

Показатели гемореологии и гемостаза у пациентов с ишемическим инсультом на фоне тромболитической терапии

М.Э. Гафарова, М.А. Домашенко, Д.З. Коробкова, М.Ю. Максимова, М.А. Лоскутников, А.А. Шабалина,
М.В. Костырева, Р.Н. Коновалов

ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва)

Дизрегуляция гемостаза и гемореологические нарушения являются универсальным звеном патогенеза ишемического инсульта (ИИ). Нами проведено детальное исследование системы гемостаза, агрегационной активности тромбоцитов и кинетики агрегации и дезагрегации эритроцитов в динамике ИИ, в т.ч. при проведении тромболитической терапии в сопоставлении с оценкой неврологической симптоматики, функционального исхода и данных нейровизуализации. Установлено повышение агрегационной активности тромбоцитов у пациентов с атеротромботическим инсультом, ассоциированное с выраженностью неврологического дефицита, величиной очага ишемии и области гипоперфузии. Показано повышение прочности эритроцитарных агрегатов у пациентов в первые сутки ИИ, коррелировавшее с улучшением функционального исхода, причем данная закономерность была наиболее выраженной при проведении тромболитической терапии, а также была связана с уменьшением очага ишемии по данным МРТ.

Ключевые слова: гемостаз, гемореология, ишемический инсульт, тромболитическая терапия, агрегация эритроцитов.

Введение

Во всем мире ишемический инсульт является лидирующей причиной стойкой инвалидизации и длительных сроков госпитализации, что наносит несомненный экономический и социальный ущерб [6, 22]. В основе патогенеза ИИ лежит нарушение кровоснабжения головного мозга – при снижении кровотока (вне зависимости от его причины) ниже критического уровня (так называемой гипоперфузии) в определенном участке мозга возникает недостаток глюкозы и кислорода, необходимых для нормального функционирования нейронов. При прогрессировании снижения кровотока менее 10 мл/100 гр*мин [23] или длительном пребывании в состоянии критической ишемии нарушается целостность клеточных мембран, что приводит к гибели нейронов в этой области (так называемое ядро ишемии) [5]. Область, окружающая эту зону и кровоснабжаемая в пределах верхнего порога нарушения электрической функции (функционального порога) и нижнего порога нарушения функции ионных каналов мембраны, «энергетической гибели» (порога инфаркта), обозначается как ишемическая «полутень», или пенумбра [12]. Так как эта область может полностью функционально восстановиться при возобновлении кровотока в ней в пределах определенного времени [15], то выявление этой области пенумбры чрезвычайно важно при определении показаний к экстренной реперфузионной терапии.

Эффективность распределения кислорода и питательных веществ определяется состоянием микроциркуляторного русла (МЦР). В патогенезе ишемии головного мозга, в т.ч. в формировании ядра ишемии и ишемической «полутени», особую значимость имеют микроциркуляторные нарушения [16]. В экспериментальных исследованиях было показано, что при ишемии мозга можно визуально наблюдать замедление и

ухудшение кровотока в микрососудах [20]. Среди причин окклюзии микрососудов при ишемии головного мозга выделяют такие факторы, как наличие в них мелких тромбов, агрегатов клеток крови, активацию процессов коагуляции, изменение лейкоцитарно-тромбоцитарных взаимодействий, воспалительные и иммунные реакции [14]. Более того, высказывается мнение, что эффективность реперфузионной терапии (в частности, системного тромболитизиса) при инсульте определяется не только восстановлением кровотока в крупном сосуде, но и сопутствующим улучшением движения крови по МЦР [20].

Состояние микроциркуляции во многом зависит от реологических свойств крови [27]. В частности, параметры кинетики агрегации и деформируемости эритроцитов во многом определяют кровоток по МЦР, в т.ч. и в условиях ишемии мозга [19]. В то же время дизрегуляция гемостаза и ухудшение реологических свойств крови являются универсальным звеном патогенеза ишемического инсульта [2, 3, 8–10, 29]. При этом ухудшение реологических свойств крови и гемостатическая активация находятся в определенной связи с тяжестью ИИ, а также прогнозом его течения [3, 8–11].

Вместе с тем в настоящее время связь гемореологических изменений и нарушений микроциркуляции с клинической картиной заболевания остается во многом неясной. К тому же в литературе практически не представлено экспериментальных или клинических работ, оценивающих гемореологические характеристики при проведении тромболитической терапии.

Целью настоящей работы было исследовать состояние системы гемостаза и параметры агрегации и дезагрегации эритроцитов при ИИ в динамике, в т.ч. при проведении тромболитической терапии.

Материалы и методы

В основную группу вошло 70 пациентов с ИИ в возрасте от 32 до 76 лет (61 [54; 69] год, 48 (69%) мужчин и 22 (31%) женщины), поступивших в клинику Научного центра неврологии (НЦН) в первые 4,5 ч от момента развития неврологической симптоматики, которым в соответствии с отечественными методическими рекомендациями [4, 7], рекомендациями Американской ассоциации кардиологов и инсульта [21], а также Европейской организации по изучению инсульта [18] проводилась системная тромболитическая терапия (ТЛТ) рекомбинантным тканевым активатором плазминогена (альтеплазой) в дозе 0,9 мг/кг (не более 90 мг); 10% препарата вводилось в/в струйно в течение 1 мин, остальные 90% препарата – в/в капельно в течение 1 ч.

Критериями включения пациентов в основную группу являлись: время от начала инсульта – не более 4,5 ч; возраст – от 18 до 80 лет; подтверждение наличия очага ишемии и отсутствия кровоизлияния по данным нейровизуализации; величина очага менее 1/3 бассейна СМА; оценка по шкале NIHSS – от 5 до 25 баллов; уровень гликемии – от 2,7 до 22 ммоль/л на момент выполнения тромболитической терапии; МНО – не выше 1,7 при применении антикоагулянтов; получение письменного информированного согласия больного или его родственников на проведение системного тромболитического.

В группу сравнения вошли 63 пациента с ИИ в возрасте от 27 до 79 лет (67 [58; 73] лет, 31 (49%) мужчина и 32 (51%) женщины), поступившие в клинику НЦН, которым ТЛТ не проводилась.

Критериями включения пациентов в контрольную группу являлись: время от начала инсульта – не более 7 сут; возраст – от 18 до 80 лет; подтверждение наличия очага ишемии и отсутствия кровоизлияния по данным нейровизуализации; величина очага менее 1/3 бассейна СМА; оценка по шкале NIHSS – от 5 до 25 баллов.

Всем пациентам, как контрольной, так и основной группы, проводилась терапия ИИ в соответствии с международными и отечественными рекомендациями: гемодилюция, гипотензивная терапия, антиагрегантная терапия препаратами ацетилсалициловой кислоты (у пациентов после системного тромболитического – спустя 24 ч от развития симптоматики, в группе сравнения – с момента поступления), антикоагулянтная терапия препаратами из группы низкомолекулярных гепаринов (всем пациентам со значительно выраженными двигательными нарушениями спустя 48 ч ИИ для профилактики тромбоэмболических осложнений) и пероральными антикоагулянтами (пациентам с кардиоэмболическим инсультом спустя 7–14 сут в зависимости от величины инфаркта мозга), нейрометаболическая терапия, статины, ранняя реабилитация.

Определение патогенетического подтипа ИИ проводилось по результатам детального клинично-инструментального обследования в соответствии с классификацией и методическими рекомендациями, разработанными в НЦН [7].

Степень выраженности неврологической симптоматики оценивалась по шкале инсульта Национальных институтов здоровья США (NIHSS) при поступлении пациента, а так-

же в динамике: у пациентов после тромболитического непосредственно после проведения ТЛТ, через 1 ч после нее, а также через 24 ч, на 7-е и 21-е сут пациентам обеих групп. Степень функциональных нарушений оценивалась при поступлении и на 21-е сут после инсульта по индексу повседневной активности Бартела (ИБ) и модифицированной шкале Рэнкина (mRS).

Для проведения лабораторных исследований у пациентов производился забор крови из локтевой вены в пластиковые пробирки для вакуумного забора крови Vacuette (GreinerBio-One, Австрия). В основной группе забор крови проводили в момент поступления пациента до проведения тромболитической терапии, далее натощак утром на 1-е, 7-е и 21-е сут. В контрольной группе забор крови производили при поступлении пациента, далее на 1-е, 7-е и 21-е сут. Все лабораторные анализы выполнялись сразу после взятия крови.

Исследование агрегации тромбоцитов (под воздействием индукторов – адреналина и АДФ), проводилось по методу G. Born [13], усовершенствованному J. O'Brien [24], при воздействии АДФ в конечной концентрации $1,2 \cdot 10^{-6}$ мМ (АТ-АДФ) и адреналина в концентрации $6,2 \cdot 10^{-6}$ мМ (АТ-Адр) на агрегометре Алат 2 (Biola Ltd., Россия).

Исследование основных показателей гемостаза – уровня фибриногена (по методу Клауса), международного нормализованного отношения (МНО), протромбинового времени, активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), антитромбина III (АТ III) – проводились иммунотурбидиметрическим методом на автоматическом коагулометре ACL 9000 (Instrumentation Laboratory, США, реагенты той же фирмы). Гематокрит определяли путем центрифугирования на гематокритной центрифуге Heraeuspicco (Thermo Fisher, Германия).

Параметры кинетики агрегации и дезагрегации эритроцитов, а также их деформируемость, исследовались на лазерном оптическом ротационном клеточном анализаторе LORCA (Laser-assisted Optical Rotational Cell Analyzer, Mechatronicsthe, Нидерланды). При регистрации обратного светорассеяния в ходе спонтанной агрегации эритроцитов определяли амплитуду агрегации эритроцитов (Аmp, условные единицы), время образования «монетных столбиков» эритроцитов (Tf, сек), время образования трехмерных эритроцитарных агрегатов (Ts, сек), а также индекс агрегации (AI) – параметр, характеризующий агрегационный процесс в целом. В ходе программы реитерации определяли показатель прочности эритроцитарных агрегатов (γ -dis, сек⁻¹), т.е. пороговую скорость, при которой достигнута полная дезагрегация и не образуются новые агрегаты. Методом экацитометрии оценивали деформируемость эритроцитов в сдвиговом потоке, определяя степень деформируемости эритроцитов D1max при максимальной скорости сдвига [17].

Нейровизуализация проводилась всем пациентам на магнитно-резонансном томографе Magnetom Symphony (Siemens, Германия) с величиной магнитной индукции 1,5 Тесла: использовались режимы T1, T2, T2*-ВИ, FLAIR, а также диффузионно-взвешенная МРТ (ДВ-МРТ) головного мозга. Величину необратимых ишемических изменений оценивали по изображениям в режиме ДВ-МРТ (b=1000) в момент поступления, а также в динамике на 2–3 сут. Измерение производилось путем выделения

среза с максимальным диаметром очага ишемии и последующим вычислением его площади в мм². Площадь инфаркта определяли на 21-е сут по изображению, полученному в режиме FLAIR в мм² на срезе с наибольшей величиной очага.

Для визуальной и количественной оценки области гипоперфузии, соответствующей ишемической «полутени», определения ее функционального состояния в динамике ИИ пациентам проводилась КТ-перфузия головного мозга на мультиспиральном 16-срезовом компьютерном томографе Philips Brilliance 16P (Royal Philips Electronics, Нидерланды) при поступлении, на 2–3-и и 21-е сут заболевания. На основании исследования КТ-перфузии определяли площадь ядра инфаркта (по данным CBV-карт, область снижения CBV – менее 2 мл/100 г, в мм²) и площадь «пенумбры» (по данным карт МТТ и CBV, область гипоперфузии определяли как зону несоответствия площади сниженного МТТ и нормального CBV, в мм²). Далее на основании полученных данных нейровизуализации оценивали отношение площади инфаркта на ДВ-МРТ на 1 сут к площади инфаркта по ДВ-МРТ на 3-и и 21-е сут (S_{DWI_1}/S_{DWI_3} и $S_{DWI_1}/S_{DWI_{21}}$), отражающие динамику размеров инфаркта, а также отношение площади ядра инфаркта к сумме площадей пенумбры и ядра инфаркта по данным КТ-перфузии на 1-е, 3-и и 21-е сут (S_{C_1}/S_{ISC_1} , S_{C_3}/S_{ISC_3} и $S_{C_{21}}/S_{ISC_{21}}$), отражающие степень нарушения перфузий.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft). Для количественной оценки данных рассчитывались описательные статистические показатели с вычислением абсолютного и относительного (процент) количества пациентов, медианы, 25% и 75%-го квартилей (Me[25%, 75%]). При сравнении групп пациентов применялись непараметрические методы оценки данных: критерий Фридмана при сравнении трех и более связанных признаков, критерий Вилкоксона при сравнении двух связанных признаков, критерий Краскела-Уоллеса при сравнении трех и более несвязанных признаков, критерий Манна-Уитни при сравнении двух несвязанных между собой признаков. Для сравнения частот бинарного признака в двух независимых группах проводился анализ таблиц 2×2 с вычислением критерия χ^2 . Для анализа связи признаков применялся непараметрический метод Спирмена с определением коэффициента корреляции r.

Результаты работы

Клиническая характеристика пациентов обеих групп представлена в табл. 1.

Таким образом, пациенты обеих групп были сопоставимы по сопутствующим заболеваниям (за исключением хронической сердечной недостаточности, которая была диагностирована чаще в основной группе). Вместе с тем группы отличались по демографическим показателям: пациенты контрольной группы были старше, распределение по полу было также неравномерным. Подобные различия могут быть объяснены относительно небольшой выборкой включенных в исследование пациентов, а также невозможностью рандомизационного подхода при их наборе.

Распределение пациентов по патогенетическим подтипам представлено на рис. 1.

таблица 1: Клиническая характеристика обследованных пациентов (значения p приведены для критерия Манна-Уитни* и для критерия χ^2 **).

Признак	Основная группа	Контрольная группа	Значение p
Возраст	61 [54; 69]	67 [58; 73]	0,027*
Соотношение по полу (мужчины/женщины)	48/22	31/32	0,023**
Анамнестические сведения	Количество больных (%)		Значение p
	Основная группа	Контрольная группа	
Курение	25 (36%)	21 (34%)	0,773**
Злоупотребление алкоголем	14 (20%)	8 (13%)	0,258**
Артериальная гипертония	61 (87%)	57 (90%)	0,438**
Атеросклероз МАГ	56 (80%)	44 (70%)	0,176**
Сочетание артериальной гипертонии и атеросклероза МАГ	50 (71%)	39 (62%)	0,053**
Дисциркуляторная энцефалопатия	50 (71%)	42 (68%)	0,553**
Перенесенные нарушения мозгового кровообращения в анамнезе	9 (13%)	9 (14%)	0,810**
Мерцательная аритмия	27 (39%)	21 (33%)	0,520**
Перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе	22 (31%)	20 (32%)	0,16**
Хроническая сердечная недостаточность	25 (36%)	15 (24%)	0,010**
Сахарный диабет	10 (15%)	16 (25%)	0,107**
Ожирение	19 (27%)	18 (29%)	0,936**

В основной группе было больше пациентов с кардиоэмболическим и меньше пациентов с лакунарным подтипом инсульта, однако статистической значимости эти различия не достигли: $p=0,618$ (кардиоэмболический подтип), $p=0,072$ (лакунарный инсульт) для теста χ^2 .

При поступлении степень выраженности неврологической симптоматики в основной группе была большей – 14,5 [11; 17], чем в группе сравнения – 9 [6; 13] ($p<0,001$ для теста Манна-Уитни). Несмотря на это, восстановление после тромболитической терапии проходило более быстрыми темпами, особенно в первые сутки заболевания; уже к 7-м сут обследованные группы пациентов не различались по выраженности неврологической симптоматики (рис. 2, табл. 2). Следует отметить, что выраженность неврологической симптоматики в основной группе в сравнении с контрольной группой была наиболее высока у пациентов с атеротромботическим подтипом инсульта, что выражалось в более высокой оценке по шкале NIHSS ($p<0,001$), у пациентов с другими уточненными подтипами ИИ таких различий выявлено не было.

Выраженность неврологической симптоматики у пациентов основной группы была сопряжена с данными ней-

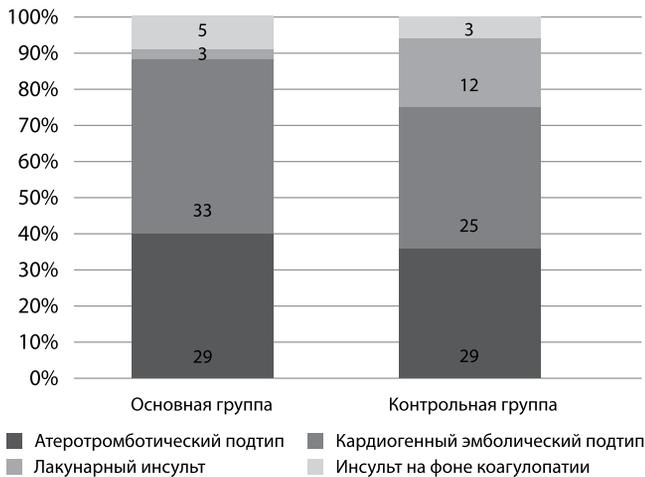


рис. 1. Распределение обследованных пациентов по подтипам ишемического инсульта.

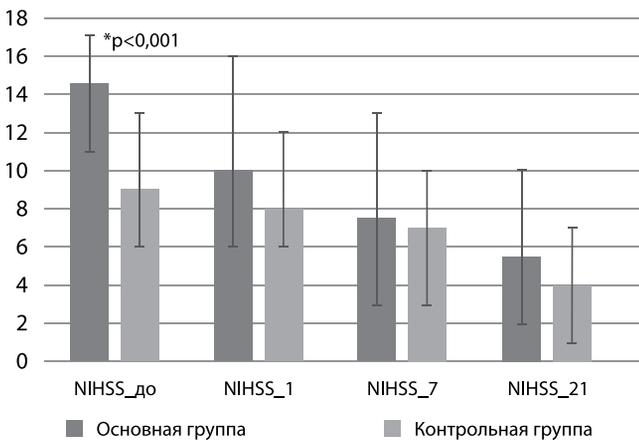


рис. 2. Динамика оценки обследованных пациентов по шкале NIHSS. NIHSS_до – оценка по шкале NIHSS при поступлении (в первые сутки инсульта); NIHSS_1 – оценка по шкале NIHSS через 24 ч после развития инсульта; NIHSS_7 – оценка по шкале NIHSS на 7-е сут; NIHSS_21 – оценка по шкале NIHSS на 21-е сут.

таблица 2: Функциональный исход (mRS, модифицированная шкала Рэнкина) у пациентов основной и контрольной групп на 21-е сут и индекс Бартела на 1-е и 21-е сут (значения p приведены для критерия Манна-Уитни* и для критерия χ^2 **).

Оценка по шкалам	Основная группа (N=70)	Контрольная группа (N=63)	Значение p
Оценка по mRS 0-2 (N/%)	37 (53%)	37 (59%)	0,717**
mRS 3-5 (N/%)	29 (41%)	22 (35%)	0,607**
mRS 6 (летальный исход) (N/%)	6 (8,6%)	4 (6,3%)	0,623**
mRS, баллы	3 [2; 4]	2 [1; 3]	0,158*
Индекс Бартела на 1 сут	20 [15; 25]	35 [20; 60]	<0,001*
Индекс Бартела на 21 сут	90 [45; 95]	80 [50; 95]	0,407*

ровизуализации: так, у пациентов основной группы при поступлении была значимо больше площадь «ядра» инфаркта (в основной группе 887 [435; 2464] cm^2 в сравнении с контрольной группой 0 [0; 900] cm^2 , $p < 0,001$) и отмечалась тенденция к большей площади ишемии (в основной группе 3392 [1118; 4364] cm^2 в сравнении с контрольной группой 984 [150; 3349] cm^2 , $p = 0,055$).

Результаты исследования системы гемостаза и гемореологические показатели у обследованных пациентов представлены в табл. 3.

Как видно из представленной таблицы, при сравнении гемостатических показателей в основной группе выявлено статистически достоверное снижение уровня фибриногена и антитромбина III по сравнению с контрольной группой. При анализе в зависимости от подтипа ИИ удалось продемонстрировать, что в основном эти различия касались подгруппы с атеротромботическим инсультом – в ней пациенты основной группы имели значимо более низкий уровень фибриногена ($p = 0,0006$, тест Манна-Уитни) по сравнению с пациентами контрольной группы.

При оценке тромбоцитарного звена гемостаза выявлено статистически значимое повышение агрегационной активности тромбоцитов в основной группе по сравнению с контрольной группой. При оценке по подтипам инсульта выяснилось, что значимое повышение уровня АТ-Адр при поступлении в основной группе в сравнении с контрольной было обусловлено его повышением именно в подгруппе атеротромботического инсульта.

Так как всем пациентам назначали антитромбоцитарные препараты, а пациентам с кардиоэмболическим инсультом позже – антикоагулянтные препараты, то динамику активности агрегации тромбоцитов оценивали только среди пациентов с некардиоэмболическим ИИ. В динамике отмечалось нивелирование различий по АТ-Адр к первым суткам

таблица 3: Показатели гемореологии и гемостаза при поступлении у обследованных пациентов (значения p приведены для критерия Манна-Уитни).

Показатель	Основная группа	Контрольная группа	Значение p
Фибриноген, г/л	3,4 [2,7; 3,7]	4,4 [3,7; 5,2]	0,003
МНО	1,1 [1,0; 1,3]	1,1 [1,0; 1,1]	0,124
Протромбиновое время, сек	13,3 [12,1; 14,7]	12,5 [11,9; 13,2]	0,201
АЧТВ, сек	24,9 [23,8; 27,7]	29,1 [26,5; 31,0]	0,003
Антитромбин III, %	82,0 [30,0; 97,0]	107,0 [91,0; 116,0]	<0,001
АТ-АДФ, %	51,0 [42,0; 53,0]	34,0 [20,0; 50,0]	0,005
АТ-Адр, %	53,0 [45,0; 62,0]	36,0 [21,0; 47,0]	0,019
Ts, сек	4,3 [2,3; 6,4]	4,2 [2,2; 8,6]	0,897
Tf, сек	33,0 [30,8; 42,0]	28,1 [17,4; 45,2]	0,483
AI	48,5 [33,0; 60,4]	53,6 [44,5; 62,9]	0,623
γ -dis, сек^{-1}	165,0 [140,0; 210,0]	145,0 [100,0; 185,0]	0,262
Dlmax	0,4 [0,4; 0,5]	0,4 [0,4; 0,5]	0,810

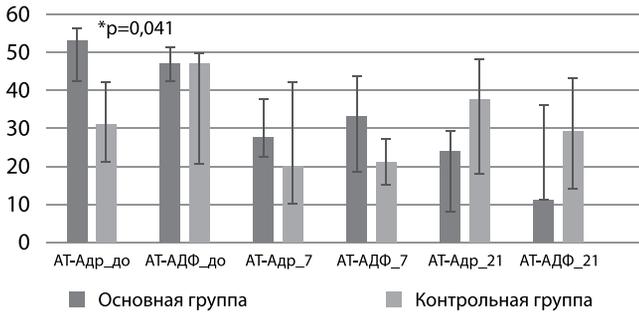


рис. 3: Динамика активности агрегации тромбоцитов под влиянием адреналина и АДФ в основной и контрольной группах.

после ТЛТ среди пациентов основной и контрольной групп ($p=0,682$ при сравнении этого показателя на 1-е сут). К 21-м сут отмечалось некоторое снижение показателей агрегации тромбоцитов в основной группе относительно контрольной группы, однако статистической значимости оно не достигло.

Параметры кинетики агрегации и дезагрегации эритроцитов не различались в основной и контрольной группах. Вместе с тем у пациентов контрольной группы с кардиоэмболическим ИИ оказалась повышенной амплитуда агрегации эритроцитов при поступлении ($p=0,015$, тест Манна-Уитни) в сравнении с пациентами основной группы с кардиоэмболическим ИИ, с 1-х суток пребывания в стационаре это различие исчезало.

При оценке корреляционных связей между показателями гемостаза и клинической оценкой по шкале NIHSS и функциональным исходом (оценка по BI и mRS на 21-е сут) выявлена положительная корреляционная связь ($r=0,673$, $p=0,023$) между уровнем фибриногена при поступлении и выраженностью неврологической симптоматики по NIHSS после проведения ТЛТ у пациентов с атеротромботическим ИИ (рис. 4). Других корреляционных связей между гемостатическими показателями и клиническими данными выявить не удалось как в основной, так и в контрольной группах.

Для основной группы была выявлена значимая отрицательная связь средней степени между показателем AT-Адр на первые сутки и индексом Бартела как на 1-е сут ($r=-0,349$, $p=0,028$), так и на 21-е сут ($r=-0,395$, $p=0,031$) (рис. 5).

Для основной группы была выявлена отрицательная корреляционная связь между показателем прочности эритроцитарных агрегатов на 1-е сут и выраженностью неврологической симптоматики по шкале NIHSS после ТЛТ ($\rho=-0,671$, $p=0,043$), на 1-е ($\rho=-0,760$, $p=0,007$), 7-е ($\rho=-0,769$, $p=0,006$) и 21-е сутки ($\rho=-0,856$, $p<0,001$) ИИ, а также функциональным исходом по mRS на 21-е сут ИИ ($\rho=-0,703$, $p=0,016$) (рис. 6).

Для контрольной группы была определена связь между амплитудой агрегации на 1-е сут и оценкой по шкале NIHSS на 21-е сут ($\rho=0,667$, $p=0,004$), а также отрицательная корреляционная связь между показателем прочности эритроцитарных агрегатов при поступлении и баллом по шкале mRS на 21-е сут ($\rho=-0,531$, $p=0,034$) (рис. 7). Остальные параметры кинетики эритроцитов не коррелировали с клиническими данными как в основной, так и в контрольной группах.

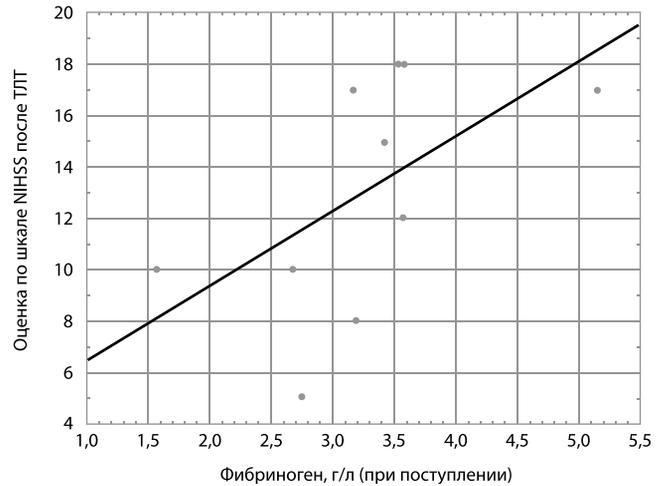


рис. 4: Корреляция тяжести неврологических нарушений по шкале NIHSS после проведения ТЛТ и уровня фибриногена при поступлении у пациентов с атеротромботическим подтипом ИИ ($r=0,673$, $p=0,023$).

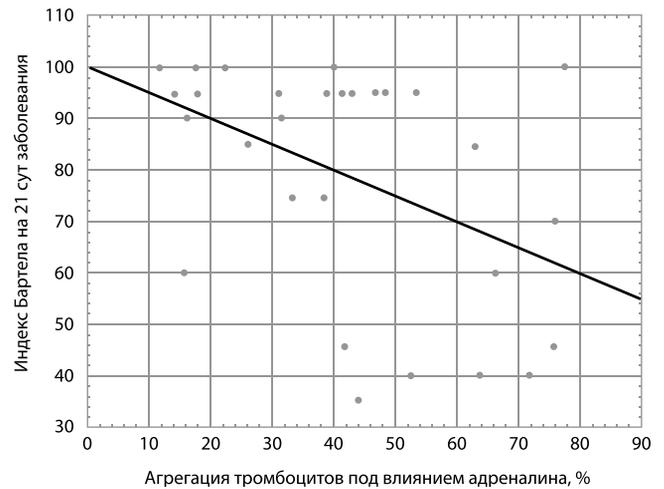


рис. 5: Корреляция индекса Бартела на 21-е сут заболевания и агрегации тромбоцитов под влиянием адреналина на 1-е сут у пациентов основной группы ($r=-0,395$, $p=0,031$).

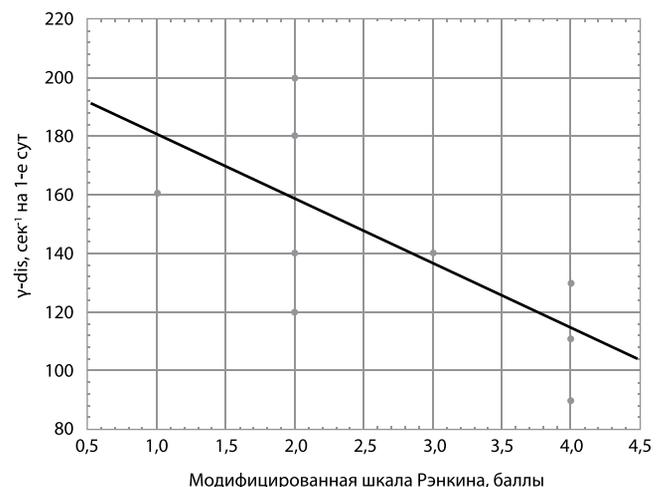


рис. 6: Корреляция оценки функционального исхода по модифицированной шкале Рэнкина на 21-е сут заболевания и прочности эритроцитарных агрегатов γ -dis на 1-е сут у пациентов основной группы ($r=-0,703$, $p=0,016$).

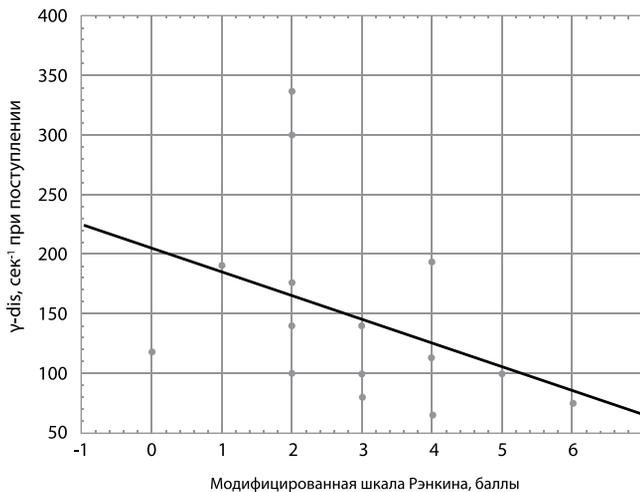


рис. 7: Корреляция оценки функционального исхода по модифицированной шкале Рэнкина на 21-е сут заболевания и прочности эритроцитарных агрегатов γ -dis при поступлении у пациентов контрольной группы ($r=-0,531$, $p=0,034$).

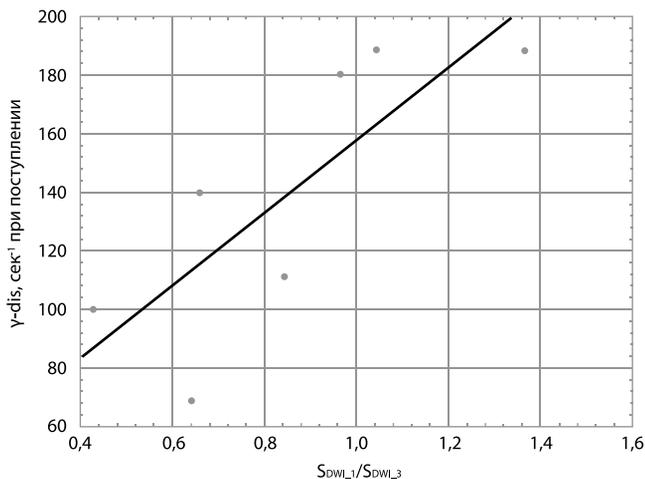


рис. 8: Корреляция отношения площади очага на 1-е сут к площади очага на 3-и сут по данным ДВ-МРТ и прочности эритроцитарных агрегатов γ -dis при поступлении у пациентов основной группы ($r=0,836$, $p=0,003$).

Кроме того, для основной группы оказалось, что повышение показателя прочности эритроцитарных агрегатов при поступлении коррелировало со степенью уменьшения объема очага по ДВ-МРТ с первых по третьи сутки ($r=0,836$, $p=0,003$) (рис. 8).

Обсуждение

Пациенты, которым был проведен тромболизис, отличались более выраженным неврологическим дефицитом при поступлении, однако темпы их восстановления оказались более быстрыми, чем у пациентов контрольной группы – к 21-м сут разница в неврологическом дефиците нивелировалась, что подтверждает клиническую эффективность данного метода реперфузии. Более того, процент пациентов, достигших хорошего функционального исхода, оцененного по модифицированной шкале Рэнкина, у пациентов, которым выполнялся системный тромболизис, был выше, чем в группе контроля, несмотря на изначально более тяжелую выраженность неврологической симптоматики, что полностью соответствует как собственному [1], так

и международному [21] опыту использования альтеплазы в терапии ИИ.

Следует отметить, что как у пациентов основной, так и контрольной группы, выраженность неврологической симптоматики при поступлении коррелировала с данными нейровизуализации: большая величина «ядра» инфаркта (оцениваемая по площади изменений при КТ-перфузии) и его отношения к области гипоперфузии (S_{C_1}/S_{ISC_1}) были выявлены у пациентов с более тяжелым неврологическим дефицитом.

Фундаментальными работами коллектива НЦН ранее были продемонстрированы однонаправленные изменения системы гемостаза в сторону гемостатической активации при различных подтипах ИИ [9–11]. Полученные нами данные подтверждают указанные тенденции. Так, несмотря на то, что у обследованных пациентов не было выявлено значимой гиперфибриногемии, что было показано ранее [28], повышение уровня фибриногена коррелировало с выраженностью неврологической симптоматики у пациентов с атеротромботическим инсультом.

Не менее значимой корреляционной связью можно считать ассоциацию степени неврологического дефицита с повышенной агрегацией тромбоцитов при воздействии таких ее индукторов, как адреналина и АДФ, что вместе с гиперфибриногемией может указывать на превалирование активации тромбоцитарного звена гемостаза в запуске процессов нарушения микроциркуляции при атеротромботическом ИИ. Связь между хорошим функциональным исходом и меньшими показателями агрегационной активности тромбоцитов отмечалась в обеих группах, однако в основной группе прослеживалось более убедительное уменьшение параметров активации тромбоцитов при регрессе неврологической симптоматики. Не исключено, что тромболитическая терапия, оказывающая системное воздействие, модулирует возможности сосудистого русла в сторону антикоагулянтных свойств.

Полученные изменения кинетики агрегации и дезагрегации эритроцитов также уже были отмечены ранее – повышение степени агрегации эритроцитов и сопутствующее нарастание неврологической симптоматики описывали в работах Танащян М.М. и соавт. [9, 11]. При анализе наших данных было выявлено повышение устойчивости эритроцитарных агрегатов у пациентов с лучшим функциональным исходом, причем эта связь оказалась более выраженной у пациентов после тромболитической терапии. Показатель устойчивости эритроцитарных агрегатов не считается однозначным – с одной стороны, его повышение должно сопровождаться ухудшением дезагрегации эритроцитарных агрегатов и их прохождения по МЦР. С другой стороны, гиперагрегация, по мнению ряда авторов, может являться компенсаторным механизмом, способствуя формированию истощенного слоя плазмы, снижению энергетических затрат на прохождение эритроцитарных агрегатов и улучшению гемодинамики в МЦР [25, 26]. Более того, интенсивное образование «монетных столбиков» может усиливать отложение лейкоцитов к стенке капилляра и таким образом интенсифицировать защитные реакции [25].

К настоящему моменту в литературе не было представлено данных о клиническом значении подобного эффекта при инсульте. Однако не исключено, что повышение устой-

чивости эритроцитарных агрегатов при ИИ характеризует улучшение микрососудистой гемодинамики, объясняет отсутствие увеличения ишемического очага в ткани мозга и благоприятный исход. Показательно, что связь между перечисленными параметрами более выражена у пациентов после тромболитической терапии, которая, по-видимому, эффективна не только вследствие реканализации окклюзированной артерии, но и за счет системного воздействия на микроциркуляцию.

Список литературы

1. Домашенко М.А., Максимова М.Ю., Лоскутников М.А. и др. Механизмы реперфузии при внутривенной тромболитической терапии у пациентов с ишемическим инсультом. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика 2012; 4: 53–58.
2. Домашенко М.А., Танашия М.М., Кистенев Б.А. и др. Коагулопатия и повторные ишемические нарушения мозгового кровообращения. Атмосфера. Нервные болезни 2005; 3: 36–40.
3. Максимова М.Ю., Сулина З.А., Ионова В.Г. Гемореология и гемостаз в остром периоде лакунарного инсульта. Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2007; 12: 4–7.
4. Рекомендации по проведению тромболитической терапии у больных с ишемическим инсультом. МГУ, Клинич. рекоменд. М., 2014.
5. Сулина З.А. Ишемический инсульт: принципы лечения в остром периоде. Атмосфера. Нервные болезни 2004; 1: 14–18.
6. Сулина З.А., Варакин Ю.Я. Эпидемиологические аспекты изучения инсульта. Время подводить итоги. Анн. клинич. и эксперим. неврол. 2007; 1 (2): 22–28.
7. Сулина З.А., Пирадов М.А. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика. М.: МЕДпресс-информ, 2008.
8. Сулина З.А., Танашия М.М., Ионова В.Г. Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка, антитромботическая терапия. М.: Медицинская книга, 2005.
9. Танашия М.М. Гемостаз, гемореология и атромбогенная активность сосудистой стенки в ангионеврологии. Анн. клинич. и эксперим. неврологии 2007; 2: 29–33.
10. Танашия М.М., Омельченко Н.Г., Лагода О.В. и др. Ишемический инсульт у пациента молодого возраста на фоне нарушения реологических свойств крови. Атмосфера. Нервные болезни. 2007; 4: 31–36.
11. Танашия М.М., Орлов С.В., Домашенко М.А. и др. Метаболический синдром и ишемический инсульт. Анн. клинич. и эксперим. неврол. 2007; 3: 5–11.
12. Astrup J., Siesjö B.K., Symon L. Thresholds in cerebral ischemia - the ischemic penumbra. Stroke. 1981; 12 (6): 723–725.
13. Born G.V. Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal. Nature. 1962. 9; 194: 927–929.
14. Dalkara T., Arsava E.M. Can restoring incomplete microcirculatory reperfusion improve stroke outcome after thrombolysis? J Cereb Blood Flow Metab. 2012. 32 (12): 2091–2099.
15. del Zoppo G.J., Sharp F.R., Heiss W-D. et al. Heterogeneity in the penumbra Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. 2012. 32, 1677–1698.
16. del Zoppo G.J., Mabuchi T. Cerebral microvessel responses to focal ischemia. J Cereb Blood Flow Metab. 2003. 23 (8): 879–894.
17. Dobbe J.G., Streekstra G.J., Strackee J. et al. Syllactometry: the effect of aggregometer geometry in the assessment of red blood cell shape recovery and aggregation. IEEE Trans Biomed Eng. 2003. 50 (1): 97–106.
18. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack. Cerebrovascular Diseases. 2008. 25 (5): 457–507.
19. Gaehtgens P., Marx P. Hemorheological aspects of the pathophysiology of cerebral ischemia. J Cereb Blood Flow Metab. 1987. 7 (3): 259–265.
20. Ginsberg M.D. Visualizing the cortical microcirculation in patients with stroke. Crit Care Med. 2011. 39 (5): 1228–1230.
21. Jauch E.C., Saver J.L., Adams H.P. et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association. American Stroke Association Stroke. 2013. 44 (3): 870–947.
22. Kim A.S., Johnston S.C. Temporal and geographic trends in the global stroke epidemic. Stroke. 2013: S123–S125.
23. Moustafa R.R., Baron J.-C. Pathophysiology of ischaemic stroke: insights from imaging, and implications for therapy and drug discovery. British Journal of Pharmacology. 2008. 153: S44–S54.
24. O'Brien J.R. Variability in the aggregation of human platelets on adrenaline. Nature. 1964. 20 (202): 1188–1190.
25. Pearson M.J., Lipowsky H.H. Effect of fibrinogen on leukocyte margination and adhesion in postcapillary venules. Microcirculation. 2004. 11(3): 295–306.
26. Popel A.S., Johnson P.C. Microcirculation and hemorheology. Annual Review of Fluid Mechanics. 2005. 37: 43–69.
27. Pries A.R., Secomb T.W., Gaehtgens P. Biophysical aspects of blood flow in the microvasculature. Cardiovasc Res. 1996. 32 (4): 654–667.
28. Swarowska M., Polczak A., Pera J. et al. Hyperfibrinogenemia predicts long-term risk of death after ischemic stroke. J Thromb Thrombolysis. 2014. 38 (4): 517–521.
29. Szikszai Z., Fekete I., Imre S.G. A comparative study of hemorheological parameters in transient ischemic attack and acute ischemic stroke patients: possible predictive value. Clin Hemorheol Microcirc. 2003. 28 (1): 51–57.

Таким образом, изучение и мониторинг показателей гемореологии и гемостаза являются чрезвычайно важными как в отношении понимания эффективности реперфузионных методов лечения ИИ, так и влияния их на функциональный прогноз.

Работа поддержана грантом Президента Российской Федерации по государственной поддержке научных школ НШ 6088.2014.7.

Hemorheology and hemostasis in ischemic stroke patients treated with i.v. thrombolysis

M.E. Gafarova, M.A. Domashenko, D.Z. Korobkova, M.Yu. Maximova, M.A. Loskutnikov, A.A. Shabalina, M.V. Kostyreva, R.N. Konovalov

Research Center of Neurology (Moscow)

Keywords: *hemostasis, hemorheology, ischemic stroke, i.v. thrombolysis, erythrocyte aggregation.*

Hemostatic and hemorheological dysregulations are the typical pathological conditions in stroke. Thorough dynamic examinations of hemostasis, platelet aggregation, kinetics of erythrocyte aggregation/disaggregation along with clinical and neuroimaging features and functional outcome were conducted in ischemic stroke patients who underwent i.v. thrombolysis or did not re-

ceived rtPA. Increased strength of erythrocyte aggregates (SEA) was associated with better functional outcome, and that correlation was stronger in patients treated with i.v. thrombolysis. Increased SEA was also associated with regression of ischemic lesion on DWI-MRI on Day 3 day in patients treated with i.v. thrombolysis.

Контактный адрес: Гафарова Марина Эдуардовна – асп. 2-го неврол. отд. ФГБНУ «Научный центр неврологии». 125367, Волоколамское ш., д. 80. Тел. +7 (495) 490-24-06. E-mail: marina.gafarova5@gmail.com;

Домашенко М.А. – ст. науч. сотр. 2-го неврол. отделения ФГБНУ НЦН;

Коробкова Д.З. – врач научно-поликлинич. отд. ФГБНУ НЦН;

Максимова М.Ю. – рук. 2-го неврол. отд. ФГБНУ НЦН;

Лоскутников М.А. – врач-невролог 2-го неврол. отделения ФГБНУ НЦН;

Шабалина А.А. – рук. лаб. гемореологии и нейроиммунологии ФГБНУ НЦН;

Костырева М.В. – врач-лаборант лаб. гемореологии и нейроиммунологии ФГБНУ НЦН;

Коновалов Р.Н. – ст. науч. сотр. отд. лучевой диагностики ФГБНУ НЦН.