

УДК 616-092.11

ПАТОЛОГИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА В РАЗВИТИИ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ИНСУЛЬТОМ

Кабаева Е.Н.*ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.И. Сеченова» Минздрава России, e-mail: katkab@list.ru*

Венозные тромбозные осложнения (ВТЭО) являются одной из частых форм тяжелой экстрацеребральной патологии у больных острым инсультом, приводящей к неблагоприятному прогнозу и летальному исходу. Как при ишемическом, так и при геморрагическом инсульте отмечается тесная патогенетическая взаимосвязь между развитием ВТЭО и нарушением системы гемостаза. Увеличение коагуляционного потенциала и нарушение реологических свойств крови у больных острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) являются иницирующими механизмами тромбообразования. Полиморфизм клинической симптоматики, степень тяжести состояния больного ОНМК, отсутствие полноценного сбора жалоб и анамнеза из-за наличия афатических расстройств, отсутствие достоверных ранних биомаркеров гемостатических нарушений составляют ключевые точки проблем диагностического поиска. Поиск ранних маркеров нарушений гемостаза может позволить расширить понимание патофизиологии ВТЭО, выявить подгруппы пациентов повышенного риска и предпринять своевременные целенаправленные профилактические и лечебные мероприятия, способствуя снижению смертности и постинсультной инвалидизации.

Ключевые слова: острый инсульт, венозные тромбозные осложнения, нарушения системы гемостаза

PATHOLOGY OF HEMOSTASIS AND VENOUS THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH ACUTE STROKE

Kabaeva E.N.*State Federal-Funded Educational Institution of Higher Professional Training I.M. Sechenov First
Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation,
Moscow, e-mail: katkab@list.ru*

Venous thromboembolic complications (VTEC) are one of the common forms of severe extracerebral disease in patients with acute stroke, resulting in a poor prognosis and death. As with ischemic or hemorrhagic stroke is noted in the potent pathogenic correlation between VTEC and hemostatic disorders. Polymorphism of clinical symptoms, the severity of the patient stroke, lack of reliable biomarkers of early hemostatic disorders are the main problem of the diagnostics. Search early markers of hemostasis disorders can afford to expand the understanding of the pathophysiology of VTEC, to identify subgroups of patients at risk and take timely targeted preventive and therapeutic measures, contributing to a reduction in mortality and post-stroke disability.

Keywords: stroke, venous thromboembolic complications, hemostatic disorders

Риск развития венозных тромбозных осложнений (ВТЭО) у больных острым инсультом является одним из самых высоких среди больных терапевтического профиля [17, 18]. Смертность от ВТЭО по данным литературных источников составляет 8–11% от всех летальных исходов пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК), 25–30% случаев тромбозной легочной артерии (ТЭЛА) приводят к фатальному исходу. Средние сроки возникновения данных осложнений находятся в пределах от двух до четырех недель после ОНМК [12, 24, 30].

Инсульт тяжелой степени с глубоким неврологическим дефицитом и неблагоприятным прогнозом сопровождается нарушением гемостаза, проявляющимся в его динамической нестабильности [25]. ОНМК и нарушения системы гемостаза имеют неразрывную патогенетическую взаимосвязь,

подтвержденную многочисленными научными исследованиями [2, 4, 20]. Патогенетические механизмы нарушения мозгового кровообращения как по ишемическому, так и по геморрагическому типу сопряжены с увеличением коагуляционного потенциала и нарушением реологических свойств крови [44].

В условиях дисбаланса свертывающей и противосвертывающей системы гемостаза, наличия большого числа предрасполагающих факторов тромбообразования возрастает риск развития ВТЭО, синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром) [7].

Еще Р. Вирховым были описаны основные патогенетические механизмы внутрисосудистого тромбообразования. По данным литературных источников, большее количество проведенных научных исследований и открытий является детализацией

звеньев вирховской триады [20, 26, 27], что имеет непосредственное клиническое отражение у пациентов с инсультом и при своевременной адекватной профилактике может спасти жизни этим больным.

Так, к настоящему моменту установлено, что у больных с инсультом ведущую роль в развитии венозного тромбоза играют гиперкоагуляция и замедление венозного кровотока [20]. Тому есть много причин. Длительная иммобилизация у больных с парезами и парезами является одним из ведущих факторов риска тромбоза глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей вследствие развития недостаточности кровообращения, повышения венозного давления, вазодилатации, замедления тока и нарушения реологических свойств крови [10, 30]. Гемоконцентрация, диспротеинемия, значительное увеличение содержания фибриногена приводят к еще большему замедлению кровотока, что в свою очередь способствует тромбообразованию [40].

Прослеживается патогенетическая взаимосвязь между замедлением системного кровотока и активацией эндотелийзависимых факторов гемостаза, отмечено повышение уровня молекул адгезии – VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule 1), E-селектина [1, 28]. Зона гибели нервной ткани головного мозга при ишемическом инсульте (ИИ) является источником активации системы гемостаза. Инициацией данного процесса считается массовый выход в кровоток тромбопластина, содержание которого в тканях головного мозга в норме является повышенным. Таким образом, активация внутрисосудистой коагуляции приводит к повышению коагуляционного потенциала, стойкой гиперкоагуляции и декомпенсации фибринолитической системы [4, 37].

По мнению большинства исследователей, считается, что несмотря на значимость каждого из этих патогенетических звеньев, для процесса тромбообразования необходимо наличие ряда других патологических механизмов и факторов [12, 15].

Как при ИИ, так и геморрагическом инсульте (ГИ) ведущим механизмом, играющим главную роль в запуске каскада патобиохимических реакций повреждения нервной ткани и запуске апоптоза нейронов, является окислительный стресс [5, 11, 33].

Свободнорадикальные процессы поддерживают основные механизмы тромбообразования, увеличивают прокоагуляционные нарушения в системе гемостаза и эндотелиальную дисфункцию. При данных патологических изменениях увеличивается ауто-паракринный механизм активации тромбоцитов, что, в свою очередь,

приводит к их большей адгезионной и агрегационной способности, а также к вторичной необратимой агрегации тромбоцитов [19, 27]. Катализируемый тромбином процесс высвобождения из тромбоцитов фосфолипазы C и ее активация приводит к выделению арахидоновой кислоты и образованию простагландинов циклического ряда, простаглицлина, а также тромбоксанов A₂ и B₂. Одновременно возрастает активация специфических мембранных рецепторов и активность мембраносвязывающего фермента, что отражает большее воздействие тромбоксана A₂ и фактора активности тромбоцитов [15]. В условиях оксидантного стресса увеличивается синтез и секреция эндотелием ингибитора активатора плазминогена 1 типа (РАI-1), что в свою очередь отражает угнетение фибринолитической активности плазмы на фоне повышенной агрегации и адгезии тромбоцитов. У больных с инсультом при развитии ВТЭО выявляется значимое увеличение РАI-1, что позволяет рассматривать данный показатель как биомаркер тромбообразования [14].

При ГИ система гемостаза находится в состоянии сочетания умеренной гиперкоагуляции с угнетением фибринолитической активности. Отмечено, что частота развития венозных тромбозов у пациентов с внутримозговой гематомой выше, чем у больных с ИИ [34].

Наличие внутримозговой гематомы является независимым фактором риска развития тромбозов, что непосредственно сопряжено с большей тяжестью данного вида ОНМК, большей степенью декомпенсации сопутствующей соматической патологии, утратой регуляторных систем [21]. Распад форменных элементов крови и некроз тканей головного мозга при ГИ приводят к активации прокоагулянтных систем и внутрисосудистого свертывания крови. У больных с ГИ тяжелой степени течения наблюдается значительное увеличение агрегационной и адгезионной способности тромбоцитов, увеличение размера тромбоцитарных агрегатов и повышение уровня фибриногена [41].

Прогрессирующие патологические изменения системы гемостаза как при ГИ, так и ИИ с активацией его сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звеньев являются предикторами претромботических состояний [35]. Синдром локальной и генерализованной гиперкоагуляции поддерживает патологические механизмы дисбаланса свертывающей и противосвертывающей системы, что приводит к стойкому нарушению системы гомеостаза, способствуя не только генезу тромботических осложнений, но и усугублению церебральной гипоксии с развитием повторных ОНМК [29].

Стратификация риска и маркеры ВТЭО

Диагностика венозных тромбозов и эмболий является одной из острых проблем ведения больных с ОНМК в отделениях нейрореанимации и отделениях ранней реабилитации [18, 24, 26]. ВТЭО занимают одну из ведущих позиций среди экстрацеребральных причин смерти у больных острым инсультом. По данным литературных источников в 75–80% случаев диагноз ТЭЛА ставится лишь патологоанатомами [42, 38]. Трудности диагностики данных осложнений заключаются в многогранном сочетании факторов [13]. Полиморфизм клинической симптоматики, степень тяжести состояния больного, отсутствие полноценного сбора анамнеза и жалоб из-за нарушения уровня сознания или наличия афатических расстройств, отсутствие достоверных ранних биомаркеров составляют ключевые точки проблем диагностического процесса ВТЭО [23]. Своевременная диагностика нарушений гемостаза является ведущим аспектом раннего выявления данных осложнений и их предотвращения. Однако в настоящее время подходы к расчету тромбоземболического риска базируются исключительно на оценке клинических факторов, различные комбинации которых используются в стратификационных шкалах [39]. Одними из распространенных являются шкалы CHADS₂ и CHA₂ DS₂-VASc, индекс Wells. Данные шкалы отражают вероятность развития ВТЭО, которая определяется по сумме набранных баллов и разделяет больных на группы низкого, среднего и высокого риска. Несомненным преимуществом является простота их использования, а недостатком – недооценка и отсутствие факторов риска развития ВТЭО, в том числе и состояние системы гемостаза у целого ряда больных [6, 43]. В настоящее время отсутствуют адаптированные шкалы для раннего выявления групп высокого риска ВТЭО среди больных острым инсультом. Доказанными факторами риска развития венозного тромбоза у больных ОНМК являются глубокий неврологический дефицит, длительная иммобилизация, пожилой возраст, ожирение, сахарный диабет, наличие наследственных коагулопатий, ТГВ в анамнезе, в 3–4 раза повышающий риск его повторного развития после инсульта.

Ранняя диагностика нарушений системы гемостаза имеет особенно важную прогностическую ценность при развитии венозных тромбозов и эмболий. Вошедший в широкую клиническую практику лабораторной диагностики ВТЭО метод определения уровня D-димера имеет высокую отрицательную диагностическую ценность,

то есть позволяет достоверно исключить у пациента ТЭЛА при нормальном содержании D-димера (< 500 мкг/л). Однако повышенный уровень D-димера неспецифичен для ТЭЛА, поэтому положительная диагностическая ценность этого метода невысока, и в этом случае больному требуется дообследование [16, 32].

Детальную информацию о процессе свертывания крови во времени и пространстве и раннее выявление его нарушений открывает современный коагулологический тест тромбодинамика, основанный на видеомикроскопии фибринового сгустка, растущего от имитированной поврежденной сосудистой стенки. В данном тесте осуществляется регистрация роста фибринового сгустка и его параметров, выраженных не только в визуальном изображении, но и в числовых значениях. Основные параметры метода, характеризующие состояние системы гемостаза, представлены показателями: скорость роста фибринового сгустка – V (мкм/мин), время задержки роста сгустка – T_{lag} (мин), время появления спонтанных сгустков – T_{sp} (мин) [8].

По данным многочисленных исследований, проведенных в группах больных хирургического профиля, тромбодинамический метод позволяет выявить группу повышенного риска развития ВТЭО как до, так и в послеоперационном периоде, а также позволяет осуществлять контроль антикоагулянтной терапии, прогнозирует риск развития тромботических осложнений у больных в критических состояниях [3, 8, 9, 36]. Оценка состояния гемостаза этим методом у больных после проведения тотального протезирования тазобедренного сустава показала повышение его свертывающей способности. Достоверное повышение показателя скорости роста сгустка в послеоперационном периоде и изменения его значений на фоне проведения антикоагулянтной терапии (АКТ) позволяют выявить пациентов повышенного риска ТГВ и ВТЭО на фоне проведения АКТ и после ее отмены [9]. У больных с развитием септических осложнений и ВТЭО значимое повышение данного показателя отмечалось на несколько дней раньше повышения уровня D-димера [36]. Тромбодинамика также прогнозирует развитие ретромбоза у больных с ТГВ, причем чувствительность и специфичность данного метода составляют 86 и 70% [3]. Тромбодинамический метод является ценным и перспективным для ранней диагностики нарушения гемостаза у больных с острым инсультом, однако исследований его эффективности у данной категории пациентов до настоящего времени не проводилось.

Таким образом, частота развития ВТЭО у больных острым инсультом остается высокой, несмотря на это отсутствуют достоверные методы ранней диагностики данных осложнений. Ключевым аспектом тесной патогенетической взаимосвязи острого инсульта и развития венозного тромбоза являются нарушения системы гемостаза. Поиск ранних маркеров патологии гемостаза и раннее выявление тромбообразования не только позволят прогнозировать ВТЭО, но и обеспечат принятие адекватных профилактических и лечебных мероприятий, что сократит частоту тромботических осложнений и неблагоприятных исходов. Поэтому проблема поиска ранних маркеров ВТЭО наиболее актуальна в наши дни. Это позволит предпринять своевременные целенаправленные профилактические и лечебные мероприятия, способствуя снижению смертности и постинсультной инвалидизации.

Список литературы

1. Гончар И.А., Степанова Ю.И., Лихачев С.А. и др. Методы диагностики и лечения нарушений сосудисто-тромбоцитарного и плазменного гемостаза при остром инфаркте мозга // Инструкция по применению. – 2013. – С. 1–15.
2. Гончар И.А., Шишло Л.М., Прудывус И.С. и др. Показатели плазменного гемостаза в остром периоде инфаркта мозга как предикторы функционального исхода заболевания // Медицинский журнал. – 2015. – № 2. – С. 49–53.
3. Крылов А.Ю., Шулуто А.М., Серебрянский И.И. и др. Пути повышения эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии у больных тромбозами глубоких вен нижних конечностей // Московский хирургический журнал. – 2013. – № 5(33). – С. 4–13.
4. Максимова М.Ю., Домашенко М.А. Изменение показателей гемостаза в остром периоде кардиоэмболического инсульта // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2011. – № 12. – С. 22–27.
5. Румянцев С.А., Силина Е.В., Болевич С.Б. Закономерности течения свободнорадикальных процессов и прогноз ишемического и геморрагического инсульта // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2011. – № 12. – С. 36–42.
6. Савельев В.С., Чазов Е.И., Гусев Е.И. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболий // Флебология. – 2010. – № 4(2). – С. 2–37.
7. Смычек В.Б., Галиновская Н.В., Усова Н.Н. и др. Некоторые показатели свертывающей системы крови при нарушениях мозгового кровообращения // Здравоохранение. – 2013. – № 1. – С. 4–8.
8. Сошитова Н.П., Верховоломова Ф.Ю., И.Г. Манукян и др. Выделение группы риска прогрессирования/рецидива у больных со спонтанным тромбозом глубоких вен нижних конечностей на терапии варфарином // Московский хирургический журнал. – 2013. – № 5(33). – С. 21–29.
9. Тараненко И.А., Серебрянский И.И., Бережний И.В. и др. Тромбопрофилактика эноксапарином после артропластики тазобедренного сустава // Аналитическая надежность и диагностическая значимость: материалы XVIII Всероссийской научно-практической конференции. – (Москва, 26–28 марта, 2013 г.). – С. 43–44.
10. Фоякин А.В., Гераскина Л.А. Факторы риска, диагностика, лечение и профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболий при остром инсульте // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2013. – № 4. – С. 4–9.
11. Allen C.L., Bayraktutan U. Oxidative stress and its role in the pathogenesis of ischaemic stroke // International Journal of Stroke. – 2009. – № 4. – P. 461–470.
12. Amin A.N., Lin J., Thompson S. Rate of deep-vein thrombosis and pulmonary embolism during the care continuum in patient with acute ischemic stroke in United States // BMC Neurology. – 2013. – № 13. – P. 2–7.
13. Anderson J., Gwent R. Venous thromboembolic event prevention in acute stroke: update on evidence and recommendations // J Pract Neurol. – 2015. – № 15. – P. 160–163.
14. Bollen L., Peetermans M., Peeters M. Active PAI-1 as marker for venous thromboembolism: Case-control study using a comprehensive panel of PAI-1 and TAFI assays // Tromb Res. – 2014. – № 134(5). – P. 109–102.
15. Capra V., Back M. Impact of vascular thromboxane prostanoid receptor activation on hemostasis, thrombosis, oxidative stress, and inflammation // J Thrombosis and Haemostasis. – 2013. – № 12. – P. 126–137.
16. Chiu C.C., Li Y.N., Lin L.J., et al. Serum D-dimer as a predictor of mortality in patients with acute spontaneous intracerebral hemorrhage // J Clin Neurosci. – 2012. – № 19. – P. 810–813.
17. Clive K., Elie A. A., Comerota A. J. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians. Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // Chest. – 2012. – № 141(2). – P. 419–494.
18. Condliffe R., Elliot C. A., Hughes R.J. Management dilemmas in acute pulmonary embolism // Thorax. – 2014. – № 69. – P. 174–180.
19. Ekim M., Sekeroglu R., Balahoroglu R., et al. Roles of the Oxidative Stress and ADMA in the Development of Deep Venous Thrombosis // Biochem Res Int. – 2014. – № 13. – P. 1–5.
20. Esmon C.T. Basic mechanisms and pathogenesis of venous thrombosis // Blood Rev. – 2011. – № 23(5). – P. 225–229.
21. Fisher M. J. Brain Regulation of Thrombosis and Hemostasis From Theory to Practice // Stroke. – 2013. – № 44. – P. 3275–3285.
22. Goldhaber S.Z., Bounameaux H. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis // Lancet. – 2012. – № 9828. – P. 1835–1846.
23. Jaap K.L. Preventing Deep Vein Thrombosis After Stroke: Strategies and Recommendations // Curr Treat Options Neurol. – 2011. – № 13(6). – P. 629–635.
24. Jan P.B., Karlinski M., Kobayashi A., et al. Deep Venous Thrombosis in Acute Stroke Patients // J Thromb Hemost. – 2012. – № 18(3). – P. 258–264.
25. Karlinski V, Kobayashi A. Early stroke-related deep venous thrombosis: risk factors and influence on outcome // Thromb Thrombolysis. – 2011. – № 32(1). – P. 96–102.
26. Kucher N. Clinical practice. Deep-vein thrombosis of the upper extremities // N Engl J Med. – 2011. – № 364. – P. 861–869.
27. Langer H.F., Chavakis T. Platelets and neurovascular inflammation // Thromb Haemost. – 2013. – № 110. – P. 888–893.
28. Mackman N. New insights into the mechanisms of venous thrombosis // J Clin Invest. – 2012. – № 122(7). – P. 2331–2336.
29. Montaner J, Mendioroz M, Delgado P., et al. Differentiating ischemic from hemorrhagic stroke using plasma biomarkers: the S100B/RAGE pathway // J Proteomics. – 2012. – № 75. – P. 4758–4765.
30. Orken D.N., Kenangil G, Ozkurt H et al. Prevention of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in patients with acute intracerebral hemorrhage // Neurologist. – 2009. – № 15. – P. 329–331.
31. Pongmoragot J., Rabinstein A. A., Nilanont Y., et al. Pulmonary Embolism in Ischemic Stroke: Clinical Presentation, Risk Factors, and Outcome // J Am Heart Assoc. – 2013. – № 2. – P. 2–8.
32. Prell J, M.D., Rachinger J D-dimer plasma level: a reliable marker for venous thromboembolism after elective craniotomy // J Neurosurgery. – 2013. – № 119(5). – P. 1340–1346.
33. Ramon R., Fernandez-Gajardo R., Gutierrez R. Oxidative Stress and Pathophysiology of Ischemic Stroke: Novel Therapeutic Opportunities // CNS Neurol Disord Drug Targets. – 2013. – № 5. – P. 698–714.
34. Rebecca S., Mitchell S.V., Elkin J. M., et al. Potential Role of Blood Biomarkers in the Management of Nontraumatic Intracerebral Hemorrhage // Cerebrovasc Dis. – 2014. – № 38. – P. 395–409.
35. Scaf E., Stein P.D., Beemath A., et al. Venous Thromboembolism in Patients With Ischemic and Hemorrhagic Stroke // J Cardiol. – 2011. – № 96. – P. 1731–1733.

36. Soshitova N.P., Karamzin S.S., Balandina A.N., et al. Predicting prothrombotic tendencies in sepsis using spatial clot growth dynamics // *Blood Coagulation and Fibrinolysis*. – 2012. – № 23 (6). – P. 498–507.
37. Tanislav C., Puille M., Pabst W., et al. High frequency of silent pulmonary embolism in patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale // *Stroke*. – 2011. – № 42. – P. 822–824.
38. Tong X., Kuklina E.V., Gillespie C. Medical complications among hospitalizations for ischemic stroke in the United States from 1998 to 2007 // *Stroke*. – 2010. – № 41. – P. 980–986.
39. Turpie A.G., Hull R. D., Schellong S.M., et al. Venous thromboembolism risk in ischemic stroke patients receiving extended-duration enoxiparin prophylaxis: result from the EXCLAIM study // *Stroke*. – 2013. – № 44. – P. 249–252.
40. Undas A., Ariens R.A. Fibrin clot structure and function: a role in the pathophysiology of arterial and venous thromboembolic diseases // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. – 2011. – № 31(12). – P. 88–99.
41. Van den Herik E.G., Cheung E.Y.L., L.M.L. de Lau., et al. Fibrinogen s' levels in patients with intracerebral hemorrhage // *Thrombosis Research*. – 2012. – № 129. – P. 807–809.
42. Vohra H.A., Whistance R.N., Mattam K., et al. Early and late clinical outcomes of pulmonary embolectomy for acute massive pulmonary embolism // *Thorac Surg*. – 2011. – № 90. – P. 1747–52.
43. Wen-Cen Zhu., Oin-Mei Xiong. Meta-Analysis of CHADS₂ versus CHA₂DS₂-VASc for Predicting Stroke and Thromboembolism in Atrial Fibrillation Patients Independent of Anticoagulation // *J Tex Heart Inst*. – 2015. – № 42(1). – P. 6–15
44. Yiwang G., Li P., Qingli G., et al. Pathophysiology and Biomarkers in Acute Ischemic Stroke // *Trop J Pharm Res*. – 2013. – № 12 (6). – P. 1098–1107.
18. Condliffe R., Elliot C. A., Hughes R.J. *Thorax*, 2014, no. 69, pp. 174–180.
19. Ekim M., Sekeroglu R., Balahoroglu R., Ozkol H., Ekim H. *Biochem Res Int*, 2014, no. 13, pp. 1–5.
20. Esmon C.T. *Blood Rev*, 2011, no. 23(5), pp. 225–229.
21. Fisher M. J. *Stroke*, 2013, no. 44, pp. 3275–3285.
22. Goldhaber S.Z., Bounameaux H. *Lancet*, 2012, no. 9828, pp. 1835–1846.
23. Jaap K.L. *Curr Treat Options Neurol*, 2011, no. 13(6), pp. 629–635.
24. Jan P.B., Karlinski M., Kobayashi A., Czlonkowska A. *J Thromb Hemost*, 2012, no. 18 (3), pp. 258–264.
25. Karlinski V, Kobayashi A. *Thromb Thrombolysis*, 2011, no. 32(1), pp. 96–102.
26. Kucher N. *N Engl J Med*, 2011, no. 364, pp. 861–869.
27. Langer H.F., Chavakis T. *Thromb Haemost*, 2013, no. 110, pp. 888–893.
28. Mackman N. *J Clin Invest*, 2012, no. 122(7), pp. 2331–2336.
29. Montaner J, Mendioroz M, Delgado P., Garcia-Berrosco T., Giralto D., Merino C., Ribo M., Rosell A., Penalba A., Fernandez-Cadenas I. *J Proteomics*, 2012, no. 75, pp. 4758–4765.
30. Orken D.N., Kenangil G, Ozkurt H., Gundogdu L, Basak M, Forta H. *Neurologist*, 2009, no. 15, pp. 329–331.
31. Pongmoragot J., Rabinstein A.A., Nilanont Y., Nilaont Y., Richard H., Limei Z., Saposnik G. *J Am Heart Assoc*, 2013, no. 2, pp. 2–8.
32. Prell J, M.D., Rachinger J. *J Neurosurgery*, 2013, no. 119(5), pp. 1340–1346.
33. Ramon R., Fernandez-Gajardo R., Gutierrez R. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2013, no. 5, pp. 698–714.
34. Rebecca S., Mitchell S.V., Elkin J. M., Christ-Cran M., Katan M. *Cerebrovasc Dis*, 2014, no. 38, pp. 395–409.
35. Scaf E., Stein P.D., Beemath A., Sanches J., Bustamante M.A., Olson R.E. *J Cardiol*, 2011, no. 96, pp. 1731–1733.
36. Soshitova N.P., Karamzin S.S., Balandina A.N., Fadeeva O.A., Kretchetova A.V., Galstian G.M., Pantelev M.A., Ataulkhanov F.I. *Blood Coagulation and Fibrinolysis*, 2012, no. 23 (6), pp. 498–507.
37. Tanislav C., Puille M., Pabst W. Reichenberger F, Grebe M, Nedelmann M, Kaps M, Allendorfer J. *Stroke*, 2011, no. 42, pp. 822–824.
38. Tong X., Kuklina E.V., Gillespie C. *Stroke*, 2010, no. 41, pp. 980–986.
39. Turpie A.G., Hull R. D., Schellong S.M., Tapson V.F., Monreal M., Samama M.M., Chen M., Yusen R.D. *Stroke*, 2013, no. 44, pp. 249–252.
40. Undas A., Ariens R.A. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, no. 31(12), pp. 88–99.
41. Van den Herik E.G., Cheung E.Y.L., L.M.L. de Lau., Hertog H.M., Leebeck F.W., Dippel D.W., Koudstaal P.J., de Maat M.P. *Thrombosis Research*, 2012, no. 129, pp. 807–809.
42. Vohra H.A., Whistance R.N., Mattam K., Kaarne M., Haw M., Barlow C.W., Tsang G.M., Livesey S.A., Ohri S.K. *Thorac Surg*, 2011, no. 90, pp. 1747–52.
43. Wen-Cen Zhu., Oin-Mei Xiong. *J Tex Heart Inst*, 2015, no. 42(1), pp. 6–15.
44. Yiwang G., Li P., Qingli G., Qingli G., Kexin S., Dan Y., Shouying D., Yang L. *Trop J Pharm Res*, 2013, no. 12 (6), pp. 1098–1107.

References

1. Gonchar I.A., Stepanova U.I., Lichachev S.A., Shischlo L.M., Ppudvus I.S., Sviridovich S.Y. *Instructia po primeneniui*, 2013, pp. 1–15.
2. Gonchar I.A., Shischlo L.M., Ppudvus I.S., Bonchovskaya T.U. *Medicinski jurnal*, 2015, no. 2, pp. 49–53.
3. Krilov A.U., Shulutko A.M., Serebriiskii I.I., Verholomova F.U., Hmirova C.E., i Manukyan I.G., Petrovskaya A.A., Kashatnicov K.B. *Flebologia*, 2013, pp. 42–47.
4. Maksivova M.U., Domashenco M.A. *Zhurnal neurologii i psikiatrii S.S. Korsocova*, 2011, no. 12, pp. 22–27.
5. Rumjanceva S.A., Silina E.V., Bolevich S.B. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii. Insul't*. 2011. no. 12. pp. 36–42.
6. Savelev V.S., Chasov E.I., Gusev E.I. *Flebologia*, 2010, no. 4(2), pp. 2–37.
7. Smichek V.B., Galinovskaya N.V., Usova N.N., Yelizavetov P.A., Ivankov K.A. *Zdravoohranenie*, 2013, no. 1, pp. 4–8.
8. Soshitova N.P., Verholomova F.U., Manukyan, Krilov A.U., Shulutko A.M., Ataulhanov F.I., Serebriiskii I.I. *Moskovskii hirurgicaleskii jurnal*. 2013, no. 5(33), pp. 21–29.
9. Taranenco I.A., Serebriiskii I.I., Beregnyak I.V., Momot A.P., Merculov I.P. Materialy 18 Vserossiiskoi nauchno-practicheskoi konferencii «Analiticheskaya nadeznost' i diagnosticheskaya znachimost» (Proc. 18th Vseross. Scin and pract. Confer.) «Analytic reliability and diagnostic value». Moscow, 2013, pp. 43–44.
10. Fonyakin A.V., Geraskina L.A. *Neurologia, Neuropsihiatria, psyhosomatica*, 2013, no. 4, pp. 4–9.
11. Allen C.L., Bayraktutan U. *International Journal of Stroke*, 2009, no. 4, pp. 461–470.
12. Amin A.N., Lin J., Thompson S. *BMC Neurology*, 2013, no. 13, pp. 2–7.
13. Anderson J., Gwent R. *J Pract Neurol*, 2015, no. 15, pp. 160–163.
14. Bollen L., Peetermans M. Peeters M., Van Steen K., Hoylaerts M.F., Declerck P.J., Verhamme P., Gils A. *Tromb Res*, 2014, no. 134 (5), pp. 109–102.
15. Capra V., Back M. *J Thrombosis and Haemostasis*, 2013, no. 12, pp. 126–137.
16. Chiu C.C., Li Y.N., Lin L.J., Hisao C.T., Hisao K.Y., Chen I.C. *J Clin Neurosci*, 2012, no. 19, pp. 810–813.
17. Clive K., Elie A. A., Comerota A. J. *Chest*, 2012, no. 141(2), pp. 419–494.

Рецензенты:

Ступин В.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии № 1 лечебного факультета, ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва;

Пышкина Л.И., д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета, ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва.