

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar83627>

# Дополнительные факторы риска внутригоспитального ишемического инсульта. Гиперкоагуляционный синдром

© С.В. Коломенцев<sup>1</sup>, Е.И. Шерматюк<sup>1</sup>, Н.В. Цыган<sup>1</sup>, И.А. Вознюк<sup>1, 2</sup>, С.Н. Янишевский<sup>1, 3</sup>,  
М.М. Одинак<sup>1</sup>, И.В. Литвиненко<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>3</sup> Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

Риск развития ишемического инсульта у находящихся на стационарном лечении пациентов выше, чем в целом в популяции. Это объясняется как большей коморбидностью стационарных пациентов, так и наличием дополнительных факторов риска, наиболее изученными из которых являются ятрогенные вмешательства. При этом вероятность развития ишемического инсульта тем выше, чем больше факторов риска имеет пациент. Важным звеном патогенеза внутригоспитального ишемического инсульта является активация системы гемостаза, являющаяся облигатным следствием типового патологического процесса, лежащим в основе заболеваний и травм, приведших к госпитализации: кровопотери, воспаления, механического повреждения тканей, обезвоживания и т. д. В иностранной литературе данное состояние относят к группе приобретенных тромбофилий, в отечественной литературе большее распространение получил термин гиперкоагуляционный синдром. В патогенезе гиперкоагуляционного синдрома важную роль могут играть ятрогенные воздействия. Он характеризуется повышенной готовностью к тромбозу, клинико-лабораторными признаками гиперкоагуляции, активацией различных факторов и компонентов свертывания, снижением фибринолиза, но без развития острого тромбоза. Гиперкоагуляционный синдром редко оценивается в рутинной практике как фактор риска ишемического инсульта, однако может выступать как дополнительным, так и основным фактором риска развития всех подтипов ишемического инсульта (по классификации TOAST), включая концепцию ESUS. В связи с этим в его структуре целесообразно выделять хронический (имевшийся до госпитализации в стационар: наследственный и/или приобретенный) и острый (ситуационный, развившийся вследствие основного заболевания, его осложнений или ятрогенного воздействия) гиперкоагуляционные синдромы. Для обозначения группы острых патологических состояний, предрасполагающих к развитию гиперкоагуляционного синдрома, системных и/или локальных тромботических осложнений, включая внутригоспитальный ишемический инсульт, и требующих повышенных профилактических мероприятий, представляется патогенетически обоснованным, понятным и удобным в употреблении использование термина «ситуационные гиперкоагуляционные состояния» (1 табл., библи.: 19 ист.).

**Ключевые слова:** антитромботическая профилактика; внутригоспитальный ишемический инсульт; гиперкоагуляционный синдром; острое нарушение мозгового кровообращения, периперационный инсульт; ситуационные гиперкоагуляционные состояния; ятрогенное воздействие.

#### Как цитировать:

Коломенцев С.В., Шерматюк Е.И., Цыган Н.В., Вознюк И.А., Янишевский С.Н., Одинак М.М., Литвиненко И.В. Дополнительные факторы риска внутригоспитального ишемического инсульта. Гиперкоагуляционный синдром // Известия Российской Военно-медицинской академии 2021. Т. 40. № 4. С. 87–94. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar83627>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar83627>

## Additional risk factors for in-hospital ischemic stroke. Hypercoagulation syndrome

© Sergey V. Kolomentsev<sup>1</sup>, Evgeniy I. Shermatyuk<sup>1</sup>, Nikolay V. Tsygan<sup>1</sup>, Igor A. Voznyuk<sup>1, 2</sup>, Stanislav N. Yanishevsky<sup>1, 3</sup>, Miroslav M. Odinak<sup>1</sup>, Igor V. Litvinenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup> S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, Saint Petersburg, Russia;

<sup>3</sup> V.A. Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia

The risk of ischemic stroke in inpatients is higher than in the general population. This is due to both the greater comorbidity of inpatients and the presence of additional risk factors, the most studied of which are iatrogenic interventions. At the same time, the higher the probability of developing an ischemic stroke, the more risk factors the patient has. An important link in the pathogenesis of in-hospital ischemic stroke is the activation of the hemostasis system, which is an obligate consequence of a typical pathological process underlying diseases and injuries that led to hospitalization: blood loss, inflammation, mechanical tissue damage, dehydration, etc. In foreign literature, this condition is attributed to the group of acquired thrombophilia, in domestic literature the term hypercoagulation syndrome has become more widespread. Iatrogenic effects can also play an important role in the pathogenesis of hypercoagulation syndrome. It is characterized by increased readiness for thrombosis, clinical and laboratory signs of hypercoagulation, activation of various factors and components of coagulation, decreased fibrinolysis, but without the development of acute thrombosis. Hypercoagulation syndrome is rarely assessed in routine practice as a risk factor for ischemic stroke, however, it can act as an additional and main risk factor for the development of all subtypes of ischemic stroke (according to the TOAST classification), including the ESUS concept. In this regard, it is advisable to distinguish in its structure: chronic (existing before hospitalization: hereditary and/or acquired) and acute (situational, developed as a result of the underlying disease, its complications or iatrogenic effects) hypercoagulation syndromes. To designate a group of acute pathological conditions predisposing to the development of hypercoagulation syndrome, systemic and/or local thrombotic complications, including in-hospital ischemic stroke, and requiring increased preventive measures, it seems pathogenetically justified, understandable and convenient to use the term situational hypercoagulation conditions (1 table, bibliography: 19 refs).

**Keywords:** acute stroke; antithrombotic prevention; hypercoagulation syndrome; iatrogenic effects; in-hospital ischemic stroke; perioperative stroke; situational hypercoagulation conditions.

**To cite this article:**

Kolomentsev SV, Shermatyuk EI, Tsygan NV, Voznyuk IA, Yanishevsky SN, Odinak MM, Litvinenko IV. Additional risk factors for in-hospital ischemic stroke. Hypercoagulation syndrome. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2021;40(4):87–94. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar83627>

Received: 20.10.2021

Accepted: 07.11.2021

Published: 12.11.2021

## ВВЕДЕНИЕ

Внутригоспитальный ишемический инсульт (ВГИИ) — это острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу, развивающееся у пациентов во время госпитализации в стационар по поводу острого или хронического заболевания либо для выполнения лечебно-диагностической процедуры [1]. В отношении ВГИИ у пациентов хирургического профиля в литературе большее распространение получил термин «периоперационный инсульт», к которому относят инсульты, развившиеся во время или спустя 30 дней после оперативного вмешательства [2]. Риск развития ишемического инсульта у госпитализированных в стационар пациентов выше, чем в целом в популяции. Это объясняется как большей коморбидностью стационарных пациентов, так и наличием дополнительных факторов риска, наиболее изученными из которых являются диагностические и лечебные процедуры и операции. Состояния, приведшие к госпитализации в стационар (острые заболевания, декомпенсация хронической патологии, травмы), приводят к изменению системы гомеостаза и увеличивают риски развития конкурирующей соматической патологии, в том числе ишемического инсульта. Важным с точки зрения патогенеза ВГИИ является активация системы гемостаза, являющаяся облигатным следствием типового патологического процесса, лежащим в основе заболеваний и травм, приведших к госпитализации в стационар: кровопотери, воспаления, механического повреждения тканей, обезвоживания и т. д. В иностранной литературе данные состояния относят к группе приобретенных тромбофилий, в отечественной литературе большее распространение получил термин гиперкоагуляционный синдром (ГКС).

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ПАТОГЕНЕЗ

ГКС — достаточно строго очерченная коагулопатия, характеризующаяся повышенной готовностью к тромбозу, клинико-лабораторными признаками гиперкоагуляции, активацией различных факторов и компонентов свертывания, снижением фибринолиза, но без наличия острого тромбоза. К развитию ГКС в общей популяции предрасположены около 5 % внешне здоровых людей. ГКС выявляют у 25–35 % беременных, у 70–85 % лиц пожилого возраста (65–80 лет и старше). Так же как и для развития ВГИИ, для ГКС важную роль играют внешние воздействия: любое инвазивное медицинское вмешательство (хирургическая операция, особенно с применением аппаратов искусственного кровообращения, диагностическая манипуляция, процедура экстракорпорального очищения крови) несет потенциальные риски развития ГКС вследствие контакта крови с инородными материалами и поверхностями (протезирование клапанов сердца, ангиопластика).

Патофизиология ГКС многообразна и включает как врожденные, так и приобретенные механизмы

развития. В частности, ГКС описан при дефиците антиромбина III, дефиците и аномалии протеинов C и S, мутантном факторе V Leiden, мутации гена метилентетрагидрофолатредуктазы, гипергомоцистеинемии, мутантном протромбине G20210A, антифосфолипидном синдроме. Кроме этого, ГКС часто регистрируют при наличии в крови волчаночного антикоагулянта, обнаружении антител к кардиолипину IgM, IgG, антител к  $\beta$ 2-гликопротеину IgM, IgG, гиперагрегальности тромбоцитов, повышении уровня или мультимерности фактора Виллебранда, дефиците ADAMTS13, при болезни Мошковица, увеличении активности факторов VIII, X, XIII, дефиците фактора XII (болезни Хагемана), дисфибриногенемии.

Патофизиологической основой ГКС как фактора риска ишемического инсульта являются развивающиеся в результате активации системы гемостаза и снижения фибринолитических свойств крови нарушение микроциркуляции и тромбообразование. ГКС описан при трансформации кровотока из ламинарного в турбулентный, что наблюдается при стенозировании коронарных, сонных и интракраниальных артерий, гемангиоматозе (гемангиоэндотелиоме, ангиосаркоме, синдроме Клиппеля–Треноне–Вебера, синдроме Казабаха–Мерритта). Стенозирование сосудистых стволов разрастающейся опухолью с прорастанием индуцирует ГКС не только продукцией тромбогенных факторов (тканевого тромбопластина, ракового тромбогенного фактора), но и за счет образования в местах стенозирования локальных турбулентных потоков.

## КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ФОРМЫ

ГКС может протекать в виде пролонгированного (несколько недель, месяцев и даже лет) или острого течения (тромбоз может развиваться в течение нескольких минут, часов или 1–3 дней). Острый ГКС способен быстро трансформироваться в локальный, множественный или диссеминированный тромботический процесс. Одним из примеров острого ГКС является острый тромбоз сосудов головного мозга и, как следствие, развитие ишемического инсульта. Под воздействием провоцирующего фактора острый ГКС легко переходит в тромботические состояния или в острый синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром), который через гиперкоагуляционную фазу может сравнительно быстро перейти в гипокоагуляционную фазу ДВС-синдрома.

Клинико-лабораторные проявления ГКС характеризуются множественными признаками (таблица). При повышении концентрации тромбоцитов и/или эритроцитов в крови (например, истинном, как при полицитемии, или относительном вследствие сгущения крови, вызванного применением диуретиков) ГКС характеризуется эритроцитозом, гипертромбоцитозом, нарушением микроциркуляции и развитием органной недостаточности.

**Таблица.** Клинико-лабораторные характеристики гиперкоагуляционного синдрома

Показатель	Динамика
Время свертывания крови по Ли–Уайту	Укорочение
Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ)	Укорочение
Протромбиновый индекс	Увеличение
Концентрация фибриногена	Увеличение
Растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК)	Увеличение до 5–8 мг %
XIIa-зависимый фибринолиз	Замедление от 13 до 50 мин
Тромбоциты	Норма (отсутствует потребление)
Агрегация тромбоцитов	Повышена
Полиорганная недостаточность	Отсутствует

При пролонгированном течении ГКС может отмечаться общемозговая симптоматика (пребывающее головокружение, чувство тяжести в голове, кратковременная головная боль, заторможенность), преходящие симптомы поражения периферической нервной системы (парестезии нижних и верхних конечностей во время сна или длительного вынужденного положения тела), быстрая утомляемость, мышечная слабость. При пункции вены нередко наблюдается быстрое тромбирование иглы или катетера с последующим развитием тромбофлебита в месте пункции [3].

ГКС предрасполагает к венозному или артериальному тромбозу, что может увеличить риск инсульта, особенно среди молодых лиц. У людей с венозным тромбозом инсульт может быть вызван парадоксальной эмболией через артериальный легочный или сердечный шунт справа налево. Артериальный тромбоз на фоне ГКС может развиваться как вследствие кардиоэмболии (отдаленный тромбоз), так и артерио-артериальной эмболии из экстра- и интракраниальных артерий (локальный тромбоз). ГКС необходимо рассматривать как возможную причину ишемического инсульта неустановленной этиологии (по классификации TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment)), особенно среди лиц молодого возраста, пациентов с семейным анамнезом спонтанных тромбозов, предшествующих самопроизвольных аборт или других системных признаков и симптомов, указывающих на наличие возможной гиперкоагуляции [4].

В настоящее время выделяют несколько форм ГКС, краткая характеристика которых приведена ниже.

*Индукцированная тромбоцитозом и/или эритроцитозом.* Развивается при повышении концентрации тромбоцитов и/или эритроцитов в крови (вследствие сгущения крови, вызванного дегидратационными процессами или лечебными факторами — отменой реопозитивной терапии, назначением гемостатиков, диуретиков). Стационарные пациенты подвержены высокому риску развития дегидратационного синдрома как по причине основного заболевания, так и в результате таких преходящих состояний, как гипертермия, а также на фоне приема лекарственных препаратов (диуретиков). Общая дегидратация

приводит к уменьшению общего объема плазмы, увеличивает вязкость крови, снижает церебральную перфузию, усугубляет степень гипоксии. Обезвоживание значительно увеличивает риск ишемического инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий и повышает риск венозной тромбоэмболии у пациентов, перенесших инсульт. Несколько обсервационных исследований сообщили о 2–4-кратном увеличении риска клинического ухудшения у обезвоженных пациентов на ранней стадии инсульта, при этом ранняя гидратационная терапия может способствовать коллатеральной перфузии [5].

*Эндотелиопатическая.* Наблюдается при различных повреждениях и нарушениях эндотелиальных клеток [3]. Подобный вариант ГКС у стационарного пациента может развиваться при травме сосудистой стенки (при хирургических вмешательствах), тяжелых инфекциях. По оценкам специалистов, из 312 млн хирургических процедур ежегодно по всему миру 4 % осложняется артериальным тромбозом и еще 4 % — венозным тромбозом [6, 7]. Хирургическая травма, запускающая в организме пациента ряд патофизиологических реакций, получивших название «хирургический стресс-ответ». Под ним понимают совокупность патофизиологических изменений в организме, вызванных нарушениями метаболизма и иммунными реакциями, индуцированными операционной травмой, являющейся причиной патофизиологических изменений как клеточного и гуморального иммунитета, так и свертывающей и противосвертывающей систем крови [8]. Системные или локализованные инфекции увеличивают риск тромбоза примерно в 2–20 раз и являются независимыми факторами риска тромбоэмболических заболеваний, таких как тромбоз глубоких вен/тромбоэмболия легочной артерии, а также сердечно-сосудистых заболеваний (инфаркт миокарда) и цереброваскулярных событий (инсульт). Наибольший риск развития ГКС отмечается в остром периоде инфекционного заболевания, а также в течение недели после санации очага инфекции. Многие распространенные патогены вызывают инфекции, которые могут повысить риск тромботических осложнений, таких как ишемический инсульт. К ним относятся:

*Helicobacter pylori*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, вирус Эпштейна–Барр, герпесвирус и цитомегаловирус. Ключевым фактором, лежащим в основе риска тромбоза, является уровень воспаления, вызванного инфекцией, которая вызывает прокоагулянтное состояние, при этом более тяжелые инфекции способствуют большему воспалению и более высокому риску тромботических осложнений. Сепсис, как крайнее проявление неконтролируемой инфекции, часто возникает без идентификации инфекционного агента. При сепсисе наблюдается синдром чрезмерного системного воспалительного ответа (systemic inflammatory response syndrome (SIRS)), который может привести к полиорганной недостаточности и смерти пациента [9].

*Акушерско-гинекологическая.* Беременность всегда сопровождается состоянием гиперкоагуляции, что связано с повышением уровня фибриногена и протромбина; также значительно на 50–80 % возрастает уровень VIII, IX, X факторов свертывания крови. Одновременно снижается активность системы фибринолиза и физиологических антикоагулянтов: повышается активность ингибитора активатора плазминогена с одновременным повышением уровня активаторов плазминогена — *t*-PA, *u*-PA, фактора XII [10]. По данным A.N. James et al., при беременности отмечается повышение риска инсульта в 3–13 раз [11]. В большинстве случаев (до 90 %) инсульт развивается в III триместре беременности и в послеродовом периоде [12]. По данным D. Soriano et al., риск инсульта остается повышенным в течение достаточно продолжительного времени и после родов. Более вероятной причиной повышенного риска развития инсульта в этих периодах служат изменения в системе гемостаза, а именно гиперкоагуляция, которая, в свою очередь, направлена на профилактику кровопотери в родах [13].

*Контактная.* Возникает при проведении процедур экстракорпорального очищения крови или операций с применением аппаратов искусственного кровообращения. Риск развития ГКС обусловлен контактом крови с инородными материалами и поверхностями (протезирование клапанов сердца, ангиопластика) [3].

*Травматическая/тромбоцитопеническая.* Развивается в результате контакта внесосудистого тканевого тромбопластина с циркулирующей кровью, что приводит к активации многих факторов свертывающей системы крови. При гемофилии, болезни Виллебранда повреждение сосудов сопровождается развитием ГКС при отсутствии полноценного тромбоза. Подобный ГКС может наблюдаться при небольших рецидивирующих кровотечениях вследствие язвы желудка, язвы двенадцатиперстной кишки, неспецифического язвенного колита и др. [3]. Степень активации свертывающей системы прямо пропорциональна тяжести кровопотери и имеет обратную зависимость с активностью естественных антикоагулянтов. Наиболее показательными тестами, свидетельствующими

о гиперкоагуляции крови, оказались АЧТВ и растворимые фибрин-мономерные комплексы, которые достоверно увеличивались уже при легкой кровопотере [14].

*Стрессовая.* Стресс-индуцированный компонент в большей или меньшей степени сопутствует любому соматическому заболеванию, отягчая и видоизменяя его течение [3]. Нахождение пациента в стационарных условиях приводит к резкому повышению стрессовых факторов как в результате ухода от привычного ритма жизни, так и на фоне полученных известий о наличии основного заболевания или предстоящих медицинских манипуляциях. Несмотря на высокую частоту констатации факта стрессовых событий у пациентов, в ряде случаев недостаточное внимание уделяется стрессорам как факторам, способным инициировать или усугублять соматическое заболевание или неврологическую дисфункцию [15]. Важным фактором риска любых сосудистых событий является стресс-индуцированная гиперкоагуляция, эволюционный смысл которой — защита от фатального кровотечения при травмах в ситуациях «борьбы и бегства» [16]. При доминировании симпатической нервной системы (биологически-отрицательный стресс) возникает гиперкоагуляция с последующими венозными и артериальными тромбозами. Лица с атеросклерозом и снижением антикоагулянтной функции эндотелия наиболее уязвимы в плане острых коронарных событий в течение 2 ч после сильной эмоциональной нагрузки [17]. Стрессовый ГКС развивается вследствие сильного эмоционального возбуждения, при котором происходит резкий выброс в циркуляторное русло катехоламинов (катехоламинный криз). Стресс-индуцированные изменения гемостаза включают повышение уровня фибриногена, *D*-димера, факторов VII, VIII, XII, активности тканевого активатора плазминогена, активацию тромбоцитов, снижение активированного частичного тромбопластинового времени [16].

*Ювенильная/сенильная.* Ювенильный ГКС чаще всего имеет наследственный характер (тромбофилии), существенно реже — приобретенный. Его верификация требует обязательного коагулологического исследования крови. Сенильный (старческий) ГКС отличается многофакторностью причин и сочетаемостью коагулологических изменений. Диагностика сенильного ГКС также требует тщательных коагулологических и генетических исследований.

*Посттромботическая.* После перенесенного не-травматического тромбоза сосудов различной локализации у пациентов развивается ГКС. Если не проводить терапевтическую коррекцию этой патологии, вероятность рецидива тромбозов очень высока (35–40 % от общего числа больных) [3].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Профилактика ВГИИ — одного из наиболее грозных конкурирующих заболеваний, способных развиться у пациентов в период стационарного лечения, — является

важной задачей и требует тщательного подхода к изучению всех возможных факторов риска. В настоящее время не существует достоверных практических инструментов, позволяющих точно рассчитать вероятность развития ишемического инсульта на основании всех имеющихся факторов риска у каждого конкретного пациента. Существующие биологические, физико-химические и математические (логико-математические) модели развития ишемического инсульта являются экспериментальными и в настоящее время не могут в полной мере удовлетворять запросы клинической неврологии. Среди факторов риска инсульта принято выделять основные и дополнительные [18]. Развитие инсульта — это, как правило, результат реализации в конкретное время и в конкретном месте комплекса факторов риска, имеющих непреодолимую силу. Вероятность развития ишемического инсульта тем выше, чем больше факторов риска имеет пациент.

Редко оцениваемым в рутинной практике, но важным с патогенетической точки зрения фактором риска ВГИИ является ГКС. По нашему мнению, в структуре ГКС как факторе риска ВГИИ целесообразно выделять два подтипа: хронический (имевшийся до госпитализации в стационар: наследственный и/или приобретенный) и острый (ситуационный, развившийся при госпитализации в результате прогрессирования основного заболевания, возникших осложнений или ятрогенного воздействия) ГКС. В связи с этим для обозначения группы патологических состояний, предрасполагающих к развитию ГКС, системных и/или локальных тромботических осложнений и требующих усиленных профилактических мероприятий, представляется патогенетически обоснованным, понятным и удобным в употреблении использование термина «ситуационные гиперкоагуляционные состояния».

Учитывая потенциальный вклад диагностических и лечебных процедур и операций в развитие и прогрессирование ГКС, особого внимания требует контроль за рациональной антитромботической профилактикой, проводимой в стационаре, особенно среди пациентов с высоким риском тромботических осложнений, а именно страдающих сахарным диабетом, генерализованным атеросклерозом, фибрилляцией предсердий; перенесших острое сосудистое событие; после протезирования клапанов сердца, ангиопластики со стентированием различных органных сосудистых бассейнов. Наибольшую трудность представляет антитромботическая профилактика у пациентов хирургического профиля в периоперационном

периоде, связанная с необходимостью отмены антикоагулянтной или антиагрегантной терапии перед оперативным вмешательством. Пациенты хирургического профиля в результате отмены антитромботической терапии имеют повышенный риск тромботических осложнений как в результате рецидива хронического, так и развития острого ГКС (эндотелиопатическая, контактная и травматическая формы) вследствие выполненного оперативного вмешательства. Потенциальный риск развития тромботических осложнений, включая ВГИИ, несет применение гемостатических препаратов, используемых при остановке кровотечений, которые, в свою очередь, могут развиваться на фоне приема антикоагулянтных препаратов [19].

Таким образом, ГКС необходимо рассматривать как важный дополнительный фактор риска ВГИИ за счет одного или сочетания нижеперечисленных механизмов:

1. Активация имеющихся факторов риска тромбоза. Например, повышение вязкости крови, приводит к компенсаторному повышению артериального давления (соответственно, к повышению риска атеротромботического и лакунарного подтипов ишемического инсульта) и частоты сердечных сокращений (у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий приводит к риску пароксизма и реализации кардиоэмболического механизма развития ишемического инсульта).

2. Самостоятельная причина тромбоза церебральных/прецеребральных артерий и развития ишемического инсульта в результате артериальной эмболии или венозной эмболии из правых камер сердца (все подтипы ишемического инсульта по классификации TOAST, включая концепцию эмболического инсульта из неустановленного источника (embolic stroke of undetermined source (ESUS))).

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Финансирование данной работы не проводилось.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Этическая экспертиза.** Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова».

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Коломенцев С.В., Одинак М.М., Вознюк И.А., и др. Ишемический инсульт у стационарного пациента. Современный взгляд на состояние проблемы // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2017. № 2. С. 206–212.
2. Mashour G.A., Moore L.E., Lele A.V., Robicsek S.A., Gelb A.W. Perioperative care of patients at high risk for stroke during or after

non-cardiac, non-neurologic surgery: consensus statement from the Society for Neuroscience in Anesthesiology and Critical Care // J. Neurosurg. Anesthesiol. 2014. Vol. 26, No. 4. P. 273–285. DOI: <https://doi.org/10.1097/ANA.0000000000000087>

3. Воробьев А.И., Васильев С.А., Городецкий В.М., и др. Гиперкоагуляционный синдром: классификация, патогенез, диагно-

стика, терапия // Гематология и трансфузиология. 2016. Т. 61, № 3. С. 116–122. DOI: 10.18821/0234-5730-2016-61-3-116-122

4. Kleindorfer D.O., Towfighi A., Chaturvedi S., et al. Guideline for the Prevention of Stroke in Patients with Stroke and Transient Ischemic Attack. A Guideline from the American Heart Association/American Stroke Association // *Stroke*. 2021. Vol. 52, No. 7. P. e364–e467. DOI: 10.1161/STR.0000000000000375

5. Shi Z., Zheng W.C., Yang H., et al. Contribution of dehydration to END in acute ischemic stroke not mediated via coagulation activation // *Brain Behav*. 2019. Vol. 9, No. 6. P. e01301. DOI: 10.1002/brb3.1301

6. Weiser T.G., Haynes A.B., Molina G., et al. Size and distribution of the global volume of surgery in 2012 // *Bull. World Health. Organ*. 2016. Vol. 94, No. 3. P. 201–209. DOI: 10.2471/BLT.15.159293

7. Donze J.D., Ridker P.M., Finlayson S.R., Bates D.W. Impact of sepsis on risk of postoperative arterial and venous thromboses: large prospective cohort study // *BMJ*. 2014. No. 349. P. 5334. DOI: 10.1136/bmj.g5334

8. Овечкин А.М., Романова Т.Л. Послеоперационное обезболивание: оптимизация подходов с точки зрения доказательной медицины // *Русский медицинский журнал*. 2006. Т. 14, № 12. С. 865–872.

9. Beristain-Covarrubias N., Perez-Toledo M., Thomas M.R., et al. Understanding Infection-Induced Thrombosis: Lessons Learned From Animal Models // *Front. Immunol*. 2019. No. 10. P. 2569.

10. Захаров С.М., Чечнева М.А., Бudyкина Т.С. Гиперкоагуляционные состояния и беременность // *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2019. Т. 19, № 1. С. 33–37.

11. James A.H., Bushnell C.D., Jamison M.G., Myers E.R. Incidence and risk factors for stroke in pregnancy and the puerperium // *Obstet. Gynecol*. 2005. Vol. 106, No. 3. P. 509–516.

## REFERENCES

1. Kolomentsev SV, Odinak MM, Voznyuk IA, et al. Ischemic stroke in hospitalized patients. The modern view on the problem. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2017;(2):206–212. (In Russ.)
2. Mashour GA, Moore LE, Lele AV, Robicsek SA, Gelb AW. Perioperative care of patients at high risk for stroke during or after non-cardiac, non-neurologic surgery: consensus statement from the Society for Neuroscience in Anesthesiology and Critical Care. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2014;26(4):273–285. DOI: <https://doi.org/10.1097/ANA.0000000000000873>
3. Vorobyev AI, Vasiliev SA, Gorodetsky VM, et al. Hypercoagulation syndrome: classification, pathogenesis, diagnosis, therapy. *Russian journal of hematology and transfusiology*. 2016;61(3):116–122. (In Russ.) DOI: 10.18821/0234-5730-2016-61-3-116-122
4. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, et al. Guideline for the Prevention of Stroke in Patients with Stroke and Transient Ischemic Attack. A Guideline from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2021;52(7):e364–e467. DOI: 10.1161/STR.0000000000000375
5. Shi Z, Zheng WC, Yang H, et al. Contribution of dehydration to END in acute ischemic stroke not mediated via coagulation activation. *Brain Behav*. 2019;9(6):e01301. DOI: 10.1002/brb3.1301
6. Weiser TG, Haynes AB, Molina G, et al. Size and distribution of the global volume of surgery in 2012. *Bull World Health Organ*. 2016;94(3):201–209F. DOI: 10.2471/BLT.15.159293
7. Donze JD, Ridker PM, Finlayson SR, Bates DW. Impact of sepsis on risk of postoperative arterial and venous thromboses: large prospective cohort study. *BMJ*. 2014;349:5334. DOI: 10.1136/bmj.g5334
8. Ovechkin AM, Romanova TL. Postoperative analgesia: optimization approaches from the point of view of evidence-based medicine. *Russian Medical Journal*. 2006;14(12):865–872.
9. Beristain-Covarrubias N, Perez-Toledo M, Thomas MR, et al. Understanding Infection-Induced Thrombosis: Lessons Learned From Animal Models. *Front Immunol*. 2019;(10):2569.
10. Zakharov SM, Chechneva MA, Budykina TS. Hypercoagulation conditions and pregnancy. *Russian Bulletin of the obstetrician-gynecologist*. 2019;19(1):33–37.
11. James AH, Bushnell CD, Jamison MG, Myers ER. Incidence and risk factors for stroke in pregnancy and the puerperium. *Obstet Gynecol*. 2005;106(3):509–516.
12. Soriano D, Carp H, Seidman DS, et al. Management and outcome of pregnancy in women with thrombophilic disorders and past cerebrovascular events. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2002;81(3):204–207.
13. Scolnoki Z, Somogyvari F, Kondacs A, Szabo M, Fodor L. Evaluation of the roles of the Leiden V mutation and ACE I/D polymorphism in subtypes of ischaemic stroke. *J Neurol*. 2001;248(9):756–761.
14. Sinenchenko GI, Selivanov EA, Musinov IM. The state of the hemostasis system in ulcerative gastrointestinal bleeding. *Vestnik khirurgii imeni I.I. Grekova*. 2006;165(2):15–19. (In Russ.)

15. Yesin RG, Yesin OR, Khakimova AR. Stress-induced disorders. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2020;120(5):131–137.
16. Von Känel R. Acute mental stress and hemostasis: When physiology becomes vascular harm. *Thrombosis Research*. 2015;135:52–55.
17. Austin A, Wissmann T, von Kanel R. Stress and Hemostasis: An Update. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2013;39(8):902–912.
18. Kryukov EV, Potekhin NP, Fursov AN, et al. Comparative characteristics of patients suffering from arterial hyperten-

- sion and stenosing atherosclerosis, depending on the localization of the pathological process in the bloodstream. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2020;1(69):36–38. (In Russ.)
19. Moroz EV, Karateev AE, Kryukov EV, Chernetsov VA. Gastrointestinal bleeding associated with the use of the new oral anticoagulants: epidemiology, risk factors, treatment and prevention. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2017;55(6): 675–684.

## ОБ АВТОРАХ

**\*Сергей Витальевич Коломенцев**, канд. мед. наук; адрес: 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3756-6214>; eLibrary SPIN: 6439-6701; e-mail: skolomencev@yandex.ru

**Евгений Игоревич Шерматюк**; eLibrary SPIN: 9915-4960; e-mail: sherma1@mail.ru

**Николай Васильевич Цыган**, докт. мед. наук, доцент; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5881-2242>; eLibrary SPIN: 1006-2845; Web of Science Researcher ID: H-9132-2016; Scopus Author ID: 37066611200; e-mail: 77tn77@gmail.com

**Игорь Алексеевич Вознюк**, докт. мед. наук, профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0340-4110>; eLibrary SPIN: 3340-2897; Web of Science Researcher ID: D-4121-2018; Scopus Author ID 1: 57193724981; Scopus Author ID: 56604172800; e-mail: voznjouk@yandex.ru

**Станислав Николаевич Янишевский**, докт. мед. наук, доцент; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6484-2864>; eLibrary SPIN: 7379-4564; Web of Science Researcher ID: ABA-5695-2020; Scopus Author ID: 57200699871; e-mail: stasya71@yandex.ru

**Мирослав Михайлович Одинак**, член-корреспондент РАН, докт. мед. наук, профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7314-7711>; eLibrary SPIN: 1155-9732; Web of Science Researcher ID: I-6024-2016; Scopus Author ID: 7003327776; e-mail: odinak@rambler.ru

**Литвиненко Игорь Вячеславович**, докт. мед. наук, профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8988-3011>; eLibrary SPIN: 6112-2792; Web of Science Researcher ID: F-9120-2013; Scopus Author ID: 57202361039; e-mail: litvinenkoiv@rambler.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

## AUTHORS' INFO

**\*Sergey V. Kolomentsev**, M.D., Ph.D. (Medicine); address: 6 Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3756-6214>; eLibrary SPIN: 6439-6701; e-mail: skolomencev@yandex.ru

**Evgeniy I. Shermatyuk**, M.D., eLibrary SPIN: 9915-4960; e-mail: sherma1@mail.ru

**Nikolay V. Tsygan**, M.D., D.Sc. (Medicine), Associate Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5881-2242>; eLibrary SPIN: 1006-2845; Web of Science Researcher ID: H-9132-2016; Scopus Author ID: 37066611200; e-mail: 77tn77@gmail.com

**Igor A. Voznyuk**, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0340-4110>; eLibrary SPIN: 3340-2897; Web of Science Researcher ID: D-4121-2018; Scopus Author ID 1: 57193724981; Scopus Author ID: 56604172800; e-mail: voznjouk@yandex.ru

**Stanislav N. Yanishevsky**, M.D., D.Sc. (Medicine), Associate Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6484-2864>; eLibrary SPIN: 7379-4564; Web of Science Researcher ID: ABA-5695-2020; Scopus Author ID: 57200699871; e-mail: stasya71@yandex.ru

**Miroslav M. Odinak**, Corresponding Member of the Academy of Sciences, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7314-7711>; eLibrary SPIN: 1155-9732; Web of Science Researcher ID: I-6024-2016; Scopus Author ID: 7003327776; e-mail: odinak@rambler.ru

**Igor V. Litvinenko**, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8988-3011>; eLibrary SPIN: 6112-2792; Web of Science Researcher ID: F-9120-2013; Scopus Author ID: 57202361039; e-mail: litvinenkoiv@rambler.ru