

Циркадианные изменения вязкости крови, плазмы и гематокрита и связь с развитием ишемических инсультов полушарной локализации

✉ А.Н. Макаров¹, М.Ю. Мартынов¹, В.Б. Петухов,
Т.И. Колесникова^{1, 2}, А.Н. Ясаманова², Е.И. Гусев¹

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

¹ *Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Лечебного факультета*

² *Научно-исследовательская лаборатория по изучению нарушений мозгового кровообращения*

В остром периоде ишемического инсульта оценивалось время развития инсульта в течение суток, связь этого показателя с механизмом инсульта и изменениями системы гемостаза. Показано, что в утренние часы наиболее часто развиваются кардиоэмболические инсульты и инсульты с неустановленным механизмом. Большинство инсультов развиваются в первые 1–2 ч после пробуждения. У пациентов с ишемическим инсультом установлена связь между временем появления неврологических симптомов и акрофазой показателей вязкости крови, плазмы и гематокрита.

Ключевые слова: ишемический инсульт, система гемостаза, циркадианный ритм, биологические ритмы.

Введение

Острые нарушения мозгового кровообращения занимают ведущее место в структуре заболеваемости, смертности и инвалидизации в Российской Федерации [1].

Факторы риска развития церебральных инсультов и их патогенетические механизмы непостоянны во времени: их значение зависит от возраста и определенных периодов времени — часов, суток, времени года и т.д. [2]. Установлены циркадианные (суточные), сезонные и иные физиологические ритмы артериального давления, частоты сердечных сокращений, сократительной способности миокарда, уровня гормонов, большинства других биохимических и иных показателей жизнедеятельности организма [3–4]. Рассогласование

внутренних ритмов (десинхронизация) может быть причиной преждевременного старения, способствовать нарушению обмена веществ, развитию онкологических заболеваний, утяжелять течение сопутствующих заболеваний [5–8]. Показана суточная и сезонная динамика развития таких сердечно-сосудистых заболеваний, как **инфаркт миокарда** (ИМ), внезапная сердечная смерть, стенокардия, безболевая ишемия миокарда [9, 10]. В исследованиях M.U. Butt et al., A. Gupta и H. Shetty выявлена сезонная, недельная и иная периодичность развития церебральных инсультов [11, 12].

Изменения в системе гемостаза, в частности изменения вязкости крови, плазмы и гематокрита, являются одним из существенных патогенетических факторов развития сосудистой патологии [13]. Система гемостаза имеет различные по продолжительности периоды повышения и

Контактная информация: Макаров Алексей Николаевич, makarov_a_n@mail.ru

снижения активности [14]. При изучении циркадианных (суточных) ритмов установлено, что в утренние часы активизируется тромбоцитарное звено гемостаза, одновременно снижается активность тромболитической и фибринолитической систем [15]. В. J. McEwen et al. отмечают, что в интервале с 6:00 до 9:00 синтез фибрина достоверно выше, чем в ночные часы [16]. Согласно исследованиям S. Uen et al., имеется связь между временем максимального изменения — акрофазой отдельных показателей гемостаза и развитием ИМ и других острых коронарных проявлений [17].

Всё вышеперечисленное обуславливает важность изучения связи между периодичностью изменений гемостаза во времени и развитием острой сердечно-сосудистой патологии, в частности острых нарушений мозгового кровообращения.

Целью исследования явилось изучение особенностей циркадианной (суточной) периодичности развития ишемических инсультов и изменений вязкости крови, плазмы и гематокрита и определение связи времени развития ишемических инсультов с циркадианными ритмами этих показателей гемостаза.

Материал и методы

В 2004–2008 годах на кафедре неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова на базе ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова было обследовано 137 человек, разделенных на основную и контрольную группы. Основная группа включала 126 человек (50 женщин, 76 мужчин, средний возраст $62,9 \pm 11,8$ года) с ишемическим инсультом полушарной локализации. Ишемический характер инсульта во всех случаях был подтвержден данными компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии головного мозга. Умерло 7 (5,6%) больных; причинами смерти стали: пневмония ($n = 3$), ИМ

($n = 2$), тромбоэмболия легочной артерии ($n = 2$). В основной группе анализ периодичности развития инсульта в течение суток проводился по одно-, двух- и шестичасовым интервалам начиная с полуночи.

Группу сравнения составили 11 человек (7 мужчин, 4 женщины, средний возраст $58,2 \pm 8,4$ года). Эта группа включала пациентов с остеохондрозом пояснично-крестцового отдела позвоночника без сосудистой патологии головного мозга.

Обследование включало изучение факторов риска развития сердечно-сосудистой патологии (артериальная гипертония, заболевания сердца, сахарный диабет, курение, употребление алкоголя, отягощенная наследственность, стресс и др.), клинической динамики заболевания. Время развития заболевания уточнялось на основании анамнеза со слов больного, его родственников и/или медицинского персонала.

Неврологическое обследование включало оценку общемозговой, менингеальной и очаговой неврологической симптоматики. В основной группе обследование проводилось в день поступления в стационар, на 14-й и 21-й дни заболевания, в группе сравнения — на 12–15-й дни после поступления в стационар (через 5–7 дней после исчезновения болевого синдрома). Обследование также включало общий и биохимический анализы крови, электрокардиографию, электроэнцефалографию, ультразвуковую доплерографию и дуплексное сканирование магистральных артерий головы.

Исследование системы гемостаза

Изучались вязкость крови при малых (27 с^{-1}) и средних (128 с^{-1}) скоростях сдвига, вязкость плазмы и гематокрит. Изучение вязкости крови при скорости сдвига 27 с^{-1} позволяет получить информацию о кровотоке в микроциркуляторном русле. В свою очередь, вязкость крови при скорости сдвига 128 с^{-1} отражает кровоток в системе артерий среднего калибра [18]. Для определения циркадианного ритма системы ге-

мостаза взятие крови проводилось 4 раза в сутки (в 9:00, 15:00, 21:00 и 3:00). Исследование проводилось на 7–10-й дни заболевания, но не раньше чем через 48–72 ч после прекращения инфузионной терапии и отмены антикоагулянтов и антиагрегантов. В контрольной группе исследование крови проводилось через 7–8 дней после купирования болевого синдрома. Взятие крови осуществлялось из локтевой вены в количестве 10,0 мл в стеклянную пробирку с 0,1 мл раствора гепарина. Курящие больные прекращали курить начиная с 21:00 накануне исследования. Утренний забор крови проводился до начала физической деятельности. Все обследуемые находились на стандартном питьевом режиме, включавшем 1,5–2,0 л жидкости в сутки в зависимости от массы тела (~25–30 мл/кг/сут).

Вязкость крови и плазмы исследована у 124 человек – 98,4% (58 женщин, 76 мужчин). Вязкость крови исследовалась при температуре 25°C на ротационном вискозиметре Contraves LS2 фирмы Contraves AG (Швейцария) при скорости сдвига 27 и 128 с⁻¹. Вязкость плазмы определялась при температуре 25°C на микровискозиметре фирмы Cannon Instrument, Co. (Япония).

При ротационной вискозиметрии исследуемая жидкость помещается в малый зазор между двумя телами, необходимый для сдвига исследуемой среды. Одно из тел на протяжении всего опыта остается неподвижным, другое, ротор, вращается с постоянной скоростью. Вращательное движение ротора передается другой поверхности. Момент вращения, передаваемый от одной поверхности к другой, является мерой вязкости жидкости. Полученные результаты измеряются в сантипуазах.

Уровень гематокрита. Уровень гематокрита исследован у 122 человек – 96,8% (58 женщин, 74 мужчин). Исследование проводилось одновременно с изучением вязкости крови и плазмы. Уровень гематокрита определялся методом скоростного центрифугирования цельной крови, стаби-

лизированной гепарином, на центрифуге “Autocrit” (Германия).

Статистический анализ

Результаты обработаны с помощью статистических пакетов SPSS 11.0 и Statistica. Нормальность распределения признаков оценивалась с использованием критерия Шапиро–Уилка. Последующий анализ полученных данных проводился с применением методов параметрической и непараметрической статистики. Анализ распределения признаков между группами проводился на основании критерия χ^2 с коррекцией по Йейтсу, расчетом величины **отношения шансов (ОШ)** и **95% доверительного интервала (ДИ)**. Распределение ишемических инсультов в течение суток проверялось с расчетом χ^2 исходя из нулевой гипотезы. Различия считали достоверными при $p < 0,05$ (вероятность безошибочного суждения $>95\%$).

Результаты и обсуждение

Периодичность развития инсультов в течение суток. Изучение времени развития заболевания по 6-часовым интервалам показало, что чаще всего ишемический инсульт развивался в 6:00–12:00. В этот период было зафиксировано 47,6% (60) наблюдений в течение суток ($\chi^2 = 21,59$; $df = 3$; $p = 0,0001$). Второе, статистически недостоверное увеличение числа случаев заболевания наблюдалось в интервале 12:00–18:00 – 24,6% наблюдений. В другие 6-часовые интервалы частота развития инсультов составила: 24:00–6:00 – 15,1% и 18:00–24:00 – 12,7% случаев.

При анализе по одно- и двухчасовым интервалам установлено, что наиболее часто ишемический инсульт развивался с 7:00 до 9:00. В этот интервал было диагностировано 23,3% инсультов, развившихся в течение суток, что было достоверно чаще, чем в любой другой 2-часовой интервал ($\chi^2 = 37,91$; $df = 11$; $p = 0,0001$). Второе, но недостоверное увеличение частоты инсультов было отмечено с 15:00 до 17:00 – 13,7% случаев.



Рис. 1. Частота развития кардиоэмболического, атеротромботического инсультов и инсульта с неустановленным механизмом в течение суток.

Полученные нами данные совпадают с результатами выполненных ранее исследований М. Kelly-Hayes et al., но отличаются от результатов исследования Н.И. Гращенко и соавт., в котором большинство случаев ишемических инсультов было зафиксировано в дневные часы [19, 20]. В то же время необходимо отметить, что Н.И. Гращенко и соавт. анализировались только случаи заболевания с летальным исходом, что, вероятно, объясняет различия в результатах исследований.

Патогенетический механизм и периодичность инсультов. Кардиоэмболический инсульт в течение суток имел два пика повышения частоты (рис. 1). Первый пик наблюдался в интервале 6:00–12:00. С 6:00 до 12:00 диагностировано 37,8% случаев ($\chi^2 = 9,16$; $df = 3$; $p = 0,029$) всех кардиоэмболических инсультов, развившихся в течение суток; при этом максимальная частота отмечалась в 7:00–8:00 – 17,9% ($\chi^2 = 18,92$; $df = 11$; $p = 0,013$). Второе увеличение частоты наблюдалось с 12:00 до 18:00 – 27,0% всех инсультов ($\chi^2 = 7,51$; $df = 2$; $p = 0,019$ по сравнению с интервалами 18:00–24:00 и 24:00–06:00), с максимальной частотой в 15:00–17:00 – 14,9% ($\chi^2 = 15,49$; $df = 10$; $p = 0,028$, за исключением периода

7:00–8:00). Эта особенность также была отмечена W.J. Elliott в метаанализе, включавшем более 11 800 случаев инсультов [21].

Атеротромботический инсульт. Распределение атеротромботических инсультов в течение суток не различалось достоверно между 6-часовыми интервалами ($\chi^2 = 2,33$; $df = 3$; $p = 0,51$) (рис. 1). В других ранее выполненных исследованиях было отмечено утреннее повышение частоты атеротромботических инсультов [21]. При анализе по 2-часовым интервалам эти инсульты несколько чаще диагностировались с 7:00 до 9:00 – 16,7% случаев всех атеротромботических инсультов в течение суток (тенденция к достоверным различиям по сравнению с любым другим 2-часовым интервалом при $\chi^2 = 19,86$; $df = 11$; $p = 0,093$).

Гемодинамический инсульт. Достоверно оценить преобладающее время развития гемодинамического инсульта было затруднительно в связи с небольшим числом наблюдений – 17 пациентов. В то же время, у 34,7% больных (6 наблюдений) заболевание развилось в 6:00–9:00 и у 9 (52,6%) в интервале с 6:00 до 12:00.

Инсульт с неустановленным механизмом. В этой подгруппе большинство инсультов развилось с 6:00 до 12:00 – 45,2%

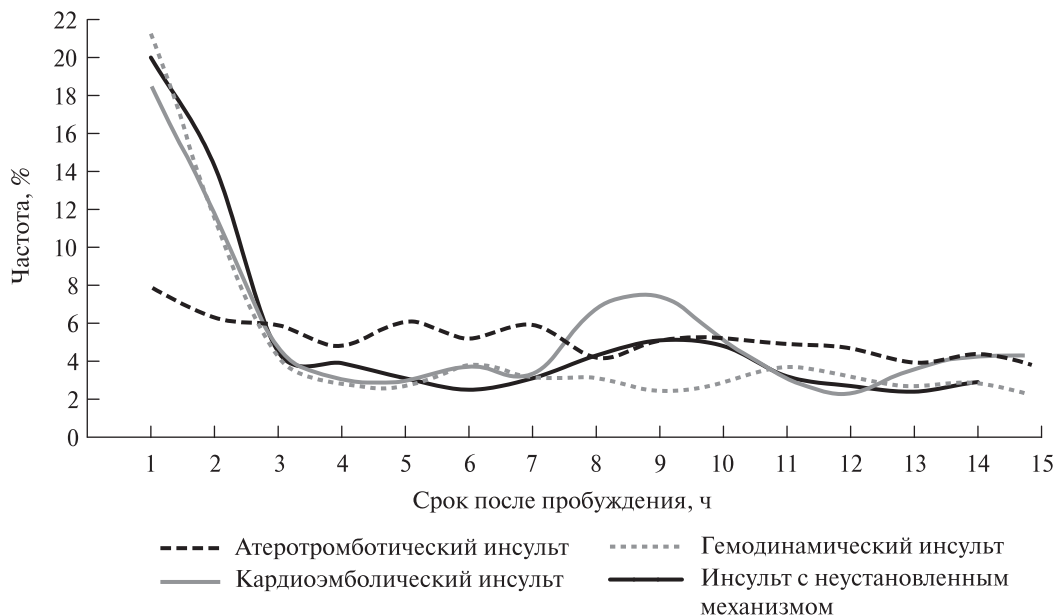


Рис. 2. Частота развития кардиоэмболического, атеротромботического и гемодинамического инсультов и инсультов с неустановленным механизмом относительно времени, прошедшего после пробуждения.

от всех случаев в течение суток ($\chi^2 = 15,67$; $df = 3$; $p = 0,0013$). При этом наиболее часто — с 7:00 до 9:00 — 25,8% от всех случаев заболевания ($\chi^2 = 20,54$; $df = 11$; $p = 0,027$) (см. рис. 1). Полученные нами результаты соответствуют ранее выполненным исследованиям М. Kelly-Hayes et al., R. Manfredini et al., в которых было отмечено, что ишемические инсульты с неустановленным патогенетическим вариантом чаще развиваются в утренние часы [19, 22].

Сравнительный анализ распределения кардиоэмболических, атеротромботических инсультов и инсультов с неустановленным механизмом в течение суток выявил достоверные различия между кардиоэмболическими и атеротромботическими инсультами и инсультами с неустановленным механизмом: $\chi^2 = 4,11$; $p = 0,042$; ОШ 4,05; 95% ДИ 1,04–16,44 и $\chi^2 = 4,08$; $p = 0,043$; ОШ 4,00; 95% ДИ 1,04–16,11 соответственно. Различия между подтипами ишемических инсультов обусловлены более равномерным распределением атеротромботиче-

ских инсультов в течение суток и наличием утреннего и в меньшей степени дневного увеличения частоты кардиоэмболических инсультов и инсультов с неустановленным механизмом. Распределение кардиоэмболических инсультов и инсультов с неустановленным механизмом между собой достоверно не различалось.

Временной интервал между пробуждением и развитием инсульта. Согласно исследованиям Ф.И. Комарова и соавт., С.Б. Шустова и соавт., до 1/3 случаев острого коронарного синдрома, ИМ и других сердечно-сосудистых осложнений развиваются в первые 1–2 ч после пробуждения [23, 24].

При изучении временного интервала между пробуждением и развитием ишемического инсульта установлено, что наиболее часто инсульты развивались в первые 2 ч после пробуждения (рис. 2). В этот период зафиксировано 29,1% случаев, что было достоверно чаще, чем в любой другой интервал ($\chi^2 = 38,4$; $df = 11$; $p = 0,004$). При этом наиболее часто инсульт развивался в первый час после пробуждения — 17,5% от всех слу-

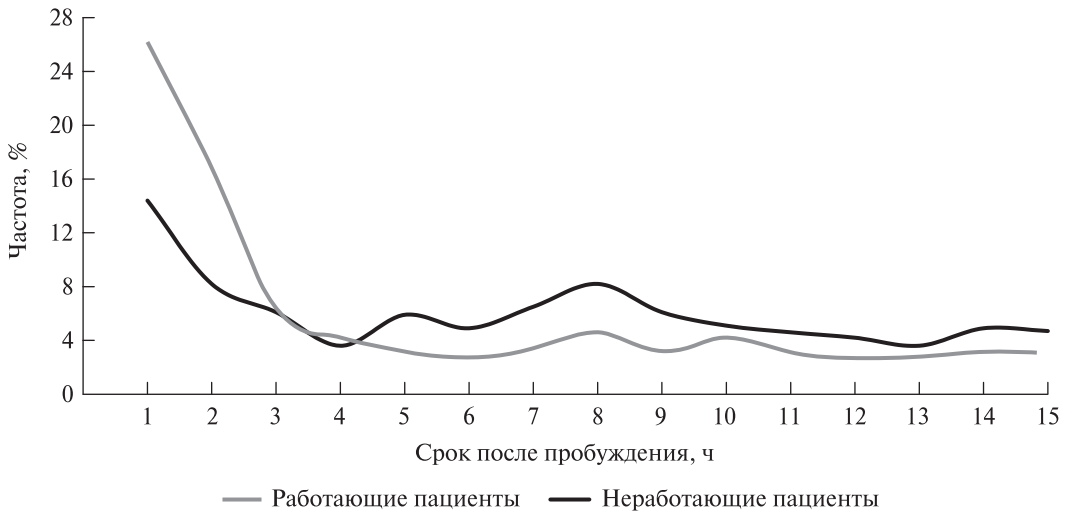


Рис. 3. Частота развития инсульта после пробуждения у работающих и неработающих пациентов.

чаев в течение 24 ч, что также было достоверно чаще ($\chi^2 = 47,52$; $df = 23$; $p = 0,016$) по сравнению с любым другим одночасовым интервалом. Во второй час после пробуждения было зафиксировано 10,7% случаев заболевания, что также было достоверно больше ($\chi^2 = 36,71$; $df = 22$; $p = 0,026$), чем в любой другой одночасовой промежуток, за исключением первого часа после пробуждения. Еще одно, однако незначительное и статистически недостоверное увеличение частоты заболевания отмечалось к 8–10 ч после пробуждения, что совпадало с дневным (15:00–17:00) увеличением частоты заболевания. Повышение частоты ишемических инсультов непосредственно в первые часы после пробуждения было также отмечено в исследовании Н. Наараними et al. [25]. В то же время в этом исследовании не анализировалась связь между патогенетическим механизмом инсульта и интервалом после пробуждения. Анализ этой связи позволил установить, что инсульты с кардиоэмболическим, гемодинамическим или неуточненным механизмом развивались достоверно чаще в первые 1–3 ч после пробуждения ($p < 0,037$). У больных с атеротромботическим инсультом в первые 2 ч также наблюдалось увеличение частоты

случаев заболевания, которое не было достоверным ($p = 0,26$). Таким образом, повышение частоты ишемических инсультов в первые часы после пробуждения более характерно для инсультов с кардиоэмболическим, гемодинамическим и неустановленным механизмом.

Трудовой статус и время развития инсульта. В ряде исследований было показано, что повышение частоты кардиальной патологии утром более характерно для работающих лиц, особенно для той категории, которая связана с ранним началом работы [26]. Об этом также косвенно свидетельствует анализ изменения времени развития острой сердечно-сосудистой патологии при переходе на летнее время и обратно [27]. Н. Наараними et al. показали, что у работающих лиц более 1/4 ишемических инсультов развивается с 6:00 до 8:00 [25]. В выполненном нами исследовании установлено, что у лиц, которые начинали работу в 8:00–9:00, ишемические инсульты развивались достоверно чаще в первые 2 ч после пробуждения по сравнению с неработающими или с лицами, имевшими свободный график работы: $\chi^2 = 4,95$; $p = 0,026$; ОШ 3,23; 95% ДИ 1,13–9,33 (рис. 3). Одновременно у лиц, которые не вставали утром (неработающие

Вязкость крови, плазмы и гематокрит в основной группе и в группе сравнения в течение суток

Показатель	Группа	Время суток			
		9:00	15:00	21:00	3:00
Вязкость крови 128 с ⁻¹ , спз	1 (n = 124)	5,11 ± 0,69	4,77 ± 0,69	4,66 ± 0,62	4,49 ± 0,59
	2 (n = 11)	4,67 ± 0,53	4,35 ± 0,57	4,28 ± 0,52	4,18 ± 0,49
Вязкость крови 27 с ⁻¹ , спз	1 (n = 124)	6,72 ± 1,21	6,54 ± 1,19	6,26 ± 1,06	6,21 ± 1,11
	2 (n = 11)	5,94 ± 1,13	5,71 ± 1,05	5,54 ± 1,07	5,49 ± 1,06
Вязкость плазмы, спз	1 (n = 124)	1,56 ± 0,15	1,52 ± 0,14	1,49 ± 0,14	1,47 ± 0,12
	2 (n = 11)	1,46 ± 0,11	1,42 ± 0,10	1,40 ± 0,13	1,39 ± 0,12
Гематокрит, %	1 (n = 122)	47,4 ± 4,5	44,9 ± 4,3	44,8 ± 4,2	43,5 ± 4,3
	2 (n = 11)	43,9 ± 4,1	41,6 ± 4,2	41,8 ± 4,0	40,7 ± 4,1

Обозначения: 1 – основная группа, 2 – группа сравнения.

или имеющие свободный график), достоверно чаще по сравнению с работающими лицами инсульты развивались в интервале с 12:00 до 24:00: $\chi^2 = 4,27$; $p = 0,039$; ОШ 3,54; 95% ДИ 1,06–12,11. Предположительно, более частое развитие сердечно-сосудистых осложнений непосредственно в первые часы после пробуждения у работающих лиц может быть связано с психоэмоциональным напряжением перед рабочим днем, что влияет на степень утреннего повышения артериального давления и агрегационной активности тромбоцитов [28–29].

Вязкость крови и плазмы и гематокрит в основной и контрольной группах. Изучение вязкости крови и плазмы выполнено у 124 человек (76 мужчин и 48 женщин) основной группы и у 11 пациентов (7 мужчин и 4 женщины) группы сравнения; гематокрита – у 122 человек (74 мужчины и 48 женщин) основной группы и у 11 пациентов (7 мужчин и 4 женщины) группы сравнения.

Во всех временных точках вязкость крови при обеих скоростях сдвига была выше в основной, чем в контрольной группе, при этом различия в утренние, дневные и вечерние часы были достоверными ($t > 1,97$; $p < 0,051$). В ночные часы отмечалась тенденция к достоверным различиям ($t = 1,69$; $p = 0,093$). Аналогичные изменения отмечались при сравнительном анализе вязкости плазмы, которая была выше в основной группе, при этом различия в утренние, днев-

ные и вечерние часы были достоверными ($t > 2,08$; $p < 0,039$). В ночные часы отмечалась тенденция к достоверным различиям между группами ($t = 1,78$; $p = 0,076$). При исследовании гематокрита во всех сравниваемых точках его уровень был достоверно ($t > 2,08$; $p < 0,040$) выше в основной группе. То есть у больных с ишемическим инсультом, так же как и у лиц с коронарной патологией, отмечаются более высокие показатели вязкости крови, плазмы и гематокрита, что отражает системную сосудистую дисфункцию, в том числе на уровне микроциркуляции [30].

При анализе суточной динамики показателей вязкости крови, плазмы и гематокрита в обеих группах выявлен определенный ритм. В большинстве наблюдений (>74,3%) вязкость крови при обеих скоростях сдвига, вязкость плазмы и гематокрит были достоверно повышены в утренние часы по сравнению с дневными ($p < 0,011$), вечерними ($p < 0,008$) и ночными ($p < 0,006$) показателями (таблица). Кроме того, в подгруппах дневные показатели были выше показателей в 21:00 и 3:00 ($p < 0,029$), а вечерние показатели были достоверно выше показателей в ночные часы ($p < 0,041$) (см. таблицу). Отмечалась сильная корреляционная связь между показателями вязкости крови, плазмы и гематокрита во всех точках анализа ($r > 0,49$, $p < 0,0051$).

Связь циркадианных ритмов гемостаза с механизмом и временем развития инсульта. Циркадианные изменения вязкости крови при обеих скоростях сдвига, вязкости плазмы и гематокрита выявлялись при всех патогенетических подтипах ишемических инсультов. В то же время амплитуда колебаний показателей гемостаза в течение суток достоверно различалась в зависимости от механизма инсульта. В течение суток наиболее выраженные изменения показателей вязкости крови, плазмы и гематокрита отмечались в подгруппах с кардиоэмболическим и неустановленным механизмом инсульта, наименьшие изменения – у больных с атеротромботическим и гемодинамическим подтипом инсульта.

При анализе всей группы больных с ишемическим инсультом установлена корреляционная связь между временем появления неврологических симптомов и акрофазой показателей вязкости крови при обеих скоростях сдвига, плазмы и гематокрита: $r > 0,42$; $p < 0,017$. В большинстве наблюдений (74,3% случаев) отмечалось совпадение акрофазы одного или двух показателей гемостаза и времени развития ишемического инсульта, а в 57,8% случаев отмечено совпадение акрофазы всех показателей гемостаза и времени развития инсульта.

При отдельном рассмотрении по подтипам ишемических инсультов установлено, что сопоставление времени развития атеротромботических инсультов и показателей системы гемостаза не выявило достоверной корреляционной связи между этими показателями ($r < 0,21$; $p > 0,12$), что позволяет говорить об отсутствии существенного влияния циркадианного ритма системы гемостаза на развитие атеротромботических

инсультов. Вероятно, в этих случаях большее значение имеет общий высокий тромботический потенциал системы гемостаза, чем ее циркадианные изменения.

Сопоставление времени развития кардиоэмболического инсульта и акрофазы вязкости крови, плазмы и гематокрита позволило выявить ассоциацию ($r > 0,37$; $p < 0,073$) между всеми этими параметрами, что в определенной степени позволяет связать время развития кардиоэмболического инсульта с состоянием системы гемостаза.

Имелась слабая корреляционная связь с тенденцией к достоверной ($r = 0,17$; $p = 0,11$) между временем развития гемодинамических инсультов и акрофазой вязкости крови, плазмы и гематокрита.

При инсульте с неустановленным механизмом, так же как и у больных с кардиоэмболическим инсультом, имелась корреляция между максимальными показателями вязкости крови при обеих скоростях сдвига, вязкостью плазмы, гематокритом и временем развития неврологической симптоматики ($r > 0,27$; $p < 0,021$).

Таким образом, суточные изменения вязкости крови, плазмы и гематокрита с акрофазой в утренние часы создают определенный фон, который в сочетании с другими факторами риска – колебаниями артериального давления, изменением уровня глюкозы – способствует развитию острой ишемии головного мозга, а в определенных случаях утренние изменения гемостаза могут быть решающим фактором возникновения ишемического инсульта.

Со списком литературы вы можете ознакомиться на нашем сайте
www.atmosphere-ph.ru

Ischemic Stroke and Circadian Changes in Blood Viscosity, Plasma Viscosity, and Hematocrit

A.N. Makarov, M.Yu. Martynov, V.B. Petukhov, T.I. Kolesnikova, A.N. Yasamanova, and E.I. Gusev

In acute period of ischemic stroke we assessed the relation of the time of stroke onset with stroke type and hemostasis parameters. Cardioembolic strokes and strokes with unknown etiology preferably occurred in the morning within 1–2 hours after awakening. In patients with ischemic stroke the time of stroke onset correlated with acrophase of blood viscosity, plasma viscosity, and hematocrit.

Key words: ischemic stroke, hemostasis system, circadian rhythm, biological rhythm.