

Состояние системы гемостаза и функции эндотелия при различных подтипах ишемического инсульта в остром и восстановительном периодах

Смертина Е.Г.^{1, 3}, Прокопенко С.В.², Ионова В.Г.³, Танащян М.М.³,
Потылицина В.В.¹

Hemostasis system condition and endothelium functions during various pathogenesis types of ischemic strokes in the acute and regenerative periods

Smertina Ye.G., Prokopenko S.V., Ionova V.G. Tanashyan M.M.,
Potylitsina V.V.

¹ Городская больница № 6, г. Красноярск

² Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск

³ НЦ неврологии РАМН, г. Москва

© Смертина Е.Г., Прокопенко С.В., Ионова В.Г. и др.

Выявлено, что в остром периоде лакунарного инсульта патологические изменения в плазменном и тромбоцитарно-сосудистом звеньях гемостаза выражены в меньшей степени по сравнению с не лакунарным инсультом. Подтверждена сохранность атромбогенных свойств сосудистой стенки в данной подгруппе. В раннем восстановительном периоде исчезают отличия в гемостазиологическом профиле различных по патогенетическому типу инсультов, сохраняется стойкая гемостатическая активация с гиперфибриногенемией, увеличением маркеров тромбообразования, усилением спонтанной агрегации тромбоцитов, повышением уровня маркера эндотелиальной дисфункции при выраженном снижении реактивности эндотелия.

Ключевые слова: ишемический инсульт, агрегация тромбоцитов, манжеточная проба, дисфункция эндотелия, фактор Виллебранда.

It is revealed, that pathological changes in the plasmatic and platelets-vascular part of a hemostasis are expressed to a lesser degree in the acute period of the lacunar stroke in comparison with a nonlacunar stroke. Safety of antithrombotic properties of a vascular wall in the given subgroup is confirmed. Distinctions in the hemostasis profile of various pathogenesis types of strokes disappear in the early regenerative period of stroke, lasting haemostatic activation with hyperfibrinogenemia, and increase in markers of thrombosis, strengthening of spontaneous platelet's aggregation, as well as increase of level of a marker endothelium dysfunction remains with the expressed decrease in reactance endothelium.

Key words: ischemic stroke, platelet's aggregation, cuff test, endothelium dysfunction.

УДК 616.831-005.1-005.4-036.11-036.82:616-005.1-08-018.74

Введение

В многочисленных работах подчеркивается, что ишемические нарушения мозгового кровообращения, несмотря на их полиморфизм, развиваются в условиях односторонних изменений активации системы гемостаза [5, 13, 14, 25]. Между тем известно, что ведущий механизм

реализации ишемического инсульта (ИИ) связан с гемостатическим профилем [22]. Доказано, что одним из основных звеньев процессов гемостатической активации, сопровождающих течение острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), является уменьшение атромбогенных свойств эндотелия сосудов [4, 5]. Многие исследователи отмечают, что *vWF* – один из

наиболее важных маркеров, отражающих нарушение функции эндотелия, а его повышение в плазме имеет существенное значение в прогнозе развития первичного и повторного ишемического инсульта [1, 11, 12, 17, 23].

В клинических условиях для оценки потенциальных возможностей эндотелия наиболее часто применяется веноокклюзирующий тест, во время которого происходит генерация тромбина и, как следствие, каскад изменений, направленных на восстановление гемостатического гомеостаза. При проведении манжеточной пробы у больных с атеросклерозом, ишемической болезнью сердца, ИИ регистрируется снижение антиагрегационных свойств сосудистой стенки, вероятно, связанное с уменьшением в ней простагличина, а также выявляется снижение антитромбина III, что свидетельствует о снижении антикоагулянтной функции стенки сосудов [6]. Следует отметить, что оценке изменения уровня vWF до и после манжеточной пробы посвящены единичные работы. Показано, что при начальных проявлениях и выраженной дисфункции снижается выброс vWF в результате активации эндотелия [2].

Нуждаются в дальнейших исследованиях взаимоотношения факторов эндотелия с плазменными и тромбоцитарными факторами в различные периоды ОНМК, влияние на компенсаторные механизмы и, как следствие, восстановление неврологического дефицита. Остается малоизученной взаимосвязь между степенью эндотелиальной дисфункции и различными патогенетическими подтипами ишемического инсульта [10].

Цель настоящего исследования – оценить гемостазиологический профиль и выраженность эндотелиальной дисфункции в остром и восстановительном периодах ИИ с учетом их гетерогенности.

Материал и методы

Обследовано 66 пациентов в остром периоде ишемического нарушения мозгового кровообращения (средний возраст $(57,4 \pm 0,8)$ года, 50 мужчин и 16 женщин). Всем пациентам в первые 24 ч после развития симптоматики и через 14 сут проводились оценка неврологического статуса

при помощи международных шкал, забор крови для гемостазиологического исследования. Обследованы в раннем восстановительном периоде через 3 мес 39 (59,1%) пациентов, перенесших ИИ. Группу контроля составили 30 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту (средний возраст $(52,2 \pm 4,4)$ года).

В результате анализа анамнестических данных, клинической картины дебюта и последующего течения острого сосудистого заболевания головного мозга у пациентов определялся ведущий патогенетический подтип ИИ. В соответствии с классификацией и методическими рекомендациями, разработанными в НИИ неврологии РАМН [3], кардиоэмболический инсульт (КЭИ) диагностирован у 17 (25,8%) пациентов, атеротромботический (АТИ) – у 25 (38,4%), лакунарный (ЛИ) – у 19 (29,2%), у 5 (7,7%) пациентов подтип инсульта не уточнен. В различных исследованиях, где использовались критерии TOAST для определения подтипа инсульта, число пациентов с неясной этиологией варьирует от 8 до 41% [21]. Среди 39 (59,1%) пациентов, обследованных в раннем восстановительном периоде через 3 мес, 15 больных – с АТИ, 13 – с КЭИ и 11 – с ЛИ.

Для объективизации степени выраженности имеющихся клинических симптомов и оценки тяжести состояния больного при поступлении и в динамике применялись унифицированные международные шкалы EuroPean Stroke Scale (ESS), National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS).

Исследование показателей системы гемостаза включало определение:

1) агрегации тромбоцитов (АТ), спонтанной и индуцированной, с применением в качестве индукторов аденозиндифосфосфорной кислоты (АДФ) в низких (0,1 мкмоль) и высоких (5 мкмоль) дозах, адреналина 10 мкг/мл на агрегометре LA230-2 «БИОЛА». Оценивались радиус агрегатов для спонтанной и индуцированной малыми дозами индуктора агрегации, максимальное светопропускание (%) для АДФ 5 мкмоль и адреналина 10 мкг/мл;

2) ристоцетин-кофакторной активности фактора Виллебранда;

3) содержания фибриногена в плазме по Клауссу, антитромбина III на анализаторе STA-COMPACT с использованием реактивов фирмы Diagnostica Stago (Швеция), растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) по ортофенантролиновому тесту. Исследование эндотелиальной функции сосудов проводилось с использованием манжеточной пробы, направленной на выявление антитромботической активности эндотелия. В венозной крови до и после венозной окклюзии определяли уровень концентрации vWF, антитромбина III. Изменения изучаемых показателей в ходе манжеточной пробы выражались в процентах по отношению к значениям до манжеточной пробы и обозначались знаком Δ. Расчет проводился по формуле

$$\Delta AT = (AT_1 - AT_2) / AT_2 \cdot 100\%,$$

где AT – агрегация тромбоцитов; AT₁ – агрегация тромбоцитов после пробы; AT₂ – агрегация тромбоцитов до проведения пробы.

Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи программы Statistica 6.0 с использованием непараметрических методов анализа. Использовался парный корреляционный анализ Спирмена. Для проверки гипотезы о различии выборок применяли критерии Вилкоксона, Манна-Уитни. Для сравнения показателей в нескольких группах применялся дисперсионный анализ Краскала-Уоллиса. Различия считались значимыми при $p \leq 0,05$. Результаты представлены в виде медианы Me и межквартильного интервала (25%; 75%).

Результаты и обсуждение

Для выявления и уточнения возможных специфических изменений изучаемых характеристик крови проведен их сравнительный анализ у больных с гетерогенными ишемическими инсультами (табл. 1).

У больных с атеротромботическим инсультом

В 1-е сут в отличие от пациентов других подгрупп отмечались максимальные концентрации фибриногена и РФМК ($p < 0,05$). В литературе есть указания на то, что атеротромботический инсульт развивается в условиях резкого усиления гемостатической активации (увеличение концентрации растворимых комплексов фибрин-мономеров, фибриногена и D-димера) [5]. В условиях нарастания тромбинемии на 14-е сут заболевания в группе больных с кардиоэмболическим подтипом инсульта оставался сниженным уровень антитромбина III, достигая статистической значимости по сравнению с лакунарным инсультом. Это может свидетельствовать об усиленном потреблении антикоагулянтов в условиях активации коагуляции. снижение уровня физиологических антикоагулянтов, повышение уровня продуктов деградации фибрина идентифицируют пациентов с риском прогрессирующего инсульта [7, 19]. Концентрация vWF плазмы крови во всех группах значительно превышала контрольные значения, наиболее высокие показатели выявлены в группе КЭИ по сравнению с ЛИ ($p < 0,05$).

При исследовании агрегации тромбоцитов (спонтанной и индуцированной 0,1 мкмоль АДФ) между подгруппами и в отношении контроля различий не отмечено. При использовании АДФ 5 мкмоль в группах с исходно более тяжелым состоянием – у больных с кардиоэмболическим и атеротромботическим инсультом – снижена функциональная активность клеток, своего рода «астения» тромбоцитов. На фоне приема антитромбоцитарных средств происходило снижение агрегации тромбоцитов, и только при использовании АДФ 5 мкмоль в качестве индуктора наблюдалось нарастание степени агрегации в группах с АТИ и КЭИ, не выходящей за пределы показателей здоровых лиц.

Таблица 1

Показатели системы гемостаза у пациентов в остром периоде ишемического инсульта до и после лечения (группы с учетом гетерогенности инсульта), Me (25%; 75%)

Показатель	АТИ	КЭИ	ЛИ	Различия между группами	Контроль
------------	-----	-----	----	-------------------------	----------

Фибриноген (1-я проба), г/л	3,60 (3,39; 4,20) [°]	3,54 (3,33; 3,78) [°]	3,50 (2,96; 3,76) [°]	$p_{1,3} < 0,05$	2,82 (2,53; 3,10)
Фибриноген (2-я проба), г/л	3,70 (3,30; 4,34)*	3,89 (3,33; 4,41)*	3,72 (3,20; 3,78)*	—	—
РФМК (1-я проба)	16,00 (12,00; 20,00) [°]	15,00 (14,00; 16,00) [°]	14,00 (11,00; 15,50) [°]	$p_{1,3} < 0,05$	9,75 (7,5; 12,0)
РФМК (2-я проба)	15,00 (11,00; 19,00)	17,0 (14,00; 19,00)	14,00 (10,00; 15,00)	$p_{2,3} < 0,05$	—
Антитромбин III (1-я проба), %	95,00 (87,00; 99,00)	88,50 (83,00; 96,00)	92,00 (89,00; 101,00)	$p_{2,3} < 0,05$	98,5 (91,0; 103,0)
Антитромбин III (2-я проба), %	99,00 (92,00; 105,00)*	92,00 (85,00; 96,00)*	100,00 (95,00; 107,00)*	$p_{2,3} < 0,05$	—
Фактор Виллебранда (1-я проба), %	138,0 (112,0; 149,0) [°]	159,00 (129,00; 185,00) [°]	134,0 (102,0; 143,0) [°]	$p_{2,3} < 0,05$	104,0 (94,0; 128,0)
Фактор Виллебранда (2-я проба), %	141,0 (111,0; 158,0)*	157,50 (136,0; 181,0)	137,0 (109,0; 156,0)*	$p_{2,3} < 0,05$	—
САТ (1-я проба), усл. ед.	1,25 (1,01; 1,40)	1,20 (1,10; 1,44)	1,31 (1,06; 1,58)	—	1,17 (1,03; 1,50)
САТ (2-я проба), усл. ед.	1,20 (1,09; 1,80)*	1,16 (1,10; 1,78)	1,29 (1,12; 1,45)*	—	—
АТ 0,1 мкмоль АДФ (1-я проба), усл. ед.	1,69 (1,11; 1,96)	1,47 (1,13; 2,08)	1,69 (1,20; 2,17)	—	1,42 (1,17; 1,57)
АТ 0,1 мкмоль АДФ (2-я проба), усл. ед.	1,60 (1,45; 1,96)*	1,51 (1,41; 2,04)	1,53 (1,32; 2,19)*	—	—
АТ 5 мкмоль АДФ (1-я проба), %	29,00 (19,10; 43,20) [°]	23,55 (18,60; 40,09) [°]	29,70 (18,40; 40,00)	—	42,70 (17,60; 48,20)
АТ 5 мкмоль АДФ (2-я проба), %	29,30 (24,80; 37,20)*	25,55 (17,79; 34,59)*	21,79 (15,00; 23,50)*	$p_{1,3} < 0,05$	—
АТ адреналин (1-я проба), %	32,00 (7,96; 46,50)	20,20 (6,33; 32,20) [°]	17,15 (10,30; 32; 20)	—	43,60 (34,10; 53,10)
АТ адреналин (2-я проба), %	17,25 (6,00; 28,00)*	15,40 (7,58; 16,40)	13,80 (11,20; 25,70)*	—	—

* Значимость различий $p < 0,05$ по отношению к исходным значениям.

° Значимость различий $p < 0,05$ по отношению к контролю.

Проведенный корреляционный анализ подтвердил данное наблюдение. Агрегация тромбоцитов, индуцированная АДФ 5 мкмоль, оказалась связанной со степенью тяжести заболевания (оценка по шкалам ESS и NIHSS) при поступлении ($r = 0,34$; $p < 0,01$ и $r = -0,38$; $p < 0,01$), нарастание степени тяжести состояния коррелировало со снижением агрегационной активности тромбоцитов. После проведенного лечения (при оценке 2-й пробы) данная связь утрачивалась. В 1-е сут инсульта выявлены отрицательные связи агрегации тромбоцитов (АДФ 5 мкмоль) с уровнем фибриногена ($r = -0,349$; $p < 0,01$) и РФМК ($r = -0,30$; $p < 0,01$), площадью ишемического очага по данным компьютерной томографии головного мозга ($r = -0,42$; $p < 0,05$), содержанием липопротеидов высокой плотности ($r = -0,28$; $p < 0,05$).

Сформированные в соответствии с клиническими критериями группы больных характеризовались различной реакцией эндотелия на манжеточную пробу.

При поступлении у пациентов с КЭИ отсутствовал антиагрегантный эффект при проведении манжеточной пробы, но к концу лечения происходило улучшение антиагрегантной составляющей – парадоксальные проагрегантные реакции функциональной активности тромбоцитов в ответ на манжеточную пробу исчезали. В группе с АТИ происходили изменения в сторону ухуд-

шения антиагрегационной активности, на фоне терапии показатель Δ АТ (АДФ 5 мкмоль) снижался ($p < 0,01$), тогда как в подгруппе с ЛИ увеличивался ($p < 0,05$) и практически достигал показателя здоровых лиц (рис. 1).

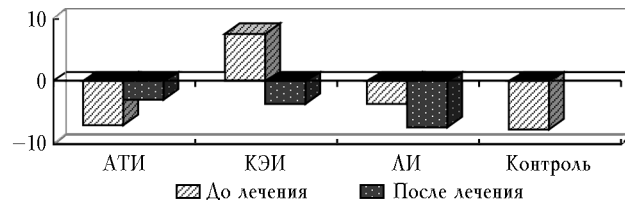


рис. 1. Оценка степени эндотелиальной дисфункции по результатам манжеточной пробы (АТ 5 мкмоль АДФ) до и после лечения. За ноль приняты показатели до манжеточной пробы. Величина столбцов отражает изменения показателей в ходе манжеточной пробы по сравнению с исходными значениями, принятыми за нулевой уровень

Проведение манжеточной пробы по-разному отразилось на изменении изучаемых маркеров антикоагулянтной активности эндотелия (рис. 2). До лечения увеличение уровня антитромбина III в ходе пробы составило от 1,9 до 2,5% во всех трех группах (контроль – 2,6%). На 14-е сут наблюдения в группах АТИ и ЛИ показатель Δ антитромбина III приблизился к контрольным значениям, что свидетельствует о большей сохранности антикоагулянтпродуцирующей способности эндотелия в данных группах. В условиях резкой тромбинемии, снижения концентрации антитромбина III

плазмы крови по сравнению с ЛИ ($p < 0,05$) (табл. 1) в группе с КЭИ произошло снижение исследуемого показателя Δ антитромбин III ($p < 0,05$), выявлена инвертированная реакция при проведении манжеточной пробы. Эндотелиальные реакции в группах оказались сходными в отношении резкого снижения νWF в ходе манжеточной пробы по сравнению со здоровыми людьми (рис. 3). Более выраженное снижение реактивности эндотелия отмечено у лиц с АТИ.

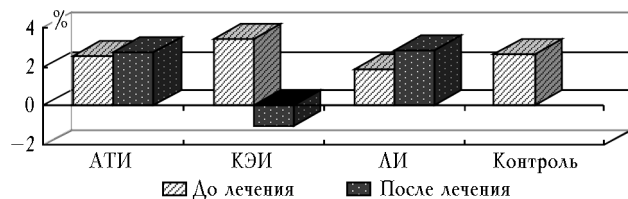


Рис. 2. Оценка степени эндотелиальной дисфункции по результатам манжеточной пробы (антитромбин III) до и после лечения

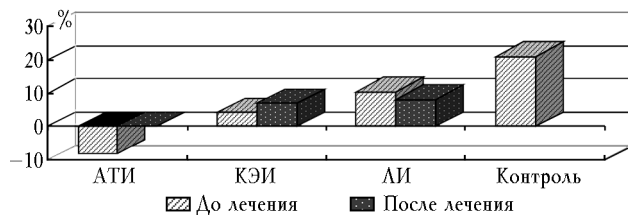


Рис. 3. Оценка степени эндотелиальной дисфункции по результатам манжеточной пробы (антитромбин III) до и после лечения

манжеточной пробы (фактор Виллебранда) до и после лечения

В результате проведенного исследования выяснилось, что нарушение функций эндотелия различной степени выраженности характерно для больных в остром периоде ОНМК, но большая сохранность атромбогенной активности отмечена в группе больных с ЛИ. По данным некоторых авторов, предикторами долгосрочных прогнозов при ишемическом инсульте являются только возраст и тяжесть состояния при поступлении [16]. В исследованиях, касающихся роли воспаления и коагуляции в эволюции инсульта, подчеркивается важная роль С-реактивного белка и фибриногена в прогнозе ранней смертности и риске развития повторного инсульта [20, 24]. По некоторым данным, νWF также выступает предиктором смертности после перенесенного инсульта [8]. В настоящем исследовании представляется важным тот факт, что в резидуальном периоде инсульта такие прогностически важные маркеры, как фибриноген и РФМК, оставались выше нормальных величин, что указывает на продолжение процесса внутрисосудистого свертывания, при этом не установлено межгрупповых различий (табл. 2).

Таблица 2

Сравнительная характеристика показателей системы гемостаза у пациентов в восстановительном периоде при различных подтипах ишемического инсульта, Ме (25%; 75%)

Показатель	АТИ	КЭИ	ЛИ	Различия между группами	Контроль
Фибриноген, г/л	3,15 (2,67; 4,24)*	3,35 (3,06; 3,89)*	3,41 (2,82; 3,85)*	—	2,82 (2,53; 3,10)
РФМК	12,00 (10,00; 16,00)*	13,5 (8,25; 16,00)*	12,00 (10,00; 16,00)*	—	9,75 (7,5; 12,0)
Антитромбин III, %	97,00 (88,00; 99,00)	97,00 (91,50; 107,00)	103,00 (93,00; 111,00)	—	98,5 (91,0; 103,0)
САТ, усл. ед.	1,29 (1,20; 1,84)*	1,23 (1,06; 1,68)	1,46 (1,15; 1,94)*	—	1,17 (1,03; 1,50)
АТ 0,1 мкмоль АДФ, усл. ед.	1,70 (1,36; 2,12)*	1,53 (1,42; 2,58)	1,67 (1,48; 3,02)*	—	1,42 (1,17; 1,57)
АТ адреналин, %	19,55 (15,10; 31,00)	13,80 (6,88; 18,45)**	20,35 (8,35; 24,30)	—	43,60 (34,10; 53,10)
АТ 5 мкмоль АДФ, %	35,10 (17,10; 45,60)	32,05 (21,80; 32,95)	30,60 (18,80; 43,50)	—	42,70 (17,60; 48,20)
Фактор Виллебранда, %	139,00 (122,00; 158,00)**	137,00 (135,00; 145,00)**	121,00 (98,00; 126,00)	$p_{1,3} < 0,05$ $p_{2,3} < 0,01$	104,0 (94,0; 128,0)

* Значимость различий $p < 0,05$ по отношению к контролю.

** Значимость различий $p < 0,01$ по отношению к контролю.

Через 3 мес все пациенты обследованы на фоне приема препаратов аспирина, приверженность к лечению составила 100%. Исследование спонтанной и индуцированной различными дозами индукторов агрегации тромбоцитов выявило разнонаправленный ответ тромбоцитов. Порог

чувствительности тромбоцитов к АДФ в дозе 5 мкмоль и к адреналину во всех группах больных снижен, и тромбоциты более чувствительны к низким дозам индуктора АДФ 0,1 мкмоль по сравнению с тромбоцитами здоровых людей. Спонтанная и индуцированная низкими дозами

АДФ агрегация тромбоцитов оказалась повышенной в группах больных АТИ и ЛИ, статистически отличаясь от группы контроля ($p < 0,05$).

Активация тромбоцитов уже на ранних стадиях приводит к образованию микроагрегатов, которые служат основой для образования более крупных агрегатов и в конечном итоге – тромбов. Выявление способности к формированию именно малых агрегатов позволяет верифицировать нарушения тромбоцитарного звена гемостаза [18]. Склонность тромбоцитов к образованию агрегатов *in vitro* под действием слабых индукторов указывает на повышение риска тромбоза и является признаком внутрисосудистого воспаления. Уровень νWF в раннем восстановительном периоде АТИ и КЭИ остается значительно повышенным в сравнении с лакунарным инсультом, что согласуется с результатами других исследователей [15]. По данным ряда исследований, низкая чувствительность к действию аспирина связана с повышенной концентрацией в плазме антигена νWF и фибриногена [9].

Проведение манжеточной пробы выявило статистически значимое изменение исследуемых показателей только в группе больных, перенесших АТИ, что, возможно, связано с малым количеством больных в двух других группах. Функциональная проба выявила сохранность антикоагулянтного звена: показатель Δ антитромбин III составил 2,06% (контроль – 2,64%), при отсутствии антиагрегационного эффекта – ΔAT (АДФ 5 мкмоль) 2,56% (контроль – 7,70%) и резко сниженном выбросе фактора Виллебранда – $\Delta\nu\text{WF}$ составил 1,43% (контроль – 21,10%). Полученные данные указывают на декомпенсированное состояние эндотелия (выраженную эндотелиальную дисфункцию), характеризующееся значительным угнетением реактивности эндотелия. Это не может не отражаться на тромбоцитарном звене гемостаза и, возможно, играет роль в развитии парадоксальной АТ с различным ответом на действие низких и высоких доз индукторов.

Выводы

1. У пациентов, перенесших ОНМК, в остром и раннем восстановительном периоде имеется

стойкая гемостатическая активация с гиперфибриногенемией, увеличением маркеров тромбообразования, усилением спонтанной агрегации тромбоцитов, повышением уровня маркера эндотелиальной дисфункции при выраженном снижении реактивности эндотелия.

2. В остром периоде лакунарного инсульта патологические изменения в плазменном и тромбоцитарно-сосудистом звеньях гемостаза были выражены в меньшей степени по сравнению с не лакунарным инсультом. Подтверждена сохранность атромбогенных свойств сосудистой стенки в данной подгруппе.

3. В резидуальном периоде исчезали различия в гемостазиологическом профиле между подтипами инсульта, за исключением уровня νWF в группе лакунарного инсульта – данный показатель снизился до контрольных значений. Нагрузочная манжеточная проба позволила оценить нарушение функциональных резервов тромбоцитарно-сосудистого звена гемостаза, нарастающее в раннем восстановительном периоде.

4. Подтверждена более высокая диагностическая ценность использования пороговых доз индукторов агрегации 0,1 мкмоль АДФ, что позволяет выявить способность к формированию малых агрегатов и верифицировать нарушения тромбоцитарного звена гемостаза.

Литература

1. Баркаган З.С., Костюченко Г.И. Метаболически-воспалительная концепция атеротромбоза и новые подходы к терапии больных // Бюл. СО РАМН. 2006. № 2. С. 132–138.
2. Ваизова О.Е. Фармакологическая и экстракорпоральная коррекция дисфункции сосудистого эндотелия при церебральном атеросклерозе: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2006. С. 51.
3. Верецагин Н.В., Суслина З.А. Современное представление о патогенетической гетерогенности ишемического инсульта // Очерки ангионеврологии / Под ред. З.А. Суслиной. М.: Атмосфера, 2005. С. 82–85.
4. Домашенко М.А., Орлов С.В., Костырева М.В. и др. Состояние функции эндотелия при ишемических нарушениях мозгового кровообращения // Невролог. журн. 2007. № 6. С. 10–14.
5. Суслина З.А., Танащян М.М., Ионова В.Г. Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка, антиромботическая терапия. М.: Медицинская книга, 2005. 248 с.
6. Танащян М.М. Ишемические инсульты и основные

- характеристики гемореологии, гемостаза и фибринолиза: Дис. ... д-ра мед. наук. М., 1997. 236 с.
7. Barber M., Langhorne P., Rumley A. et al. D-Dimer Predicts Early Clinical Progression in ischemic stroke // Stroke. 2006. V. 37. P. 1113–1115.
 8. Carter A.M., Catto A.J., Mansfield M.W. et al. Predictive Variables for Mortality After Acute Ischemic Stroke // Stroke. 2007. V. 38. P. 1873.
 9. Cattaneo M. Resistance to antiplatelet drugs: molecular mechanisms and laboratory detection // Thromb. Haemost. 2007. V. 5. № 1. P. 230–237.
 10. Chen P.L., Wang P.Y., Sheu W.H. et al. Changes of brachial flow-mediated vasodilation in different ischemic stroke subtypes // Neurology. 2006. V. 67. P. 1056–1058.
 11. Constans J., C Conri C. Circulating markers of endothelial function in cardiovascular disease // Clin. Chim. Acta. 2006. V. 368. № 1–2. P. 33–47.
 - 12.
 13. Cooney M., Dudina A., O'Callaghan P. et al. Von willebrand factor in CHD and stroke: relationships and therapeutic implications // Curr. Treat Options Cardiovasc. Med. 2007. V. 9. № 3. P. 180–190.
 14. Fateh-Moghadam S., Htun P., Tomandl B. et al. Hyperresponsiveness of platelets in ischemic stroke // Thromb. Haemost. 2007. V. 97. № 6. P. 974–978.
 15. Htun P., Fateh-Moghadam S., Tomandl B. et al. Cerebrovascular ischemia course of platelet activation and platelet-leukocyte interaction in stroke // Stroke. 2006. V. 37. P. 2283–2287.
 16. Iskra T., Turaj W., Slowik A. et al. Hemostatic markers of endothelial injury in ischaemic stroke caused by large or small vessel disease // Pol Merkuri Lekarski. 2006. V. 21. № 125. P. 429–433.
 17. König I.R., Ziegler A., Bluhmki E. et al. Predicting long-term outcome after acute ischemic stroke // Stroke. 2008. V. 39. P. 1821–1826.
 18. Lip G., Lane D., Walraven C.V., Hart R.G. Additive Role of Plasma von Willebrand Factor Levels to Clinical Factors for Risk Stratification of Patients With Atrial Fibrillation // Stroke. 2006. V. 37. P. 2294–2300.
 19. Matsuno H., Tokuda H., Ishisaki A. et al. Receptors play a significant role in the development of platelet microaggregation in patients with diabetes // Clin. Endocrinol. Metabol. 2005. V. 90. № 2. P. 920–927.
 20. Olah L., Csepány T., Bereczky Z. et al. Activity of natural coagulation inhibitor proteins in the acute phase of ischaemic stroke // Ideggyogy Sz. 2005. V. 58. № 1–2. P. 33–39.
 21. Rallidis L.S., Vekelis M., Panagiotakos D.B. et al. Usefulness of inflammatory and haemostatic markers to predict short-term risk for death in middle-aged ischaemic stroke patients // Acta Neurol. Scand. 2008. V. 117. № 6. P. 415–420.
 22. Shin D.H., Lee P.H., Bang O.Y. et al. Mechanisms of recurrence in subtypes of ischemic stroke // Arch. Neurol. 2005. V. 62. P. 1232–1237.
 23. Turgut N., Akdemir O., Turgut B. et al. Hypercoagulopathy in stroke patients with nonvalvular atrial fibrillation: hematologic and cardiologic investigations // Clin. Appl. Thromb. Hemost. 2006. V. 12. № 1. P. 15–20.
 24. Vischer U.M. Von Willebrand factor, endothelial dysfunction, and cardiovascular disease // Thromb. Haemost. 2006. V. 4. № 6. P. 1186–1193.
 25. Woodward M., Lowe G.D., Campbell D.J. et al. Associations of inflammatory and hemostatic variables with the risk of recurrent stroke // Stroke. 2005. V. 36. P. 2143–2147.
 26. Zeller J.A., Lenz A., Eschenfelder C.C. et al. Platelet-leukocyte interaction and platelet activation in acute stroke with and without preceding infection // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2005. V. 25. P. 1519–1523.

Поступила в редакцию 24.03.2009 г.

Сведения об авторах

Е.Г. Смертина – врач-невролог сосудистого отделения Городской больницы № 6 (г. Красноярск), аспирант Научного центра неврологии РАМН (г. Москва).

С.В. Прокопенко – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой нервных болезней, традиционной медицины с курсом ПО Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (г. Красноярск).

В.Г. Ионова – д-р мед. наук, профессор НЦ неврологии РАМН (г. Москва).

М.М. Танащян – д-р мед. наук, профессор, зав. сосудистым отделением НЦ неврологии РАМН (г. Москва).

В.В. Потылицина – канд. мед. наук, врач клинической лабораторной диагностики Городской больницы № 6 (г. Красноярск).

Для корреспонденции

Прокопенко Семен Владимирович, s.v.proc.58@mail.ru