

РАССТРОЙСТВА ГЕМОСТАЗА В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА НА ФОНЕ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

М.М. Хызыров, М.Е. Солодянкина, Э.Э. Равелин, Ю.В. Табашникова

ГОУ ДПО УГМАДО Росздрава, г. Челябинск

Проведено комплексное исследование гемостаза у больных ишемическим инсультом различной степени тяжести в остром периоде. Наиболее выраженные изменения свертывающих и противосвертывающих механизмов выявлены в группах со средней и тяжелой степенью инфаркта мозга при гипертонической болезни.

Изменения в системе гемостаза играют важную роль в развитии и течении острых нарушений мозгового кровообращения ОНМК [1, 2]. Очаги распада ткани мозга в результате ишемии являются источником поступления в кровь тканевого тромбопластина и других веществ, обладающих прокоагулянтными свойствами, вызывая разнонаправленные сдвиги в системе гемостаза [3]. Повреждение церебральных структур, участвующих в регуляции гемостаза, способствует углублению уже возникших нарушений свертывания крови [4].

Целью настоящего исследования было изучение характера изменений гемостаза у больных в остром периоде ишемического инсульта при гипертонической болезни (ГБ) для улучшения диагностики и качества терапии этой категории пациентов.

Материал и методы исследования

Обследовано более 50 больных ишемическим инсультом (ИИ) головного мозга на фоне ГБ. Возраст больных варьировал от 38 до 67 лет. В зависимости от тяжести ИИ больные были разделены на три группы. Группу сравнения составили 20 практически здоровых лиц с такими же возрастными характеристиками, без артериальной гипертензии.

Гемостаз исследовался в острейшем периоде (1–3 сутки), на второй и третьей неделе от начала развития ИИ. По стандартным методикам З.А.

Баркагана, А.П. Мамота [5], Е.П. Иванова [6], были исследованы основные показатели свертывающей и противосвертывающей систем крови: активированное время рекальцификации плазмы (ABP), активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), тромбиновое время, фибриноген, фибриноген «В», протромбиновый индекс (ПТИ), антитромбин III, РФМК-тест, спонтанный и Хагеман зависимый (ХПа-ЭЛ) эуглобулиновый лизисы. Функциональная активность тромбоцитов определялась экспресс-методом визуальной оценки агрегации тромбоцитов А.С. Шитиковой (1985) [5], в качестве агрегирующих агентов использовались адреналин и АДФ.

Результаты исследования

Показатели коагуляционного каскада крови у обследованных пациентов с различной степенью тяжести ИИ: ABP, АПТВ, ПТИ, тромбиновое время, фибриноген – представлены в табл. 1.

Среднестатистические показатели коагуляционного каскада в остром периоде у больных с различной степенью ИИ были практически схожими.

Удлинение ABP (каолинового времени) в остром периоде ИИ при нормальных значениях протромбинового и тромбинового времени определялось у 12 (23,1%) пациентов, с одинаковой встречаемостью на 1, 2 и 3 неделях заболевания. Подобные изменения отражают дефицит или ингибирование плазменных факторов внутреннего меха-

Таблица 1

Показатели коагуляционного каскада крови у пациентов с различной степенью тяжести ишемического инсульта

Группы обследованных	Количество определений	ABP, с	АПТВ, с	ПТИ, %	Тромбиновое время, мин	Фибриноген, г/л
ИИ лёгкой степени	24	70±7,1	36±2,1	89±5,8	17±1,5	2,7±0,71
ИИ средней степени	21	67±3,6 p<0,01	39±2,2	89±6,2	17±2,4	3,0±0,64
ИИ тяжёлой степени	25	63±5,1 p<0,01	39±4,5	88±5,9	17±1,6	3,8±0,58 p<0,1
Группа контроля	20	77±5,2	35±3,4	85±9,6	17±1,7	2,8±0,98

Примечание. p рассчитан по отношению к показателям контрольной группы.

низма коагуляции (XII, XI, IX и VIII), а также прекалликреина и высокомолекулярного кининогена, либо наличие их ингибиторов. При активации вышеуказанных факторов коагуляционного каскада выявляется укорочение АВР, это определялось в 34 обследованиях у 20 пациентов (38,5%) в различные сроки проведения теста. Среднестатистические значения АВР (см. табл. 1) были снижены в группах больных со средней и тяжелой степенью ИИ ($p < 0,01$). Уменьшение каолинового времени чаще выявлялось на 1 неделе заболевания у 17 (32,7%) обследованных, реже на 2 и 3 неделе у 9 (17,3%) и 5 (9,6%) пациентов соответственно. Вместе с тем, каолиновое время необходимо рассматривать в комплексе с другими тестами гемостаза, характеризующими коагулянтную активность крови.

Среднестатистические значения АПТВ в группах больных с различной степенью тяжести (см. табл. 1) не отличались от таковых в контрольной группе. Удлинение АПТВ зафиксировано у 20 (38,5%) исследованных пациентов. У 10 из них характеризующие изменения сочетались с нормальными показателями протромбинового и тромбинового времени, что не исключает у этой половины пациентов возможности наличия в плазме крови ингибиторов или дефицита факторов XII, XI, IX или VIII. Укорочение АПТВ и тромбинового времени зафиксировано у 17 больных (32,7%), что свидетельствовало о гиперкоагуляционных сдвигах.

Протромбиновое время – тест, который проводился добавлением к рекальцифицированной плазме тканевого тромбопластина и определением активности в исследуемой крови факторов протромбинового комплекса (VII, X, V, II). У наблюдаемых пациентов производился расчёт ПТИ. Среднестатистические значения этого показателя в группах больных (см. табл. 1) в основном были схожими с таковыми в контрольной группе. Снижение ПТИ до 65% отмечалось лишь у одного пациента (1,9%).

Полученные среднестатистические значения тромбинового времени в группах больных с различной степенью тяжести (см. табл. 1) мало отличались от показателей контрольной группы. Удлинение этого показателя с нормальными показателями фибриногена выявлено у 9 пациентов (17,3%), в 4 случаях при этом по данным РФМК-теста в крови определялось повышенное содержание продуктов деградации фибриногена/фибрина, обладающих антитромбиновой активностью. Укорочение его выявлялось у 17 больных (32,7%) в различные сроки острого периода ИИ. Гиперкоагуляционные сдвиги в системе гемостаза по данным тестов АПТВ, АВР и тромбинового времени у выявлены 17 наблюдавшихся.

Из табл. 1 видно, что средние значения фибриногена у пациентов с тяжелой степенью ИИ были выше ($p < 0,1$) в сравнении с контрольной груп-

пой. Гиперфибриногенемия диагностирована у 13 больных (25%). Гипофибриногенемия отмечалась у 5 наблюдавшихся (9,6%). В части случаев (у 2) последнее нарушение было обусловлено развитием острого ДВС – синдрома.

Показатели, отражающие функциональное состояние тромбоцитов, представлены в табл. 2. По табл. 2 отмечается достоверное различие ($p < 0,01$) среднестатистических значений времени агрегации тромбоцитов во всех подгруппах на 1,2,3 неделях острого периода ИИ в сравнении с контрольными показателями. Исходя из вышесказанного, можно отметить, что в остром периоде ИИ у пациентов происходит активация агрегационных свойств тромбоцитов, что нередко, в дальнейшем выражалось в активации коагуляционного каскада свертывания крови. В редких случаях (в 5) отмечалось удлинение индуцированного агрегационного времени.

Показатели антикоагулянтных тестов, проведенных у пациентов с различной степенью тяжести ИИ в остром периоде заболевания, представлены в табл. 3.

Снижение антитромбина III относительно нормальных значений выявлялось у 9 наблюдавшихся (17,3%), в 2 (3,8%) случаях его относительные показатели составили 70%, а у одного пациента – 25%. Как известно, при уменьшении концентрации антитромбина III (его значения менее 70%) появляется склонность к тромбозам. Представленные средние значения спонтанного лизиса эуглобулинового сгустка по группам (см. табл. 3) были сходными с таковыми в контроле. У 21 обследованных (40,4%) выявлялось укорочение времени лизиса, что свидетельствовало об активации процессов фибринолиза. Подобные изменения противосвертывающих механизмов чаще почти с одинаковой частотой регистрировались на 1, 2 и 3 неделях течения острого периода ИИ, соответственно у 8, 10 и 8 больных (у 5 из них укороченные показатели эуглобулинового лизиса регистрировались дважды). При оценке результата комплексно оценивалось и содержание фибриногена плазмы, так как при гиперфибриногенемии время лизиса увеличивается, а при гипофибриногенемии – укорачивается. Депрессия фибринолитической системы, выявляемая удлинением эуглобулинового лизиса, отмечалась у 8 пациентов в остром периоде ИИ.

Функциональное состояние внутреннего механизма активации плазминовой системы изучалось также по параметрам XIIa-ЭЛ. Среднестатистические показатели XIIa-ЭЛ за время наблюдения у пациентов были увеличены в группах со средней ($p < 0,1$) и с тяжелой ($p < 0,01$) степенью ИИ (см. табл. 3). Средний показатель XIIa-ЭЛ у больных тяжелой степенью ИИ достоверно ($p < 0,01$) был выше, чем в остальных группах. При развитии ДВС-синдрома у 12 обследуемых уже в первой фазе процесса определялось ослабление XIIa-ЭЛ.

Диагностика ДВС-синдрома и массивных тромбозов в значительной степени базируется на

Таблица 2

Средние показатели времени агрегации тромбоцитов у пациентов в остром периоде ишемического инсульта (индукторы агрегации адреналин, АДФ)

Показатели		Больные ИИ в остром периоде			Группа контроля (n=18)
		Острейший период (1-3 сутки) (n=27)	2 неделя (n=21)	3 неделя (n=17)	
Время начала агрегации тромбоцитов (сек)	Адреналин	11±1,3 p<0,01	10,2±0,93 p<0,01	10±1,2 p<0,01	14±1,6
	АДФ	8±1,0 p<0,01	7,9±0,80 p<0,01	7,8±0,92 p<0,01	14±1,1
Количество тромбоцитов, ×10 ⁹ в л		208±19	239±10	189±17	228±11

Примечание. p рассчитан по отношению к показателям контрольной группы.

Таблица 3

Показатели первичных физиологических антикоагулянтов у пациентов с различной степенью тяжести ишемического инсульта

Группы обследованных	Кол-во определений	Антитромбин III, %	Спонтанный эуглобулиновый лизис, мин	ХIIa-ЭЛ, мин	РФМК-тест, мг/мл
ИИ лёгкой степени	35	83±10	192±24	11±2,1 p3<0,01	5,0±0,39 p<0,01
ИИ средней степени	34	87±12	177±26	12±2,3 p<0,1 p3<0,01	4,3±0,30 p<0,1
ИИ тяжёлой степени	42	85±9,4	183±23	18,5±2,7 p<0,01 p1<0,01 p2<0,01	4,3±0,39
Группа контроля	20	84,5±12	194±27	9±2,8	3,9±0,31

Примечание. p – достоверность различий по отношению к значениям контрольной группы. p1 рассчитан по отношению к среднестатистическому показателю группы пациентов с лёгкой степенью ИИ. p2 рассчитан по отношению к среднестатистическому показателю группы пациентов со средней степенью ИИ. p3 рассчитан по отношению к среднестатистическому показателю группы пациентов с тяжелой степенью ИИ.

выявлении маркёров внутрисосудистой агрегации тромбоцитов, свёртывания крови и фибринолиза. Этим задачам соответствуют методики определения фибриногена «В» и РФМК-тест. Средние значения РФМК теста по группам представлены в табл. 3. Они были выше в сравнении с группой контроля у пациентов с лёгкой (p<0,01) и средней (p<0,1) степенью ИИ.

Острый ДВС-синдром на различных его стадиях диагностировался в остром периоде ИИ в 9 случаях на первой, у 7 пациентов на второй и у 3 на третьей неделе острого периода ИИ. По данным коагулограммы, первая стадия ДВС-синдрома в остром периоде ИИ определялась у 17 наблюдаемых, вторая – у 2. Во всех случаях развития острого ДВС-синдрома у обследованных тест определения в плазме фибриногена «В» был положительным. Латентный ДВС-синдром выявлен у большинства больных, лабораторно это подтверждалось активацией агрегационных свойств тромбоцитов.

При комплексном рассмотрении параметров коагулограммы нами выделено несколько типов

реакции свёртывающих и противосвёртывающих механизмов крови у исследованных больных.

1. Гиперкоагуляционная реакция. Лабораторные показатели: активация свёртывания крови, характеризующаяся повышением агрегационных свойств тромбоцитов, укорочением АВР, АПТВ, тромбинового времени, выявлением фибриногена «В», РФМК. Вышеуказанные изменения отмечались у 17 больных (32,7%) в остром периоде ИИ. Сдвиг в сторону гиперкоагуляции диагностировался в 8 случаях на первой неделе острого периода ИИ, у 6 больных на второй и у 3 – на третьей.

2. Декомпенсированная фибринолитическая реакция при первичном гиперкоагуляционном сдвиге (острый ДВС-синдром II стадия). Лабораторные данные: истощение фибринолитического потенциала, активация и расходование факторов свёртывания. Подобные расстройства гемостаза наблюдались у 2 пациентов (3,8%).

3. Реакция активации фибринолитической активности без изменений со стороны системы свёртывания крови. Показатели гемостазиограммы: изолированное усиление фибринолитической

активности крови. Подобные явления отмечались у 15 больных (28,8%).

4. Изолированное ослабление фибринолитической активности крови выявлялось в виде удлинения спонтанного эуглобулинового лизиса и ХПа-ЭЛ. Характерные реактивные изменения определялись у 8 обследуемых (15,4%), в половине случаев на первой неделе заболевания.

5. Реакция ослабления свёртывающих и противосвёртывающих механизмов. При этом тесты АВР, АПТВ, тромбиновое время и фибринолитические тесты удлиннялись. Столь характерные нарушения встречались не так часто – у 3 пациентов (5,8%) в различные временные сроки.

6. Гипокоагуляционные сдвиги зафиксированы у 11%.

Показатели коагулограммы, сходные с контрольной группой, выявлены у 20 больных.

Расстройства свёртывающей и противосвёртывающей систем у больных с ИИ носили сложный характер, обусловленный как изменениями плазменных, так и клеточных факторов, влияющих на гемостатический потенциал. Нередко при развитии ИИ реакция со стороны гемостаза проявлялась в виде гиперкоагуляционного сдвига, который при срыве компенсаторных механизмов мог привести к развитию коагулопатии потребления. Развившийся у 19 пациентов острый ДВС-синдром в некоторых случаях приводил к ухудшению течения заболевания, углублению дисциркуляторных расстройств в головном мозге.

Заключение

Описанные в изменения в системе гемостаза у больных ИИ при ГБ неспецифичны и являются универсальной реакцией системы регуляции агрегатного состояния крови. Выявленные нарушения

свёртывающих и противосвёртывающих механизмов крови, с одной стороны, могли являться причиной, а с другой стороны, следствием развившегося ИИ. Результаты проведенного исследования свидетельствуют также о том, что изменения гемостаза у пациентов носят индивидуальный характер. Наиболее выраженные изменения свёртывающих и противосвёртывающих механизмов крови выявлены в группах больных со средней и тяжёлой степенью инфаркта мозга при ГБ. Это обстоятельство необходимо учитывать для ранней диагностики и своевременного назначения соответствующего адекватного лечения расстройств гемостаза.

Литература

1. Акимов Г.А. Начальные проявления сосудистых заболеваний головного мозга. – Л., 1983. – 210 с.
2. Виленский Б.С. Неотложные состояния в невропатологии: Руководство для врачей. – Л., 1986. – 304 с.
3. Колесникова Т.И. Клинико-патогенетическое и прогностическое значение изменений гемостаза у больных мозговыми инсультами: Дис. ...канд. мед. наук. – М., 1984. – 24 с.
4. Василенко Ф.И., Лившиц Ф.И. Осложнённый инсульт: лекция для врачей-курсантов. – Ленинград, 1985. – 40 с.
5. Баркаган З.С., Мамот А.П. Основы диагностики нарушений гемостаза. – М.: Ньюдиамед-АО, 1999. – 224 с.
6. Иванов Е.П. Диагностика нарушений гемостаза: Пособие для врачей. – Минск: Беларусь, 1983. – 222 с.