

УДК 616.12-008.313-053.9

В. В. Бокатусь

Центральна клінічна лікарня «Укрзалізниці», г. Харків

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА ПРИ БЛАГОПРИЯТНОМ И ФАТАЛЬНОМ ИСХОДЕ КАРДИОЭМБОЛИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Целью работы явилась сравнительная оценка системы гемостаза при благоприятном и фатальном исходах кардиоэмболического инсульта.

Объект и методы исследования. В исследовании был выполнен анализ показателей, характеризующих общее состояние, неврологический статус, а также состояние системы гемостаза у 126 пациентов с кардиоэмболическим инсультом (КЭИ), из которых 86 - с благоприятным исходом и 40 - с фатальным исходом. Контроль состояния системы гемостаза осуществлялся путем определения уровня тромбоцитов в крови, измерения протромбинового индекса по Квику, концентрации фибриногена крови и содержания растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) в плазме крови.

Исследование структуры связей между исследованными показателями в выделенных кластерах выживших и умерших пациентов был проведен с использованием факторного анализа. Анализ структуры связей показателей с факторами показал, что система гемостаза всех обследованных пациентов находится в состоянии отчетливой гиперкоагуляции. В группе умерших мужчин конфигурация связей между показателями гемостаза является жестко детерминированной, что указывает на очень высокое напряжение всех звеньев каскада свертывания крови и является признаком комплексного нарушения свертывающей системы вплоть до ДВС-синдрома.

Ключевые слова: состояние системы гемостаза, кардиоэмболический инсульт, факторный анализ.

Работа является фрагментом НИР «Вивчити механізми формування деменції різного генезу», № госрегистрации 0113U001288.

Одним из ведущих звеньев патогенеза ишемического инсульта являются нарушения в функционировании системы гемостаза. Моррис В. И Роппер А. (2006) указывают, что на долю эмболических инсультов приходится около 40% всех случаев церебральной ишемии, на долю же атеротромботических – 32% [1]. В обоих случаях сосудистая катастрофа развивается при значительном участии системы свертывания крови, которая является основным пусковым фактором ишемических повреждений. Возникновение атеротромботических инсультов связано с разрывом атеросклеротической бляшки. Разрыв атеросклеротической бляшки приводит к обнажению внутренних слоев сосудистой стенки, обладающих выраженными прокоагулянтными свойствами. Следствием данного события является активное пристеночное тромбообразование в результате адгезии в месте разрыва бляшки тромбоцитов и лейкоцитов. Кроме того, активные метаболиты, выделяемые адгезированными в тромб клеточными элементами, вызывают локальный ангиоспазм. Оба фактора приводят к значительному сужению просвета сосуда вплоть до полной его окклюзии. Сдвиги в системе гемостаза при атеротромботическом инсульте носят острый характер и обусловлены внезапно возникшим разрывом атеросклеротической бляшки [1, 3].

Существенным отличием эмболических инсультов является то, что закупорка питающих сосудов происходит свободно циркулирующими эмболами, в подавляющем большинстве случаев имеющими кардиальное происхождение. В связи с этим, данную группу инсультов принято называть кардиоэмболическими. Они, как правило, обусловлены дегенеративными и воспалительными заболеваниями сердца, среди которых максимальный удельный вес приходится на мерцательную аритмию и постинфарктный кардиосклероз. Кроме того, тромбообразование в камерах сердца наблюдается при эндокардите, кардиомиопатии, протезировании клапанов. Принято выделять факторы, способствующие тромбообразованию в камерах сердца, а также факторы, способствующие образованию эмболов. К первой группе принято относить нерегулярное сокращение желудочков, отсутствие координированной работы предсердий, колебание систолического объема и уменьшение времени диастолического расслабления. Все описанные состояния нарушают нормальную циркуляцию внутри камер сердца, что, в свою очередь приводит к избыточной активации свертывающей системы крови с последующим тромбообразованием [2].

К причинам формирования эмболов, прежде всего, относится увеличение частоты сердечных сокращений, возникающее по различным причинам. Кроме того, повышенный риск образования эмболов наблюдается в случае восстановления нормальных сокращений сердца после периода неэффективных сокращений (аритмии) [6].

В условиях развития ишемического инсульта система гемостаза находится в состоянии выраженной гиперкоагуляции, в ряде случаев настолько значительной, что следствием ее может стать развитие ДВС-синдрома. Несмотря на это, отдельные показатели внутри системы гемостаза отличаются высокой лабильностью вследствие их постоянного расходования в процессах тромбообразования, а также восполнения дефицита факторов и клеточных элементов из пулов, а также их синтеза [2, 5].

Учитывая вышесказанное, развитие ишемических нарушений мозгового кровообращения сопровождается значительными сдвигами в системе гемостаза, что обусловило актуальность проведенных исследований.

Целью работы было сравнительная оценка системы гемостаза при благоприятном и фатальном исходах кардиоэмболического инсульта.

Материал и методы исследования. В исследовании был выполнен анализ показателей, характеризующих общее состояние, неврологический статус, а также состояние системы гемостаза у 126 пациентов с кардиоэмболическим инсультом (КЭИ), из которых 86 (45 мужчин и 41 женщина) - с благоприятным исходом и 40 (18 мужчин и 22 женщины) - с фатальным исходом. Средний возраст выживших мужчин составил ($71,1 \pm 10,1$), а женщин – ($73,3 \pm 7,9$). Средний возраст умерших мужчин составил ($70,8 \pm 9,7$), а женщин ($75,4 \pm 7,8$). Приведенные данные указывают, что по возрасту исследованные группы достоверно не различались.

Объем и тяжесть поражения ЦНС у пациентов в результате КЭИ оценивались с использованием следующих шкал и индексов: оценка степени нарушения сознания при поступлении в стационар - по шкале ком Глазго (ШКГ); оценка риска возникновения ишемического инсульта - по шкале CHADS₂-VASc; унифицированная оценка степени неврологического дефицита - при помощи шкалы NIHSS и пятибалльной шкалы нарушения двигательной активности; степень социальной и бытовой адаптации - при помощи индекса Бартела и шкалы Рэнкина.

Размеры и локализация ишемического очага в веществе головного мозга определялись при помощи СКТ. Соматическое состояние пациентов оценивалось по данным лабораторных и инструментальных исследований, а также анамнеза с учетом заключений смежных специалистов. Для учета полиорганной недостаточности использовался интегративный показатель [4]. Степень выраженности атеросклеротического стенозирования сонных артерий оценивалась методом ультразвукового ангиосканирования. Фракция выброса с целью диагностики наличия и типа сердечной недостаточности измерялась при эхокардиографическом исследовании. Контроль состояния системы гемостаза у всех пациентов осуществлялся посредством определения уровня тромбоцитов (УТ) в крови, измерения протромбинового индекса по Квику (ПТК), а также концентрации фибриногена (КФ) крови и содержания растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) в плазме крови.

Обработка результатов исследования осуществлялась с использованием методов описательной статистики, кластерного и факторного анализа, непараметрических методов.

Результаты исследования и их обсуждение. В анализируемой группе выживших пациентов предварительный анализ результатов проведенных исследований показал наличие значительного разброса показателей, а также существенные различия клинического и социально-бытового исхода КЭИ, что послужило поводом для разделения пациентов на подгруппы с использованием кластерного анализа по алгоритму k-средних. В результате точной кластеризации в группах мужчин и женщин было выделено по две подгруппы, отличающиеся степенью тяжести состояния, клиническим и социально-бытовым исходом КЭИ. В табл.1 представлено распределение испытуемых мужского и женского пола в кластеры, в зависимости от социально-бытового исхода КЭИ. На основании данных табл.1 можно отметить, что выделенные кластеры достоверно различаются по индексу Бартела и показателю шкалы Рэнкина, как в группе мужчин, так и женщин. В обеих гендерных группах ко второму кластеру отнесены лица, имеющие худший исход КЭИ.

Поскольку показатели гемостаза выживших и умерших пациентов распределены не по нормальному закону, для их описания использованы медиана (Me) и интерквартильный размах

(табл.2). Медиана – значение изучаемого признака, которое делит выборку, упорядоченную по величине данного признака, пополам. Интерквартильный размах позволяет оценить распределение данных по области значений. Интерквартильный размах указан в виде 25% и 75% процентилей, т.е. верхней границы 1-го и нижней границы 4-го квартилей.

Таблица 1

Распределение выживших мужчин и женщин в кластерах в соответствии с социально-бытовым исходом КЭИ, (%)

Показатели	Градации	Мужчины		Женщины	
		1 кластер (n=27)	2 кластер (n=19)	1 кластер (n=18)	2 кластер (n=22)
Индекс Бартела	До 20	1 (4±3,2)	9 (47±11,5) φ*эмп=3,8	0	17 χ ² =24,2
	21-60	7 (26±8,4)	9 (47±11,5)	4 (22±9,8)	4
	61-90	10 (37±9,2)	1 (5±4,8) φ*эмп=2,8	6 (33±11)	1 χ ² = 5,26
	91-99	0	0	5 (28±10,6)	0 χ ² =7,0
	100	9 (33±9,0)	0 χ ² = 7,9	3 (17±8,8)	0 χ ² =4,0
Показатель шкалы Рэнкина	0	0	0	0	0
	1	6 (22±8,0)	0 χ ² =4,9	1 (6±5,0)	0
	2	5 (19±7,5)	0 χ ² =4,0	11 (61±11)	0 χ ² =10,4
	3	11 (41±9,5)	2 (10±6,7) φ*эмп=2,4	4 (22±9,8)	1
	4	5 (19±7,5)	14 (74±10) φ*эмп=3,9	2 (11±7,8)	11 φ*эмп=3,5
	5	0	3 (16±8,4) χ ² =4,6	0	10 χ ² =10,9

Примечания: сравнение проведено между первым и вторым кластером соответствующей гендерной группы по частоте встречаемости состояния с использованием углового критерия Фишера и критерия χ² (с поправкой Йетса) на уровне значимости (p<0,05); n – объем кластера.

Поскольку исследованные показатели имеют значительный разброс, а группы пациентов небольшие, нами не выявлены достоверные отличия между кластерами по значениям показателей гемостаза, а также между умершими и выжившими пациентами соответствующих гендерных групп. Однако можно отметить некоторые тенденции изменения показателей в зависимости от исхода заболевания. Так, в группе выживших мужчин Ме тромбоцитов и РФМК выше в худшем по исходу КЭИ кластере, а Ме ПТК и концентрации фибриногена – выше в лучшем. Аналогично распределены показатели в кластерах в группе выживших женщин. В группах умерших Ме и интерквартильный размах ближе к значениям худшего кластера соответствующей гендерной группы. Таким образом, можно говорить о существовании некоторой зависимости между состоянием гемостаза и социально-бытовым исходом КЭИ, поскольку средние тенденции показателей в соответствующих кластерах выживших мужчин и женщин сходные.

Таблица 2

Центральные тенденции показателей гемостаза, интерквартильный размах (25%; 75%)

Группы	Кластеры	Показатели			
		Содержание тромбоцитов (г/л)	ПТК, %	РФМК, %	Концентрация фибриногена (г/л)
Мужчины	1 (n=27)	225,0 (201;240)	95,2 (81,0; 101)	5,0 (4,5;6,5)	3,2 (2,8;3,7)
	2 (n=19)	230,0 (189;282)	85,2 (76;101)	12,7 (6,0;19,0)	4,0 (3,3;4,9)
Женщины	1 (n=18)	206,0 (188;260)	87,6 (81,0;95,0)	8,1 (4,0;11,0)	3,9 (3,1;4,6)
	2 (n=22)	223,5 (202;262)	81,1 (69;100)	10,4 (5,0;12,0)	4,5 (3,1;5,3)
Умершие мужчины	(n=18)	234 (173;302)	80,5 (67,5; 100)	12,5 (8,0;16,0)	4,0 (3,7;5,1)
Умершие женщины	(n=22)	215 (186;274)	81,0 (67,5;101)	7,8 (4,5; 16,0)	4,3 (3,4; 4,8)

Кроме того, с использованием углового критерия Фишера установлено, что частота встречаемости повышенной концентрации фибриногена достоверно выше у мужчин второго кластера в сравнении с первым ($\phi^*_{эмп} = 4,1$), а повышенный РФМК достоверно чаще встречается во втором кластере женщин, в сравнении с первым ($\phi^*_{эмп} = 2,6$). Полученные результаты можно рассматривать как свидетельство пребывания системы гемостаза обследованных пациентов с КЭИ в состоянии гиперкоагуляции.

Представляет интерес анализ структуры связей между исследованными показателями в выделенных кластерах выживших пациентов, а также в группах умерших мужчин и женщин (рис.1). К первому кластеру отнесены мужчины с лучшим исходом КЭИ по показателям шкалы Рэнкина и значениям индекса Бартела, ко второму – с лучшими. Первый фактор структуры (рис.1,а), названный нами фактором общего гемостаза, вносит вклад в общую дисперсию 37% и вызывает снижение содержания тромбоцитов в крови на фоне роста концентрации фибриногена. Второй фактор, названный нами фактором активации фибриногена, вносит несколько меньший вклад в общую дисперсию (34%) и приводит к росту РФМК на фоне снижения ПТК. Можно отметить, что оба фактора вносят близкий по значению вклад и объясняют 71% общей дисперсии, на случайную составляющую приходится 29%.

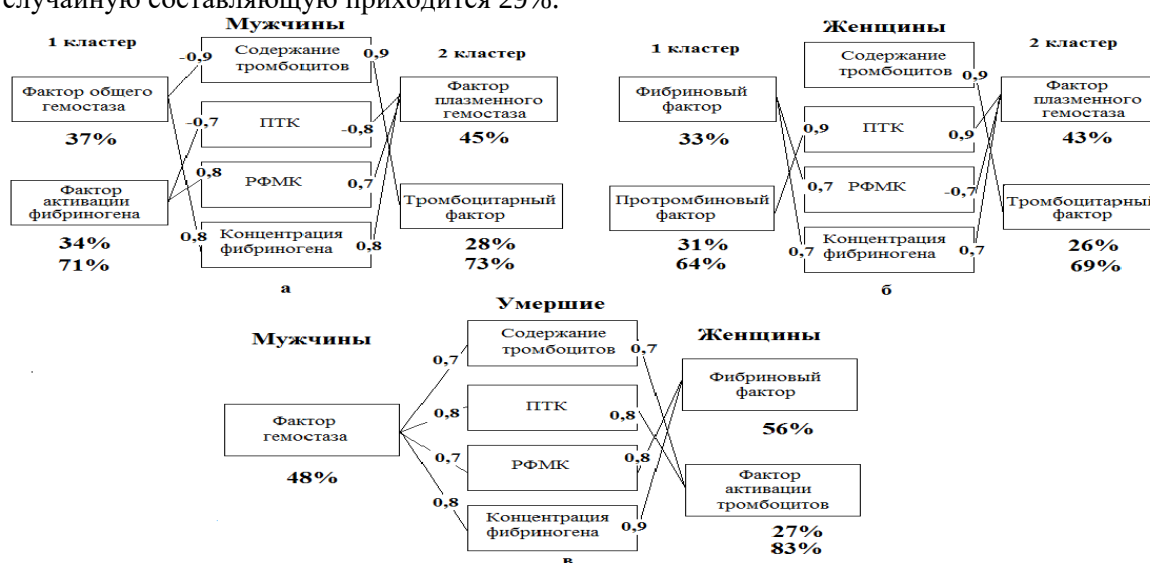


Рис.1. Факторные структуры показателей гемостаза больных КЭИ.

Данную конфигурацию связей можно рассматривать как следствие активации тромбоцитов с их адгезией в зоне тромбообразования, в качестве которой у больных с КЭИ с высокой степенью вероятности можно рассматривать камеры сердца. Результатом активации тромбоцитов является также освобождение фибриногена из внутриклеточных α -гранул указанных клеточных элементов. Следует отметить, что изменения количества тромбоцитов и концентрации фибриногена, в сравнении с нормой, не были значительными во всех исследованных группах. По всей видимости, это объясняется тем, что в организме присутствует значительный пул депонированных тромбоцитов, который располагается в селезенке. Кроме того, скорость образования тромбоцитов в организме достаточно высока. Освобождение внутритромбоцитарного фибриногена также не может существенно повлиять на общую концентрацию этого белка, поскольку на внутриклеточный фибриноген приходится всего около 3% всего фибриногена. Анализ факторной структуры показал наличие сильных связей в системе гемостаза, что позволяет говорить о достаточной сбалансированности и адекватности ее функционирования. Это подтверждается благоприятными исходами заболевания у пациентов, вошедших в данный кластер.

Факторная структура второго кластера, худшего по исходам, также образована двумя факторами. Первый фактор - фактор плазменного гемостаза - вызывает рост РФМК и концентрации фибриногена на фоне снижения ПТК, причем вклад этого фактора (45%) почти вдвое больше, чем второго (28%). Второй фактор назван нами тромбоцитарным, он влияет только на содержание тромбоцитов в крови. Суммарный вклад факторов в общую дисперсию в этом кластере составляет 73%, что указывает также на наличие случайной составляющей.

Рассматривая полученные результаты с точки зрения представлений о коагуляционном каскаде можно предположить, что снижение ПТИ по Квику является следствием расходования

факторов свертывания на активацию фибриногена до РФМК. Кроме того, центральным звеном плазменного звена гемостаза является образование тромбина, который кроме всего прочего, обладает сильным активирующим действием в отношении тромбоцитов, вызывая освобождение внутритромбоцитарного фибриногена.

Существование самостоятельного тромбоцитарного фактора, не связанного с другими значимыми факторами гемостаза, может указывать на разбалансированность и сбой в работе системы гемостаза, что можно рассматривать как одну из причин неблагоприятных исходов заболевания в данном кластере.

В первом кластере женщин (рис.1,б), также лучшим по исходу заболевания, структура связей между показателями отличается от связей в первом кластере мужчин. Влияние фибринового фактора приводит к однонаправленному изменению РФМК и концентрации фибриногена в крови, вклад фактора в общую дисперсию составляет 33%. Второй фактор влияет только на ПТИ по Квику, его вклад – 31%. Суммарный вклад факторов в общую дисперсию составляет 64%, что указывает на значительный вклад случайной составляющей, оказывающей влияние на состояние гемостаза у женщин.

На наш взгляд, связи в данной системе можно трактовать следующим образом. ПТИ по Квику, как уже было сказано выше, отражает активность плазменного звена гомеостаза, основной целью которого является активация тромбина. Источником образования РФМК является фибриноген, активация которого происходит, в том числе, под воздействием тромбина. Соответственно, увеличение уровня фибриногена в крови в условиях достаточной активности плазменного звена гемостаза влечет за собой и увеличение РФМК.

Факторная структура во втором кластере женщин с менее благоприятным исходом КЭИ сходна с таковой во втором кластере мужчин. Отличие состоит в несколько меньшем вкладе факторов в общую дисперсию, а также в структуре связей между показателями и фактором плазменного гемостаза. У женщин этот фактор приводит к росту ПТК и концентрации фибриногена на фоне снижения РФМК, тогда как у мужчин концентрация фибриногена увеличивается на фоне роста РФМК и снижения ПТК.

В кластере с неблагоприятными исходами также обращает на себя внимание наличие тромбоцитарного фактора, который существует самостоятельно вне связи с прочими факторами. Как и во втором кластере мужчин, наличие данного фактора можно рассматривать как несбалансированность функционирования системы, которая обусловлена тромбоцитарным гемостазом. Весьма вероятно, что именно тромбоцитарный фактор играет ключевую роль в исходе заболевания в исследованной группе пациентов.

В группе умерших мужчин (рис.1,в) конфигурация связей между показателями гемостаза отлична от всех вышеописанных, она является жестко детерминированной, поскольку образована только одним фактором. Этот фактор, названный нами фактором гемостаза, вызывает однонаправленные изменения всех показателей. Вклад фактора в общую дисперсию составляет 48%, на случайную составляющую приходится 52%, что указывает на наличие значительного влияния на состояние гемостаза не выявленных нами факторов. Наличие мощных положительных связей между всеми исследованными компонентами системы гемостаза может указывать на очень высокое напряжение всех звеньев каскада свертывания крови, как клеточных, так и плазменных. Такое напряжение можно рассматривать как признак комплексного нарушения свертывающей системы вплоть до ДВС-синдрома.

Факторная структура показателей умерших женщин (рис.1,в) более пластичная, поскольку образована двумя факторами. Их суммарный вклад в общую дисперсию составляет 83%. Большой вклад указывает на то, что исследованных показателей достаточно для описания системы гемостаза у женщин. Первый фактор – фибриновый – вносит большой вклад в общую дисперсию (56%), его действие приводит к росту концентрации РФМК на фоне увеличения концентрации фибриногена. Второй фактор имеет вдвое меньшее влияние на систему гемостаза (27% общей дисперсии), он назван нами фактором активации тромбоцитов, поскольку вызывает рост содержания тромбоцитов совместно с ростом ПТК. Этот фактор похож на второй фактор у выживших мужчин и женщин, только в группе выживших в него не входит ПТК. Увеличение значения протромбинового индекса по Квику свидетельствует об активации плазменного звена гемостаза. Образующийся в результате тромбин вызывает активацию тромбоцитов с их адгезией в месте тромбообразования. Одновременное увеличение числа тромбоцитов может быть обусловлено ускорением их освобождения из селезеночного пула, а также усиления тромбоцитопоза в костном мозге в ответ на их расхождение в результате активации.

Компенсаторное увеличение числа тромбоцитов в данном случае может быть трактовано как показатель достаточной длительности процесса, в результате которого был запущен данный компенсаторный механизм.

Сравнивая факторные структуры умерших пациентов мужского и женского пола можно отметить, что изменения в системе гемостаза мужчин носят более напряженный характер, нежели у женщин. Можно предположить, что мужской организм в целом более устойчив к негативным сдвигам в системе свертывания крови, чем женский. Это, в свою очередь, можно объяснить различиями в возрастной структуре заболеваемости сердечно-сосудистой патологией, которая напрямую связана со значительными сдвигами в системе гемостаза, у мужчин и женщин. Известно, что риск заболевания сердечно-сосудистой патологией у мужчин резко возрастает на 15-20 лет раньше, чем у женщин, что обусловлено протекторным действием эстрогенов. Если принять во внимание достаточно однородный возрастной состав мужской и женской групп пациентов, то становится очевидным, что мужчины находятся в условиях высокого риска развития ишемических инсультов значительно дольше, чем женщины. Это не могло не привести к выработке определенных адаптационных механизмов у мужчин, которые еще не сформированы у женщин вследствие значительно меньшей длительности заболевания. Видимо поэтому сдвиги в системе гемостаза, имевшие место у умерших мужчин были значительно более выражены, чем у умерших женщин.

Выводы

1. Система гемостаза обследованных пациентов находится в состоянии отчетливой гиперкоагуляции, однако показатели, определяющие состояние различных звеньев свертывания крови достаточно лабильны, что может быть отражением общего свойства данной системы, состоящего в достижении баланса между постоянной выработкой и потреблением клеточных и плазменных факторов свертывания.
2. На основании анализа факторных связей в системе гемостаза выявлено отчетливое неблагоприятное влияние повышения уровня тромбоцитов на социально-бытовой исход заболевания у выживших больных.
3. Сравнение факторных связей умерших больных показало значительно большее напряжение системы гемостаза у пациентов мужского пола, нежели у пациентов женского пола.

Перспективы дальнейших исследований в данном направлении является оценка течения и прогнозирование исходов кардиоэмболического инсульта в зависимости от состояния сердечно-сосудистой системы, локализации и объема очага ишемии, соматического состояния пациентов.

Список литературы

1. Viktor M. Rukovodstvo po nevrologii po Adamsu i Viktoru / M. Viktor, A. H. Ropper // – М.: ООО «Medicinskoe informacionnoe agenstvo», - 2006. – 680 s.
2. Dubenko O. E. Sostojanie sistemy gemostaza pri kardioembolicheskikh insul'tah/ O. E. Dubenko // Ukraïns'kij medicnij chasopis. - #5 (19). – 2000. – С. 92 – 95.
3. Dolgov V. V. Laboratornadiagnostikarushenijgemostaza / V. V. Dolgov, P. V. Svirin // - М.-Tver': ООО «Izdatel'stvo «Triada», - 2005. – 227 s.
4. Mishhenko T. S. Osobennosti strukturno-funkcional'nyh izmenenij golovnogo mozga u bol'nyh s fatal'nymi kardioembolicheskimi insul'tami / T. S. Mishhenko, V. V. Bokatieva, V. V. Lebidinec // Ukrainskij vestnik psihonevrologii. – 2-13. - Tom 21, vyp. 1(74). – S.12-15.
5. Smertina E. G. Sostojanie sistemy gemostaza i funkcii jendotelija pri razlichnyh podtipah ishemicheskogo insul'ta v ostrom i vosstanovitel'nom periodah/ E. G. Smertina, S. V. Prokopenko, V. G. Ionova [i dr.] //Bjulleten' sibirskoj mediciny. - 2009. - # 1 (2). – С. 72 – 79.
6. January C.T. 2014 AHA/ACC/HRS guidelineforthe management of patients with atrialfibrillation. A report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Forceon Practice Guidelinesandthe Heart Rhythm Society: Executive summary / C.T.January, S.T. Wann, J.S. Alpert // Journal Am.Col.Cardio. - 2014.

Реферати

ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА СТАНУ СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ ПРИ СПРЯТЛИВОМУ І ФАТАЛЬНОМУ ЗАВЕРШЕННІ КАРДІОЕМБОЛІЧНОГО ІНСУЛЬТУ
Бокатуєва В. В.

Метою роботи стала порівняльна оцінка системи гемостаза при сприятливому і фатальному завершенні кардіоемболічного інсульту. У дослідженні були проаналізовані показники, які характеризують загальний стан,

THE COMPATTIVE ASSESSMENT OF HEMOSTASIS SYSTEM'S STATE IN CONDITIONS OF CARDIOEMBOLIC STROKE'S LAUDABLE AND MORTAL OUTCOMES
Bokatyeva V. V.

The aim of research is comparative assessment of hemostasis system's state in conditions of cardioembolic stroke's laudable and mortal outcomes. The 126 cardioembolic stroke patients took part in the

