терапии не получал. Ухудшение состояние заметили родственники. Вызванная бригада скорой медицинской помощи и больной доставлен в стационар.

В момент поступления состояние пациента тяжелое. АД составило 144/85 мм рт.ст., ЧСС: 93 ударов/мин., тоны сердца приглушены. Нарушения ритма не наблюдалось.

При неврологическом осмотре во 2-й день ИИ пациент находился в ясном сознании (15 баллов при оценке по шкале Глазго), не полностью выполнял инструкции из-за невыраженных когнитивных нарушений. Менингеальных симптомов не наблюдалось. Зрачки правильной формы, симметричные и имели среднюю величину, фотореакции сохранены. Выявлялась правосторонняя гомонимная гемианопсия. Движения глазных яблок вверх, вниз и в стороны были в полном объеме. Центральный прозопарез справа. Слух не нарушен, отмечался мелкокоразмашистый горизонтальный нистагм при взгляде в стороны. Имелась легкая дизартрия без дисфонии и дисфагии. Наблюдался левосторонний гемипарез со снижением силы до 4 баллов с патологическим рефлексом Бабинского справа. Правосторонняя гемигипестезия и гемиатаксия. Оценка уровня неврологического дефицита по шкале NIHSS составила 9 баллов, степени инвалидности по шкале Рэнкин – 4 балла.

По данным нейровизуализации (КТ и МРТ головного мозга) регистрировались признаки острой ишемии в правом таламусе. Оценка по шкале ASPECTS составила 10 баллов, rs-ASPECTS – 9 баллов.

При проведения УЗДГ брахиоцефальных артерий: равномерно утолщен комплекса интима-медиа общих сонных артерий (1,2-1,3 мм) без значимых стенозов сонных артерий. Обнаруживались бляшки, стенозирующие просвет левой позвоночной артерии на уровне С3-С4 позвонков (на 60-65%). Правая позвоночная артерия не сужена (размеры артерий между поперечными отростками шейных позвонков 3,5 мм).

При УЗИ вен нижних конечностей исключали эхо-признаки нарушения проходимости в системе вен нижних конечностей.

По данным ЭКГ фибрилляция предсердий не отмечалась.

При исследовании ЭхоКГ фракция выброса составила 56%, наблюдались кальцинаты и атеросклероз аорты и аортального клапана. Дополнительные параметры аортального клапана: максимальная скорость потока 1 м/с, градиент систолического давления между левым желудочком и аортой 4 мм рт. ст.

В острейшем и остром периодах ИИ больному назначена антитромботическая терапия (гепарин натрия в суточной дозе 15000 МЕ и АСК 125 мг), а также антигипертензивная, гипогликемическую, гиполипидемическая и сосудистая терапия.

Результаты общего и биохимического анализа крови на 2-е сутки: тромбоциты $273,0 \times 10^9/\text{л}$, MPV 8,4 фл, PDW 17,0%, тромбокрит 0,23%, протромбиновое время 12,2 с., АЧТВ 32,4 с.; на 8-й день: тромбоциты $276,0 \times 10^9/\text{л}$, MPV 8,5 фл, PDW 17,0%, тромбокрит 0,23%, протромбиновое время 10,6 с., АЧТВ 33,6 с.; СКФ (по формуле СКД-EPI): 81 мл/мин/1,73м².

При анализе параметров сосудисто-тромбоцитарного гемостаза (таблица 26) регистрировалась высокая САТ в острейшем и остром периодах. Также отмечалась повышенная ристоцетин-индуцированная агрегация тромбоцитов на 8-й день заболевания. Активность vWF составила 130,5% на 2-й день и увеличивалась на 8-й день (160,2%, абсолютный прирост – 22,8%). Активность АТ-III и ПС находилась в пределах референсных значений.

Таблица 26: Параметры сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и физиологических антикоагулянтов у больного П., 70 лет в остром периоде ИИ.

Показатели	Референсные значения	На 2-й день	На 8-й день
САТ %	< 1,5	1,7	2,1
АДФ %	50 - 60	46,7	53,5
Ристоцетин %	50 - 60	56,8	65,7
Арахидоновая кислота %	< 60	41,4	16,1
Коллаген %	50 - 60	34,1	17,9
Эпинефрин %	50 - 60	17,1	18,4
vWF %	80 - 120	130,5	160,2
АТ-III	80 - 120	95,0	87,0
ПС	70 - 130	89,0	92,0

На 8-й день атеротромботического инсульта у больного наблюдалась положительная динамика с небольшим нарастанием мышечной силы. Сохранялась правосторонняя гемигипестезия, гемиатаксия. Пациент способен ходить с опорой на ходунки. Оценка по шкале NIHSS составила 6 баллов, по шкале Рэнкина – 3 балла, по шкале Ривермид – 6 баллов. Больной выписан на 14-й день заболевания.

Клинический пример №2

Больная Н., 65 лет. Была доставлена в ГКБ №31 им. академика Г.М. Савельевой в 12:10 с речевыми нарушениями. Долгое время страдает артериальной гипертензией, язвенной болезнью желудка, фибрилляцией предсердий, пароксизмальной формы. До развития КЭИ пероральные антикоагулянты не получала. Около 9:00 пациентка обнаружена соседкой с вышеуказанными жалобами. Вызвали бригаду скорой медицинской помощи и экстренно пациентка была доставлена в стационар.

При поступлении состояние тяжелое. АД составило 140/95 мм рт.ст., ЧСС: 60 ударов/мин, тоны сердца приглушены, ритм нарушен из-за мерцательной аритмии. Оценка по шкале CHA2DS2-VASc: 5, HAS-BLED: 5.

При неврологическом осмотре во 3-й день заболевания больная находилась в ясном сознании (15 баллов по шкале комы Глазго), не выполняла инструкции и

не ответила вопросы из-за сенсомоторной афазии. Менингеальные симптомы отсутствовали. Зрачки округлой формы, симметричные, средней величины, фотореакции сохранены. Гемианопсии не отмечалось. Движения глазных яблок вверх, вниз и в стороны в полном объеме. Лицо симметрично. Слух не нарушен, нистагма нет. Дизартрия не отмечена. Правосторонний гемипарез со снижением силы до 4 баллов. Патологических рефлексов не вызывалось. Чувствительность и координаторные пробы оценить невозможно из-за отсутствия речевого контакта. По шкале NIHSS: 9 баллов. Рэнкин: 3 балла.

При проведении КТ головного мозга в левой теменной доле, кровоснабжающейся бассейном левой средней мозговой артерии, визуализировался гиподенсивный гетерогенный участок неправильной формы, размером 55x33x48 мм, по шкале ASPECTS: 6 баллов, pc-ASPECTS: 10 баллов. Через 10 дней повторное исследование на гиподенсивном очаге появилась геморрагическая трансформация в виде петехиальных кровоизлияний.

По данным УЗДГ брахиоцефальных артерий: комплекс интима-медиа общих сонных артерий не утолщен (до 1,0 мм), гемодинамически значимых стенозов не выявлено. Позвоночные артерии не сужены (размеры артерий между поперечными отростками шейных позвонков слева 4,0 мм, справа 3,6 мм).

При УЗИ вен нижних конечностей эхо-признаков нарушения проходимости в системе вен нижних конечностей не выявлено.

По результату ЭКГ фибрилляции предсердий не выявлено.

При проведении ЭхоКГ фракция выброса составила 56%, отмечались кальцинаты и недостаточность митрального клапана, атеросклероз аорты, дилатация левого предсердия. Гемодинамические показатели аортального клапана: максимальная скорость потока 1 м/с, градиент систолического давления между левым желудочком и аортой 4 мм рт. ст.

В острейшем и остром периодах КЭИ пациентке была назначена антитромботическая терапия (парнапарин натрия в суточной дозе 4250 МЕ и АСК 125 мг), а также антигипертензивная, гиполипидемическая и сосудистая терапия.

При лабораторном исследовании на 2-е сутки наблюдались следующие параметры: тромбоциты $187,0 \times 10^9/\text{л}$, MPV 10,0 фл, PDW 17,8%, тромбоцитрит 0,19%, протромбиновое время 10,7 с., АЧТВ 28,6 с.; на 10-й день: тромбоциты $158,0 \times 10^9/\text{л}$, MPV 11,0 фл, PDW 17,4%, тромбоцитрит 0,17%; холестерин 3,7 ммоль/л, СКФ (по формуле СКД-EPI): 64 мл/мин/1,73м². Отмечалась гепарин-индуцированная тромбоцитопения 1-ого типа.

При анализе показателей сосудисто-тромбоцитарного гемостаза (таблица 27) наблюдались повышенные значения САТ, агрегации тромбоцитов с АДФ и ристоцетином как в острейшем, так и в остром периодах. Активность vWF усиливалась к 10-й сутки заболевания.

Таблица 27: Параметры сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и физиологических антикоагулянтов у больной Н., 65 лет в остром и раннем восстановительном периодах КЭИ

Показатели	Референсные значения	На 2-й день	На 10-й день	На 3 месяца
САТ %	< 1,5	2,3	4,3	0,4
АДФ %	50 - 60	66,0	62,0	41,0
Ристоцетин %	50 - 60	74,2	73,0	52,2
Арахидоновая кислота %	< 60	13,0	17,4	38,4
Коллаген %	50 - 60	40,0	55,0	49,8
Эпинефрин %	50 - 60	29,0	22,0	38,4
vWF %	80 - 120	95,4	128,5	71,4
АТ-III	80 - 120	121	108	76
ПС	70 - 130	103	104	138

На 10-й день заболевания отмечалась незначительное улучшение клинико-неврологической характеристики. Сохранялась сенсо-моторная афазия и правосторонний гемипарез. Оценка по шкале NIHSS составила 9 баллов, по шкале Рэнкина – 3 балла, по шкале Ривермид – 12 баллов. Больная выписана на 12-й день КЭИ.

При повторном обследовании на 3-й месяца наблюдалась положительная динамика неврологических симптомов. Сохранялась моторная афазия, отмечалось незначительное снижение мышечной силы в правых конечностях. Больная

самостоятельно ходила, спускала по леснице. Оценка по шкале Рэнкина составила 2 балла, по шкале Ривермид – 14 баллов. В качестве антитромботической терапии она получала апиксабан по 5 мг 2 раза/день. Исследование сосудисто-тромбоцитарного гемостаза выявлялись нормальные, либо слабо пониженные все параметры агрегационной активности тромбоцитов и vWF. Отмечалось снижение активности АТ-III (76%) с повышением ПС (138%), что указывало компенсаторные реакции эндогенных физиологических антикоагулянтов.

Клинический пример №3

Больной П., 70 лет. Был доставлен в ГКБ №31 им. академика Г.М. Савельевой в 03:07 с речевыми нарушениями и слабостью в левых конечностях.

Страдает гипертонической болезнью, постоянной формой фибрилляции предсердий, хроническим цистопиелонефритом. Ранее ППАК не получил. В 01:00 после сна впервые отмечались вышеуказанные жалобы. Вызвана бригада скорой медицинской помощи и экстренно пациент был доставлен в стационар.

При поступлении состояние тяжелое. АД составило 145/85 мм рт.ст., ЧСС: 84 ударов/мин., тоны сердца приглушены, ритм нарушен из-за мерцательной аритмии. Оценка по шкале CHA2DS2-VASc: 7, HAS-BLED: 3.

При неврологическом осмотре во 2-й день заболевания больной находился в ясном сознании (15 баллов по шкале комы Глазго), был ориентирован во времени, пространстве и собственной личности. Менингеальные симптомы отсутствовали. Зрачки округлой формы, узкие, симметричные, фотореакции снижены. Гемианопсия левосторонняя, нарушение лобного центра взора с поворотом глаз вправо. Центральный прозопарез слева. Слух не нарушен, нистагма нет. Девиация языка влево, моторная афазия, грубая дизартрия. Левосторонний гемипарез со снижением силы до 1 балла, снижение периостальных и сухожильных рефлексов слева. Вызывался рефлекс Бабинского с 2-х сторон. Тяжелая левосторонняя гемигипестезия. При исследовании координаторных проб была атаксия в правых конечностях, в левых конечностях не выполнял из-за пареза. По шкале NIHSS 17 баллов. Рэнкин 5.

Результаты инструментального исследования:

КТ головного мозга: визуализировалась гиперденсная правая СМА. Перфузионная КТ показала умеренно выраженное изменение перфузионных показателей в веществе головного мозга в правой теменно-височной области с формированием обширного очага ишемии. При КТ органов головы и шеи с контрастированием определялась окклюзия сегмента М1 правой средней мозговой артерии. По шкале ASPECTS: 7 баллов, рс-ASPECTS: 10 баллов.

УЗДГ брахиоцефальных артерий: утолщен комплекс интима-медиа общих сонных артерий: 1,1 мм (в норме до 1,0 мм), в области каротидной бифуркации выявились гиперэхогенные незначимые атеросклеротические бляшки (слева 10-15%, справа 15%). Позвоночные артерии не сужены (размеры артерий между поперечными отростками шейных позвонков слева 4,1 мм, справа 3,4 мм).

ЭКГ: Фибрилляция предсердий тахисистолическая форма.

ЭхоКГ: сниженная фракция выброса (45%), выявлялись кальцинаты аортального и митрального клапанов, атеросклероз аорты, дилатация обоих предсердий, недостаточность аортального и митрального клапанов (2 степени), наличие выпота в перикарде. Дополнительные показатели аортального клапана: максимальная скорость потока 1 м/с, градиент систолического давления между левым желудочком и аортой 4 мм рт. ст.

По данным УЗИ вен нижних конечностей не выявлено эхо-признаков острого тромбоза вен.

После подтвержденного диагноза КЭИ больной получал гепаринотерапию (гепарин натрия 15000 МЕ суточно), АСК 125 мг, антигипертензивную, кардиотоническую, сосудистую и гиполипидемическую терапия.

При лабораторном исследовании за 7-й день до летального исхода определялись результаты общего и биохимического анализа: тромбоциты $191,0 \times 10^9/\text{л}$, MPV 7,6 фл, PDW 16,6%, тромбокрит 0,15%, протромбиновое время 11,3 с., АЧТВ 26,5 с.; за 2-й день до летального исхода: тромбоциты $123,0 \times 10^9/\text{л}$, MPV 10,2 фл, PDW 17,2%, тромбокрит 0,12%, протромбиновое время 13,2 с., АЧТВ 28,8 с. СКФ (по формуле СКД-EPI): 64 мл/мин/1,73м². Выявлялась гепарин-

индуцированная тромбоцитопения 1-ого типа. Результаты исследования сосудисто-тромбоцитарного гемостаза представлены в таблице 28:

Таблица 28: Параметры сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и физиологических антикоагулянтов у больного П., 70 лет в остром периоде КЭИ

Показатели	Референсные значения	За 7-й день до летального исхода	За 2-й день до летального исхода
САТ %	< 1,5	2,8	2,1
АДФ %	50 - 60	66,6	75,6
Ристоцетин %	50 - 60	68,0	72,3
Арахидоновая кислота %	< 60	85,4	81,9
Коллаген %	50 - 60	41,7	77,4
Эпинефрин %	50 - 60	46,9	58,3
vWF %	80 - 120	96,0	138,0
АТ-III	80 - 120	77	69
ПС	70 - 130	69	68

В первые сутки терапии регистрировались повышенные параметры САТ и агрегации тромбоцитов на АДФ, ристоцетин и арахидоновую кислоту, которые сохранялись в высоких значениях в остром периоде КЭИ. За 2-й день до летального исхода выявлялось усиление агрегационной активности тромбоцитов с коллагеном (77,4%, абсолютные прирост – 85,6%), а также vWF (138,0%, абсолютные прирост – 43,8%). Все параметры физиологической антикоагулянтной активности были низкими на протяжении периода наблюдения.

За 2-й день до летальности динамических изменений клинико-неврологических симптомов не наблюдалось. К 8-е сутки заболевания у больного резко ухудшило состояние до комы 3-й степени, отмечалось расстройство гемодинамических и дыхательные функции. Впоследствии пациент скончался.

Благодарности

Выражаю глубокую и искреннюю признательность моему научному руководителю, доценту Георгию Гагиковичу Авакяну, доценту кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ИНН ФГАОУ ВО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова» за важнейшие советы и помощь на всех этапах выполнения диссертации.

Хотелось бы выразить огромную и искреннюю благодарность моему научному консультанту, профессору Альбине Николаевне Ясамановой, профессору кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, заведующему лабораторией НИЛ сосудистых заболеваний головного мозга ИНН ФГАОУ ВО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова» за помощь в планировании, выполнении настоящего исследования, руководство и предоставление возможности проведения лабораторных исследований, драгоценные советы и помощь при подготовке публикаций и при выполнении диссертации.

Особо благодарен докторам отделения реанимации и интенсивной терапии для больных с ОНМК, докторам неврологического отделения для больных с ОНМК ГБУЗ ГKB № 31 им. акад. Г.М. Савельевой ДЗМ и лично заведующему отделением, доценту Марине Хасановне Шурдумовой, доценту кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ИНН ФГАОУ ВО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова», выражаю огромную благодарность профессору Елизавете Алексеевне Петровой, профессору кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ИНН ФГАОУ ВО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова», выражаю глубокую признательность профессору Евгении Александровне Кольцовой, профессору кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ИНН ФГАОУ ВО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова» за предоставление возможности набора и обследовании пациентов, значимые замечания и помощь при подготовке публикаций. Выражаю огромную благодарность докторам отделения клинικο-диагностической лаборатории ГБУЗ ГKB № 31 им. акад. Г.М. Савельевой ДЗМ и лично заведующему отделением, врачу КДВ высшей

категории Елене Владиславовне Измайловой, врачу-клинической лабораторной диагностики Ирине Эдуардовне Солнышковой за руководство и предоставление возможности проведения лабораторных исследований.

Выражаю благодарность коллективу ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова за предоставление возможности набора и обследовании пациентов при проведении настоящего исследования.