

ПАТОЛОГИЯ ГЕМОСТАЗА И СИСТЕМНАЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ РЕАКЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ

Е. Мельникова¹, доктор медицинских наук, профессор,
М. Кадинская¹, кандидат медицинских наук, **Д. Герасименко**¹,
И. Ефимова¹, **А. Шмонин**¹, **А. Тишков**², **А. Гладской**²

¹СПбГУ им. акад. И.П. Павлова, ²Санкт-Петербургский институт информатики и автоматизации РАН

E-mail: dengue@rambler.ru

Оценивается влияние на лабораторные маркеры воспаления и гиперкоагуляции проводимой при ишемическом инсульте антиагрегантной терапии, терапии оральными антикоагулянтами, а также статинами и ингибиторами ангиотензин превращающего фермента.

Ключевые слова: коагулограмма, Д-димер, С-реактивный белок, агрегация тромбоцитов, инсульт.

Инсульт занимает 3-е место в структуре смертности в развитых странах; среди заболеваний нервной системы он является ведущей причиной возникновения выраженного неврологического дефицита и последующей инвалидности. Хорошо известны клинические факторы риска повторного инсульта – такие как возраст, артериальная гипертензия (АГ), транзиторные ишемические атаки (ТИА) и острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе, нарушения сердечного ритма, сахарный диабет (СД), курение. Коррекция факторов риска сопровождается снижением частоты первичных и повторных ишемических инсультов (ИИ) [5]. Однако заболеваемость инсультом остается высокой, что диктует необходимость поиска лабораторных показателей, отражающих активность воспаления и гиперкоагуляции, функциональной активности тромбоцитов, с определением их прогностической значимости..

В последние 10 лет у пациентов с ИИ активно исследуют такие лабораторные показатели, как С-реактивный белок, фибриноген, Д-димер, позволяющие определить прогноз после перенесенного ИИ, а также интенсивность вторичной профилактики. По данным разных авторов, отмечается корреляция между повышением уровня фибриногена, С-реактивного белка и степенью тяжести инсульта, уровнем летальности в остром периоде, степенью прогрессирования стеноза каротидных артерий и отдаленным прогнозом у пациентов, перенесших инсульт [1–5, 8, 9, 11]. Выявлена ассоциация между Д-димером и кардиоэмболическим типом ИИ, а также прогрессирующим типом течения ОНМК в остром периоде [12].

Задачи данного исследования: изучить выраженность воспалительного процесса и гиперкоагуляции у пациентов с ИИ в остром и раннем восстановительном периодах заболевания, а также оценить влияние на лабораторные маркеры воспаления и гиперкоагуляции комбинации

рованной антиагрегантной терапии (препарат агренокс), антикоагулянтной терапии (препарат варфарин) и терапии статинами.

С этой целью исследованы 34 пациента с ИИ, подтвержденным при нейровизуализации (компьютерная или магнитно-резонансная томография головного мозга). Всем пациентам проводили ультразвуковую доплерографию артерий шеи и головного мозга или дуплексное сканирование артерий шеи. Изменения в системе гемостаза (агрегация тромбоцитов, коагулограмма, Д-димер), а также маркеры воспаления (С-реактивный белок, фибриноген) исследовали в первые 7 дней (острейший период) и через 2 мес (ранний восстановительный период) после инсульта. Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Тяжесть инсульта оценивали по шкале NIHSS и показателю летальности в остром периоде заболевания. Для оценки отдаленных исходов у пациентов использованы модифицированная шкала Рэнкина и индекс Бартелл; изучали также частоту повторных цереброваскулярных и кардиоваскулярных эпизодов (табл. 2).

Патогенетические типы инсульта определяли в соответствии с критериями TOAST (атеротромботический, лакунарный, кардиоэмболический). При статистическом анализе в связи с небольшим объемом выборки пациенты были распределены на 2 группы: с кардиоэмболическим инсультом и с другими патогенетическими типами ОНМК. Подобное разделение целесообразно в связи с разницей в методах вторичной профилактики инсульта (табл. 3).

Из табл. 1 видно, что в исследуемой популяции преобладали больные мужского пола, пожилого возраста. Наиболее часто встречались следующие факторы риска: АГ, гиперхолестеринемия, курение, ИБС в анамнезе, СД. Распределение пациентов по патогенетическому типу ИИ соответствовало данным других авторов; преобладали больные с атеротромботическим типом ОНМК, очаги ишемии у большинства локализовались в каротидном бассейне.

У большинства пациентов (76%) имелись гемодинамически значимые (симптомные и асимптомные) стенозы церебральных артерий или магистральных артерий головы, а также сопутствующая патология сердечно-сосудистой системы: гипертоническая болезнь, ИБС, мерцательная аритмия. При оценке тяжести инсульта по шкале NIHSS у большинства больных установлен легкий или умеренный неврологический дефицит, более выраженный при криптогенном и атеротромботическом типах инсульта. Аналогичные результаты получены при оценке по шкале Бартелла и Рэнкина.

В качестве вторичной профилактики инсульта большинство пациентов получали терапию антиагрегантами, пациентам с кардиоэмболическим типом ОНМК назначали оральные антикоагулянты, статины и антигипертензивную терапию – преимущественно препаратами, действующими на ренин-ангиотензиновую систему.

Динамика лабораторных показателей на фоне проводимой терапии в зависимости от патогенетического типа ОНМК. Сравнительный анализ лабораторных данных у пациентов с кардиоэмболическим и некардиоэмболическим типами инсульта (табл. 4) показал, что у больных с кардиоэмболическим типом ОНМК в раннем восстановительном периоде выявлена гипокоагуляция (эффект проводимой с целью вторичной профилактики инсульта анти-

коагулянтной терапии). У пациентов с некардиоэмболическим типом ОНМК выявлено достоверное снижение степени агрегации с АДФ в концентрации 2,5 и 1,25 мкм в раннем восстановительном периоде, что обусловлено приемом антиагрегантов. В остром периоде заболевания у пациентов с кардиоэмболическим инсультом был более низкий уровень общего холестерина, чем при некардиоэмболическом типе ИИ.

Характеристика пациентов	
Показатель	Число пациентов, n (%)
Женщины/мужчины	8 (23,5)/26 (76,5)
Возраст, годы; среднее [95% доверительный интервал – ДИ]	60 [56; 64]
Факторы риска ОНМК:	
АГ	25 (74)
гиперхолестеринемия	25 (73,5)
курение	16 (47)
ИБС в анамнезе	14 (41)
СД	6 (18)
атеросклероз артерий нижних конечностей	2 (6)
Тип инсульта:	
атеротромботический	16 (47)
лакунарный	7 (20)
криптогенный	6 (18)
кардиоэмболический	5 (15)
Локализация очага ишемии:	
ЛСМА	12 (35)
ПСМА	10 (29)
ВББ	9 (27)
ЛПМА	3 (9)
Выраженность атеросклероза МАГ и интракраниальных артерий:	
наличие симптомного гемодинамически значимого стеноза	15 (44)
наличие асимптомного гемодинамически значимого стеноза	11 (32)
Сопутствующая кардиологическая патология и атеросклероз другой локализации:	
гипертоническая болезнь, степень:	25 (74)
I	9 (36)
II	7 (28)
III	9 (36)
изолированная систолическая АГ	5 (20)
ИБС	14 (41)
мерцательная аритмия	8 (24)
облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей	2 (6)

Примечание ЛСМА – левая средняя мозговая артерия, ЛПМА – левая передняя мозговая артерия, ПСМА – правая средняя мозговая артерия, ВББ – вертебробазиллярный бассейн, МАГ – магистральные артерии головы.

Показатель	Оценка инсульта по шкалам NIHSS, Бартелла и Рэнкина		
	Шкала, баллы, среднее [95% ДИ]		
	NIHSS	Бартелл	Рэнкина
<i>При поступлении</i>			
все пациенты	6,14 [4,40; 7,88]	68,82 [56,56; 81,08]	2,55 [2,09; 3,02]
пациенты с инсультом:			
атеротромботическим	7,43 [4,56; 10,31]	59,06 [39,98; 78,15]	2,93 [2,26; 3,62]
кардиоэмболическим	4,20 [2,29; 6,10]	66,0 [37,19; 94,80]	2,8 [1,65; 3,94]
лакунарным	4,28 [3,58; 4,99]	80,71 [60,04; 100]	2,28 [1,26; 3,30]
криптогенным	6,50 [0,56; 12,40]	83,33 [50,66; 100]	1,66 [0,69; 2,63]
<i>Через 2 месяца</i>			
все пациенты			
пациенты и исультом:			
атеротромботическим	3,03 [1,76; 4,30]	93,84 [89,69; 97,99]	1,73 [1,37; 2,08]
кардиоэмболическим	4,58 [2,14; 7,03]	86,66 [79,50; 93,84]	2,08 [1,47; 2,70]
лакунарным	2,4 [1,61; 3,18]	100	1,60 [1,11; 2,08]
криптогенным	1,66 [1,01; 2,31]	100	1,50 [1,06; 1,93]
криптогенным	0,66 [0; 1,97]	100	1,0 [0; 2,13]

Анализ лабораторных показателей у пациентов с некардиоэмболическим инсультом на фоне проводимой терапии антиагрегантами выявил следующие тенденции (табл. 5): уменьшение активации и агрегации тромбоцитов; увеличение количества дискоцитов; снижение количества дискоэтиноцитов и суммы активных форм тромбоцитов, уменьшение степени агрегации с коллагеном. Такая динамика лабораторных показателей отражает действие принимаемых пациентами антиагрегантов.

У пациентов с кардиоэмболическим инсультом при оценке лабораторных показателей в динамике выявлены статистически значимые изменения (табл. 6): признаки гипокоагуляции и повышение активности антитромбина, обусловленные терапией варфарином.

Плейотропные эффекты терапии статинами и препаратами, действующими на ренин-ангиотензиновую систему. С учетом важности терапии статинами и ИАПФ во вторичной профилактике ОНМК, подтвержденной в клинических исследованиях, мы решили определить влияние терапии указанными выше препаратами на показатели гемостаза и уровень острофазовых белков в остром и раннем восстановительном периодах, а также установить статистическую значимость различий у пациентов, получавших и не получавших эти препараты, вне зависимости от типа инсульта.

В табл. 7 приведены статистически значимые изменения показателей тромбоцитарного гемостаза. В анализах, взятых в восстановительном периоде, у пациентов, принимавших статины, выявлено уменьшение количества активных форм тромбоцитов и числа тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты, что является, видимо, следствием так называемых плейотропных эффектов препаратов этого класса.

При анализе влияния терапии статинами на острофазовые показатели (такие как фибриноген, С-реактивный белок) статистически значимых различий не выявлено, что, возможно, обусловлено размерами выборки.

Прием препаратов, которые влияют на РААС, не оказывал статистически значимого влияния на показатели плазменного и тромбоцитарного гемостаза и острофазовые показатели, что, вероятно, объясняется размерами выборки.

Итак, на основании результатов проведенного исследования можно заключить, что положительная динамика показателей

тромбоцитарного и плазменного звена гемостаза отражает успешность применения при вторичной профилактике ИИ антиагрегантов (клопидогрел, агренокс, аспирин) и непрямых антикоагулянтов (варфарин). У больных с кардиоэмболическим инсультом выявляют гипокоагуляцию, при некардиоэмболическом типе ОНМК происходит достоверное снижение активации тромбоцитов.

Терапия статинами положительно влияет на состояние тромбоцитарного звена гемостаза (снижение активных и повышение неактивных форм тромбоцитов) без статистически значимого влияния на плазменное звено гемостаза и острофазовые белки.

Методы вторичной профилактики ОНМК

Таблица 3

Препарат	Число пациентов, n (%)	Средняя доза, мг/сут
Аспирин	16 (47)	105
Клопидогрел	5 (14)	75
Агренокс	4 (12)	400/50
Аспирин и клопидогрел	1 (3)	Аспирин – 10/клопидогрел – 75
Варфарин	6 (18)	5,31
Статины:		
аторвастатин	19 (56)	10,78
симвастатин	3 (9)	10
ИАПФ и блокаторы АТ ₁ -рецепторов:		
эналаприл	18 (53)	12,22
периндоприл	3 (9)	2,91
валсартан	1 (3)	80
лозартан	1 (3)	50

Примечание. Не получали антитромботическую терапию 2 (6%) больных, статины – 12 (35%), ИАПФ и блокаторы АТ₁-рецепторов – 11 (32%) больных.

Сравнительный анализ лабораторных данных у пациентов с разными типами ИИ (среднее, [95] ДИ)

Таблица 4

Тип ИИ	ВП				ОП
	МНО	Агрегация с АДФ		АПТВ, с	
		2,5 мкм, %	1,25 мкм, %		
Кардиоэмболический	2,45 [1,44; 3,46]	76,42 [67,79; 85,05]	75,3 [67,71; 82,89]	57,65 [39,33; 75,97]	4,40 [3,08; 5,73]
Некардиоэмболический	1,04 [1,00; 1,06]	61,09 [54,02; 68,17]	44,01 [36,98; 51,03]	39,7 [34,39; 45,01]	5,81 [5,18; 6,44]
P	1,1•10 ⁻⁷	0,04	1,3•10 ⁻⁴	6,7•10 ⁻³	0,05

Примечание. Здесь и в табл. 5, 6: ОП – острый период заболевания (первые 7 дней); ВП – восстановительный (через 2 мес от начала инсульта); МНО – международное нормализованное отношение; АДФ – аденозинфосфорная кислота; АПТВ – активированное парциальное тромбопластиновое время; P – согласно парному t-критерию Стьюдента.

Морфофункциональная активность и агрегация тромбоцитов у пациентов с некардиоэмболическим типом ИИ (среднее, [95] ДИ)

Таблица 5

Лабораторный показатель	ОП, %	ВП, %	p
Дискоциты	62,76 [58,41; 67,10]	70,07 [64,59; 75,54]	0,035
Сумма активных форм тромбоцитов	37,23 [32,89; 41,58]	29,95 [24,47; 35,42]	0,035
Дискоэхиноциты	35,76 [31,38; 40,13]	28,28 [22,80; 33,77]	0,031
Агрегация с коллагеном	85,82 [82,35; 89,29]	78,70 [74,15; 83,25]	0,01

Плазменный гемостаз у пациентов с кардиоэмболическим типом ИИ

Таблица 6

Статистический показатель	АПТВ, с		МНО		Антитромбин, %	
	ОП	ВП	ОП	ВП	ОП	ВП
Среднее [95% ДИ]	38,35 [32,31; 44,38]	57,65 [39,32; 75,97]	1,09 [1,04; 1,13]	2,45 [1,44; 3,45]	94,08 [84,69; 103,46]	106,62 [101,56; 111,67]
P	0,02		0,006		0,011	

Влияние терапии статинами на показатели гемостаза в ВП (среднее [95] ДИ)

Таблица 7

Лабораторный показатель	Получали статины, %	Не получали статины, %	p
Дискоциты	72,95 [69,01; 76,88]	61,64 [48,13; 75,14]	0,01
Дискоэхиноциты	25,52 [21,48; 29,56]	36,35 [23,01; 49,70]	0,02
Сумма активных форм тромбоцитов	27,05 [23,11; 30,98]	38,42 [24,96; 51,89]	0,01

Прием препаратов, влияющих на РААС, не оказывал статистически значимого воздействия на показатели плазменного и тромбоцитарного гемостаза и острофазовые показатели.

Литература

1. Arenillas J., Alvarez-Sabin J., Molina C. et al. C-reactive protein predicts further ischemic events in first-ever transient ischemic attack or stroke patients with intracranial large-artery occlusive disease // *Stroke*. – 2003; 34 (10): 2463–2468.
2. Arévalo-Lorido J., Carretero-Gómez J. et al. C-reactive protein in the acute phase of ischemic stroke // *Medicine and Clinics (Barcelona)*. – 2005; 125 (20): 766–769.
3. Carter A., Catto A., Mansfield M. et al. Predictive Variables for Mortality After Acute Ischemic Stroke // *Stroke*. – 2007; 38: 1873.
4. Exner M., Mlekusch W., Sabeti S. et al. C-Reactive Protein Predicts Future Cardiovascular Events in Patients With Carotid Stenosis // *Stroke*. – 2007; 38: 1263–1268.
5. Karen L., Scott E., Robert J. et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association // *Stroke*. – 2011; 42: 227–276.
6. Masotti L., Ceccarelli E., Forconi S. et al. Prognostic role of C-reactive protein in very old patients with acute ischaemic stroke // *J. Int. Med.* – 2005; 258: 145–152.
7. McCabe D., Harrison P., Mackie I. et al. Assessment of the antiplatelet effects of low to medium dose aspirin in the early and late phases after ischaemic stroke and TIA // *Platelets*. – 2005; 16 (5): 269–280.
8. Rothwell P., Howard S., Power D. et al. Fibrinogen Concentration and Risk of Ischemic Stroke and Acute Coronary Events in 5113 Patients With Transient Ischemic Attack and Minor Ischemic Stroke // *Stroke*. – 2004; 35: 2300.
9. Sabeti S., Exner M., Mlekusch W. et al. Prognostic Impact of Fibrinogen in Carotid Atherosclerosis // *Stroke*. – 2005; 36: 1400.
10. Schwammenthal Y., Tsabari R., Shenkman B. et al. Aspirin responsiveness in acute brain ischaemia: association with stroke severity and clinical outcome // *Cerebrovascular Disease*. – 2008; 25 (4): 355–361.
11. Turaj W., Stowik A., Pułyk R. et al. Comparison of plasma concentrations of fibrinogen in patients with ischemic stroke due to large vessel disease and small vessel disease // *Neurology and Neurochirurgia Poland*. – 2006; 40 (4): 297–301.
12. Бокарев И. Н., Попова Л. В., Козлова Т. В. Тромбозы и антитромботическая терапия в клинической практике. – М.: Медицинское информационное агентство, 2009. – 512 с.
13. Затеищиков Д. А., Зотова И. В., Данковцева Е. Н. и др. Тромбозы и антитромботическая терапия при аритмиях. – М.: Практика, 2011. – 264 с.
14. Суслина З. А., Танащян М. М., Домашенко М. А. Антитромботическая терапия ишемических нарушений мозгового кровообращения. – М.: Медицинское информационное агентство, 2009. – 224 с.

HEMOSTATIC PATHOLOGY AND SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE IN PATIENTS WITH ISCHEMIC STROKE

Professor E. Melnikova¹, MD; M. Kadinskaya¹, Candidate of Medical Sciences; D. Gerasimenko¹; I. Efimova¹; A. Shmonin¹; A. Tishkov²; A. Gladskoy²

¹Acad. I.P. Pavlov Saint Petersburg State Medical University; ²Saint Petersburg Institute for Informatics and Automation, Russian Academy of Sciences

The paper evaluates the impact of therapy with antiaggregants, or oral anticoagulants, statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors for ischemic stroke on the laboratory markers of inflammation and hypercoagulation.

Key words: coagulogram, D-dimer, C-reactive protein, platelet aggregation, stroke.

МОНОТЕРАПИЯ ИНГИБИТОРАМИ ПРОТОННОГО НАСОСА ПРИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ДИСПЕПСИИ

С. Морозов¹, кандидат медицинских наук,
Ю. Кучерявый², кандидат медицинских наук,
¹НИИ питания РАМН, ²МГМСУ, Москва
E-mail: proped@mail.ru

В обзоре представлены результаты клинических исследований, посвященных изучению роли ингибиторов протонного насоса в лечении функциональной диспепсии.

Ключевые слова: ингибиторы протонного насоса, функциональная диспепсия, лечение.

Функциональная диспепсия (ФД), в соответствии с современной классификацией функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта (Римские критерии III), представляет собой одно из основных функциональных нарушений гастродуоденальной зоны и включает 2 важных синдрома: постпрандиальный дистресс-синдром (ПДС) и болевой синдром в эпигастральной области (БСЭ) [17,19].

Диагноз ФД можно установить при выявлении одного или нескольких симптомов заболевания:

- жжение или боль в эпигастральной области по средней линии;
- ощущение переполнения в верхних отделах живота и раннее насыщение;

при этом:

- данные симптомы беспокоят больного не менее 3 мес и в общей сложности существуют не менее 6 мес до обращения за медицинской помощью;
- органическая патология по данным обследования (включая результаты, полученные при эзофагогастродуоденоскопии – ЭГДС– и морфологическом исследовании) отсутствует.

Есть мнение, что ФД является причиной не менее 25% диспепсических жалоб у пациентов гастроэнтерологического профиля [2]. В России ФД страдает 30–40% населения, но только 5% больных получают квалифицированную медицинскую помощь. В странах Западной Европы ФД диагностируется также у 30–40% населения и служит причиной 4–5% всех обращений к врачу. Диспепсические симптомы, соответствующие ФД, выявляются у 26% населения США и у 41% жителей Великобритании; к врачам по этому поводу обращаются 20–25% больных [8].

Считается, что желудочная секреция и обусловленные выработкой кислоты в желудке ощущения являются одними из основных патогенетических факторов в развитии диспепсических нарушений. Хотя, как показано S. Klatz и соавт. [10], достоверных различий (по сравнению с контрольной группой) в уровне чувствительности слизи-