

ПОКАЗНИКИ ГЕМОСТАЗУ ПРИ ТРАНЗИТОРНИХ ІШЕМІЧНИХ НАПАДАХ

Проф. І. А. ГРИГОРОВА, доц. О. Р. ЄСКІН, канд. мед. наук О. Л. ІБРАГІМОВА,
доц. Л. В. ТИХОНОВА

Харківський національний медичний університет, Україна

Подано показники гемостазу у хворих із кардіоемболічними та атеротромботичними транзитними ішемічними нападами, дані мікроскопії еритроцитів периферичної крові, коагулогічних властивостей крові, ліпідного обміну.

Ключові слова: гемостаз, кардіоемболічний транзитний ішемічний напад, атеротромботичний транзитний ішемічний напад, гемокоагуляція, гемореологія.

Актуальність проблеми діагностики, прогнозу та профілактики транзитних ішемічних нападів (ТІН) обумовлена тим, що приблизно у третини пацієнтів із зазначеною хворобою розвивається інсульт [1–12]. При п'ятирічному спостереженні за пацієнтами, які перенесли ТІН, було встановлено, що 60% із них помирають протягом п'яти років від серцево-судинних захворювань [13–17, 19]. У половини пацієнтів ТІН виникає на тлі ішемічної хвороби серця, більшість із них мають артеріальну гіпертензію і 10–20% – цукровий діабет [13–15].

Оцінити поширеність ТІН складно, тому що багато пацієнтів не надають минулим короткочасним розладам істотного значення і не звертаються за консультацією до лікаря. У 30–50% хворих, які перенесли ТІН, протягом наступних п'яти років розвивається інсульт [16–19].

Профілактика інсульту є одним із провідних напрямків ведення пацієнтів, які перенесли ТІН, оскільки у них імовірність інсульту збільшується більш ніж у десять разів. Після ТІН також значно зростає ризик інфаркту міокарда та смертності від серцево-судинних захворювань.

У теперішній час збільшується кількість хворих, які надходять до лікарень із діагнозом ТІН, що зумовлено можливістю ефективного ведення цієї групи пацієнтів при ранньому зверненні по медичну допомогу. Серед них багато хворих мають інші захворювання, що робить актуальним вдосконалення диференціальної діагностики ТІН. Необхідним є невідкладне і ретельне обстеження цих хворих [20–22].

Літературні дані свідчать про те, що досі проведено мало досліджень щодо диференціального діагнозу і прогнозу в пацієнтів, які направляються в лікарню з діагнозом ТІН. Але ця проблема є дуже актуальною, оскільки нині доведено ефективність раннього обстеження і лікування пацієнтів із ТІН, що має бути сигналом для первинної профілактики судинних захворювань головного мозку. Існують суперечливі дані щодо змін показників гемостазу при минулих порушеннях мозкового кровообігу.

При ТІН показники гемостазу змінюються на тлі атеросклеротичних змін, водночас при гіпертонічних кризах із вегетативною дисфункцією зміни бувають незначними [23, 24]. У літературі немає даних щодо вивчення показників гемостазу при ТІН кардіоемболічних (КЕ) і атеротромботичних (АТ). Вивчення гемореологічних показників має дати змогу обґрунтувати підхід до патогенетичного лікування ТІН КЕ і ТІН АТ.

Метою нашої роботи було вивчення ендотеліальної дисфункції (ЕД) у хворих на ТІН КЕ та ТІН АТ, що надасть можливість установити клініко-біохімічні кореляції для покращення виявлення та лікування ТІН.

Для дослідження гемокоагуляції і гемореології у хворих із ТІН КЕ і ТІН АТ групи були рандомізовані за віком, статтю, тяжкістю неврологічного дефіциту, захворювань серця з порушенням серцевого ритму і атеросклерозу. Загальна кількість обстежених пацієнтів – 142, із них 67 чоловіків і 75 жінок. У групі хворих із ТІН КЕ було 45 осіб у віці від 45 до 62 років, із них 26 жінок і 19 чоловіків; із ТІН АТ – 56 пацієнтів у віці від 58 до 70 років, із них 32 жінки і 24 чоловіки. Контрольну групу становив 41 обстежений у віці від 47 до 71 року (24 жінки і 17 чоловіків).

Забір крові хворих проводився через 12 год від моменту появи неврологічної симптоматики, метою якого було встановлення пікових значень порушення біохімічних показників. Клінічний діагноз ТІН встановлювався на підставі клініко-параклінічних даних із використанням стандартних схем неврологічного обстеження, результатів нейровізуалізаційних методів дослідження: магнітно-резонансної томографії головного мозку, ультразвукової доплерографії, електрокардіографії.

Для порівняння показників гемостазу у хворих із ТІН КЕ і ТІН АТ було вивчено дані контрольної групи. Це дало змогу встановити нормативні показники практично здорових осіб (табл. 2): показник агрегації еритроцитів (ПАЕ) – $1,15 \pm 0,07$ ум. од., показник неагрегованих еритроцитів (ПНА) – $84,10 \pm 2,15$ ум. од., середній роз-

Таблиця 1
Вікова характеристика пацієнтів груп
обстеження

Група обстеження	Вік пацієнтів, роки
ТІН КЕ, $n = 25$	$53,5 \pm 8,5$
ТІН АТ, $n = 56$	$64,0 \pm 6,0$
Контроль, $n = 41$	$59,0 \pm 12,0$

Примітка. Ступінь тяжкості визначається тривалістю і вираженістю неврологічної симптоматики: < 1 год – 1-й ступінь; 1–3 год – 2-й ступінь; > 3 год – 3-й ступінь.

мір агрегату (СРА) – $4,35 \pm 0,15$ ум. од., в'язкість крові (ВК) – $4,08 \pm 0,07$ відн. од., в'язкість плазми (ВП) – $1,67 \pm 0,05$ відн. од., гематокрит (Ht) – $40,94 \pm 3,13$ %, коефіцієнт деформованості еритроцитів (КДЕ) – $0,20 \pm 0,02$ ум. од.

Мікроскопія еритроцитів периферичної крові обстежених контрольної групи показала, що дискоцити виявляються у від 78,3 до 92,5 % випадків (у середньому – $85,3 \pm 0,8$ %). Еритроцити дисконічної форми завдяки своїй здатності до деформації при різних впливах ефективно регулюють ВК і транспортування кисню до життєво важливих органів. Оборотно змінені еритроцити становили у середньому $9,9 \pm 0,8$ %: $4,7 \pm 0,3$ % ехіноцитів з одним виростом (еритроцити 2-го кл.); $3,6 \pm 0,3$ % – з гребенем (еритроцити 3-го кл.) і $1,6 \pm 0,4$ % – з множинними виростами (еритроцити 4-го кл.).

Крім того, в осіб контрольної групи визначалися в середньому $4,8 \pm 0,8$ % необоротно деформованих (передгемолітичних) форм клітин: $4,4 \pm 0,3$ % стоматоцитів (еритроцитів 6-го кл.); $0,3 \pm 0,2$ % еритроцитів у вигляді «спущеного м'яча» (9-го кл.) і $0,1 \pm 0,2$ % дегенеративних еритроцитів (10-го кл.).

Розрахункові показники цитоархітекtonіки еритроцитів у контрольній групі були такими: індекс трансформації (ІТ) – $0,17 \pm 0,02$ ум. од., індекс оборотної трансформації (ІОТ) – $0,11 \pm 0,02$ ум. од., індекс незворотної трансформації (ІНЗТ) – $0,06 \pm 0,02$ ум. од., індекс оборотності трансформації (ІО) – $2,06 \pm 0,30$ ум. од.

Для дослідження цитоархітекtonіки еритроцитів кров фіксували в розчині глютарового альдегіду і готували препарат «розчавлена крапля». Кількісну оцінку співвідношення патологічних і нормальних форм еритроцитів розраховували за допомогою $ІТ = (ОД \pm НД) / Д$, де Д – відсоток дискоцитів; ОД – відсоток оборотно деформованих еритроцитів; НД – відсоток необоротно деформованих еритроцитів. Для більш детальної оцінки морфології еритроцитів було розраховано ще три показники:

$$ІОТ = ОД / Д;$$

$$ІНЗТ = НД / Д;$$

$$ІО = ОД / НД.$$

Агрегацію еритроцитів визначали за допомогою світлового мікроскопа шляхом підрахунку

в камері Горяєва кількості агрегатів еритроцитів, агрегованих і неагрегованих еритроцитів у зависі відмитих еритроцитів у плазмі крові.

Вивчення коагулологічних властивостей крові в осіб контрольної групи дало такі результати: адгезія тромбоцитів (АТ) становила $32,31 \pm 0,14$ %; час згортання крові (ЧЗК) – $7,8 \pm 0,06$ хв, активований парціальний тромбопластиновий час (АПТЧ) – $45,1 \pm 0,03$ с, концентрація фібриногену плазми (ФГ) – $3,14 \pm 0,06$ г/л, фібринолітична активність (ФА) – $14,1 \pm 0,01$ %, протромбіновий індекс (ПТІ) – $91,4 \pm 0,02$ %.

Вивчення показників ліпідного обміну в контрольній групі дало змогу визначити такі нормативи: загальний холестерин (ЗХ) – $4,15 \pm 0,33$ ммоль/л, ліпопротеїди високої щільності (ЛПВЩ) – $1,5 \pm 0,19$ ммоль/л, ліпопротеїди низької щільності (ЛПНЩ) – $1,68 \pm 0,11$ ммоль/л, ліпопротеїди дуже низької щільності (ЛПДНЩ) – $0,10 \pm 0,09$ ммоль/л, коефіцієнт атерогенності (КА) – $1,77 \pm 0,02$ ум. од., який визначали за формулою:

$$КА = \text{загальний ХС} - \text{ЛПВЩ} / \text{ЛПНЩ},$$

де норма до 4,4 у жінок і 4,9 – у чоловіків.

Статистична обробка отриманих результатів проводилася з використанням *t*-критерію Стьюдента, кореляційного і системного багатofакторного аналізу.

У групі хворих із ТІН КЕ виявлено незначні відмінності від контрольних значень. ВК і ВП, показники ліпідного профілю у групі хворих із мінущими порушеннями мозкового кровообігу залишалися без істотних змін. Незважаючи на це, агрегація і деформованість еритроцитів не мали достовірних відмінностей від норми, їх співвідношення і цитоархітекtonіка у хворих із ТІН КЕ відрізнялися від показників контрольної групи: зафіксовано істотне зменшення числа дискоцитів ($p < 0,01$) за рахунок збільшення переважно оборотно деформованих еритроцитів. Передгемолітичні еритроцити збільшилися незначно, що свідчить про легкий ступінь змін патогенетичних порушень і про їх оборотність, на що вказують підвищені індекси цитоархітекtonіки: ІТ ($p < 0,01$), ІОТ ($p < 0,01$) та ІНОТ ($p < 0,01$), але у відсотковому співвідношенні ІОТ підвищений на 50 %, а ІНОТ – на 30 %, що свідчить про користь оборотності патогенетичних процесів.

Із усіх коагулологічних показників звертають на себе увагу адгезивні властивості тромбоцитів у хворих із ТІН КЕ, які були збільшені на 28 % ($0,05 < p < 0,1$), тоді як ПТІ і ФА істотно не відрізнялися від контролю, як і інші показники гемокоагуляції. Це вказує на збереження компенсаторних можливостей гемокоагуляції.

У пацієнтів групи ТІН АТ виявлено значні відмінності біохімічних показників від контрольних значень. Показники реології показали збільшення агрегованих еритроцитів на 46 % і зменшення неагрегованих – на 23 %. У результаті дисбаланс між агрегованими і неагрегованими еритроцитами

Гемореологічні, гемостатичні і ліпідні показники обстежених пацієнтів контрольної групи

Показники	Контроль	ТІН КЕ	ТІН АТ
Реологія крові			
Показник агрегованих еритроцитів, ум. од.	1,15±0,07	1,27±0,01	1,69±0,08
Показник неагрегованих еритроцитів, ум. од.	84,10±2,15	83,15±2,09	64,98±0,12
Середній розмір агрегату, ум. од.	4,35±0,15	4,33±0,33	6,13±0,17
В'язкість крові, відн. од.	4,08±0,07	4,12±0,12	5,36±0,03
В'язкість плазми, відн. од.	1,67±0,05	1,69±0,11	2,53±0,11
Гематокрит, %	40,94±3,13	41,02±1,11	46,7±1,5
Коефіцієнт деформації еритроцитів, ум. од.	0,20±0,02	0,21±0,05	0,11±0,3
Фазовоконтрастна мікроскопія еритроцитів периферичної крові, %			
Дискоцити, од.	85,3±0,8	75,3±0,6	65,3±1,1
Оборотно змінені еритроцити, од.	9,9±0,8	17,8±0,3	17,2±0,4
Ехіноцити з одним виростом (1-й кл.)	4,7±0,3	8,8±0,4	7,9±0,2
Ехіноцити з гребенем (2-й кл.)	3,6±0,3	4,8±0,1	3,9±0,5
Ехіноцити з чисельними виростами (3-й кл.)	1,6±0,4	4,2±0,2	5,4±0,8
Передгемолітичні, од.	4,8±0,8	6,9±1,1	17,5±0,7
Соматоцити (6-й кл.)	4,4±0,3	6,1±0,5	11,1±0,6
Еритроцити «спущеного м'яча» (9-й кл.)	0,3±0,2	0,5±0,4	4,5±0,7
Дегенеративні еритроцити (10-й кл.)	0,1±0,2	0,3±0,1	1,9±0,4
Цитоархітектоніка еритроцитів крові			
Індекс трансформації, ум. од.	0,17±0,02	0,32±0,05	0,53±0,4
Індекс оборотної трансформації, ум. од.	0,11±0,02	0,23±0,02	0,26±0,5
Індекс незворотної трансформації, ум. од.	0,06±0,02	0,09±0,01	0,27±0,3
Індекс оборотності, ум. од.	2,06±0,30	2,57±0,35	0,98±0,2
Коагулологічні показники крові			
Адгезія тромбоцитів, %	32,31±0,14	41,23±0,19	50,7±0,15
Час згортання крові, хв	7,8±0,06	7,2±0,02	4,8±0,05
Активованій парціальний тромбoplastиновий час, с	45,1±0,03	47,2±0,02	50,6±0,03
Концентрація фібриногену плазми, г/л	3,14±0,06	3,66±0,08	4,9±0,05
Фібринолітична активність, %	14,1±0,01	13,7±0,04	10,2±0,07
Протромбіновий індекс, %	91,4±0,02	91,8±0,02	85,4±0,03
Ліпідний профіль			
Загальний холестерин, ммоль/л	4,15±0,33	4,25±0,43	7,5±0,5
Ліпопротеїди високої щільності, ммоль/л	1,5±0,19	1,37±0,17	1,27±0,2
Ліпопротеїди низької щільності, ммоль/л	1,68±0,11	1,79±0,08	5,7±0,07
Ліпопротеїди дуже низької щільності, ммоль/л	0,10±0,09	0,12±0,08	0,23±0,04
Коефіцієнт атерогенності, ум. од.	1,77±0,02	2,1±0,09	4,9±0,01

досяг 70 %, що призвело до зменшення КДЕ майже у 2 рази. ВК збільшилася на 31 %, ВП — на 51 %, гематокрит — майже на 15 %.

Цитоархітектоніка у хворих із ТІН АТ відрізнялася зменшенням дискоцитів порівняно з контрольною групою, але вже вдвічі більше, ніж у групі ТІН КЕ. При цьому зменшення дискоцитів відбулося за рахунок збільшення необоротно деформованих еритроцитів (передгемолітичних), які становили 50 % від загальної кількості зменшених дискоцитів. Усі індекси цитоархітектоніки, крім ІОТ, були підвищені за рахунок зменшення оборотних процесів.

Усі коагулологічні показники мають помітну відмінність від контрольної групи. Так, адгезив-

ні властивості тромбоцитів у хворих із ТІН АТ збільшилися на 57 % порівняно з контрольною групою, що в 2 рази більше, ніж у групі ТІН КЕ. Інші показники погіршилися у середньому на 30 %.

Проведене дослідження дає змогу дійти таких висновків.

У пацієнтів групи ТІН КЕ гемокоагуляційні властивості крові були без схильності до тромбоутворення, незважаючи на підвищену агрегацію тромбоцитів. Інші показники гемокоагуляції залишилися без значних відхилень.

Показник СРА у групі ТІН КЕ не перевищує такий у контролі.

Показники гемокоагуляції і гемостазу у групі хворих із ТІН КЕ мають незначні зміни порівня-

но з контрольною групою, що вказує на первинні причини оклюзії судин екстравасального характеру і легку форму перебігу захворювання.

У пацієнтів групи ТІН АТ показники гемореології та гемокоагуляції виявилися значно гіршими, ніж у групі ТІН КЕ, що обумовлює більш тяжкий

перебіг ТІН КЕ і повільніший регрес вогнищевої неврологічної симптоматики.

Такі відмінності патогенетичних механізмів оклюзії при ТІН КЕ і ТІН АТ вимагають диференційованого підходу до лікування цих захворювань.

Список літератури

1. Волошин П. В., Міщенко Т. С., Лекомцева Є. В. Аналіз поширеності та захворюваності на нервові хвороби в Україні // Міжнародний неврологічний журн. 2006. № 3 (7). С. 9–13.
2. Винищук С. М. Лакунарные и нелакунарные инфаркты в вертебро-базиллярном бассейне // Нові стратегії в неврології: матеріали XI Міжнар. конф., 26–29 квітня 2009 р., м. Судак; за ред. С. М. Кузнецової. К., 2009. С. 6–13.
3. Мищенко Т. С. Эпидемиология цереброваскулярных заболеваний и организация помощи больным с мозговым инсультом в Украине // Український вісн. психоневрології. 2017. Т. 25. Вип. 1 (90). С. 22–24.
4. Гойда Н. Г. Боротьба із серцево-судинними захворюваннями — проблема загальнодержавного рівня // Мистецтво лікування. 2007. № 2 (038). С. 1–3.
5. Мищенко Т. С. Анализ состояния распространенности, заболеваемости и смертности от цереброваскулярных заболеваний в Украине // Судинні захворювання головного мозку. 2007. № 3. С. 2–4.
6. Поліщук М. Є. Про заходи щодо попередження смертності та інвалідності від серцево-судинних та судинно-мозкових захворювань // Нейрон ревю. Інформаційно-образовательный бюллетень клинических нейронаук. 2003. № 5. С. 1–3.
7. Imaging analysis of vertebrobasilar artery in posterior circulation transient ischemic attack / C. Liao et al. // Hainan Med. J. 2017. Vol. 28, № 9. P. 1445–1447.
8. Have clinicians adopted the use of brain MRI for patients with TIA and minor stroke? / S. Chaturvedi et al. // Neurology. 2017. Vol. 88, № 3. P. 237–244. doi: <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000003503>
9. MR perfusion lesions after TIA or minor stroke are associated with new infarction at 7 days / J. Lee et al. // Neurology. 2017. Vol. 88, № 24. P. 2254–2259. doi: <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000004039>
10. Ranta A., Barber P. A. Transient ischemic attack service provision: a review of available service models // Neurology. 2016. № 86. P. 947–953. doi: <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000002339>
11. One-year risk of stroke after transient ischemic attack or minor stroke / P. Amarenco et al. // N. Engl. J. Med. 2016. № 374. P. 1533–1542. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2016.08.067>
12. Computed tomography perfusion imaging may predict cognitive impairment in patients with first-time anterior circulation transient ischemic attack / J. Wang et al. // The International J. of Cardiovascular Imaging. 2016. Vol. 32, № 4. P. 671–677. doi: <https://doi.org/10.1007/s10554-015-0828-2>
13. Evaluation of computed tomography perfusion imaging in a rat acute cerebral ischemia-reperfusion model / X. Ma et al. // Turkish Neurosurgery. 2016. Vol. 26, № 2. P. 246–252. doi: <https://doi.org/10.5137/1019-5149.jtn.12938-14.2>
14. Khare S. Risk factors of transient ischemic attack: An overview // J. of Mid-life Health. 2016. Vol. 7, № 1. P. 2–7. doi: <https://doi.org/10.4103/0976-7800.179166>
15. An update on brain imaging in transient ischemic attack / R. Souillard-Scemama et al. // J. of Neuro-radiology. 2015. Vol. 42, № 1. P. 3–11.
16. Sehatzadeh S. Is transient ischemic attack a medical emergency? An evidence-based analysis // Ontario Health Technology Assessment Series. 2015. Vol. 15, № 3. P. 1.
17. Response to endovascular reperfusion is not time-dependent in patients with salvageable tissue / M. G. Lansberg et al. // Neurology. 2015. Vol. 85, № 8. P. 708–714.
18. A novel SPECT-based approach reveals early mechanisms of central and peripheral inflammation after cerebral ischemia / K. Szigeti et al. // J. of the International Society of Cerebral Blood Flow & Metabolism. 2015. Vol. 35, № 12. P. 1921. doi: <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2015.174>
19. Mendigaña Ramos M., Cabada Giadas T. Vascular assessment in stroke codes: Role of computed tomography angiography // Radiologia. 2015. Vol. 57, № 2. P. 156–166. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rx.2013.11.006>
20. An update on brain imaging in transient ischemic attack / R. Souillard-Scemama et al. // J. of Neuro-radiology. 2015. Vol. 42, № 1. P. 3–11.
21. Alves J. E., Xavier J. Reliability of CT perfusion in the evaluation of the ischemic penumbra // Neuroradiology J. 2014. Vol. 27, № 1. P. 91–95.
22. Application of 68Ga-PRGD2 PET/CT for $\alpha\beta3$ -integrin imaging of myocardial infarction and stroke / Y. Sun et al. // Theranostics. 2014. Vol. 4, № 8. P. 778–786. doi: <https://doi.org/10.7150/thno.8809>
23. Lavallée P., Amarenco P. TIA clinic: A major advance in management of transient ischemic attacks // Frontiers of Neurology and Neuroscience. 2014. Vol. 33, № 33. P. 30–40. doi: <https://doi.org/10.1159/000351890>
24. Donahue J., Sumer S., Wintermark M. Assessment of collateral flow in patients with cerebrovascular disorders // J. of Neuro-radiology. 2014. Vol. 41, № 4. P. 234–242. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neurad.2013.11.002>

ПОКАЗАТЕЛИ ГЕМОСТАЗА ПРИ ТРАНЗИТОРНЫХ ИШЕМИЧЕСКИХ АТАКАХ

И. А. ГРИГОРОВА, А. Р. ЕСКИН, Е. Л. ИБРАГИМОВА, Л. В. ТИХОНОВА

Представлены показатели гемостаза у больных с кардиоэмболическими и атеротромботическими транзиторными ишемическими атаками, данные микроскопии эритроцитов периферической крови, коагулогических свойств крови, липидного обмена.

Ключевые слова: гемостаз, кардиоэмболическая транзиторная ишемическая атака, атеротромботическая транзиторная ишемическая атака, гемокоагуляция, гемореология.

HEMOSTASIS INDICES IN TRANSIENT ISCHEMIC ATTACKS

I. A. GRYGOROVA, O. R. YESKIN, O. L. IBRAHIMOVA, L. V. TYKHONOVA

Indices of hemostasis in the patients with cardioembolic and atherothrombotic transient ischemic attacks, microscopy data of peripheral blood erythrocytes, blood coagulation properties, and lipid metabolism have been presented.

Key words: hemostasis, cardioembolic transient ischemic attack, atherothrombotic transient ischemic attack, hemocoagulation, hemorheology.

Надійшла 22.02.2021