

## Роль системного воспаления в развитии венозных тромбозов у больных ишемическим инсультом

Уланова Н. Д., Починка И. Г.

ФГБОУ ВО "Приволжский исследовательский медицинский университет" Минздрава России. Нижний Новгород, Россия

**Цель.** Определить значение системного воспаления в развитии венозных тромбозомболических осложнений у пациентов с ишемическим инсультом.

**Материал и методы.** В рамках одноцентрового проспективного исследования обследовано 94 пациента с подтверждённым ИИ и выраженным снижением мобильности (индекс Rivermead  $\leq 3$  баллов). ВТЭО диагностировали на основании парного ультразвукового исследования вен нижних конечностей на  $3 \pm 1$  и  $10 \pm 1$  сут. госпитализации и КТ-ангиопульмонографии, выполняемой у больных с выявленным тромбозом глубоких вен (ТГВ). В качестве лабораторных маркеров системного воспаления исследовали уровень лейкоцитов, относительное количество лимфоцитов, относительное количество средних клеток в общем анализе крови на момент поступления, лейкоцитарно-лимфоцитарный индекс и уровень С-реактивного белка.

**Результаты.** У 46 (49%) пациентов диагностированы ВТЭО, из них в 26 случаях ТГВ выявлен при ультразвуковом исследовании вен нижних конечностей на  $3 \pm 1$  сут. госпитализации ("ранние" ТГВ), в 20 случаях тромбоз выявлен на  $10 \pm 1$  сут. ("поздние" ТГВ). У всех больных на 3 сут. ИИ уровень С-реактивного белка превышал референсные значения. Установлена ассоциация между концентрацией в крови воспалительных маркеров и показателями тяжести инсульта, снижением скорости венозного кровотока и уровнем D-димера. Не обнаружено связи между системным воспалением, выявляемым при ИИ, и наличием фоновых хронических воспалительных заболеваний или присоединением острых инфекционных осложнений госпитализации. Пациенты с ВТЭО характеризовались достоверно более выраженными изменениями биомаркеров воспаления. Повышение лейкоцитов  $>12 \times 10^9/\text{л}$  (площадь под ROC-кривой (AUC) 0,677,  $p=0,012$ ), лейкоцитарно-лимфоцитарного индекса  $>6,5$  (AUC 0,694,  $p=0,006$ ) и снижение относительного содержания лимфоцитов  $<15\%$  (AUC 0,690,  $p=0,007$ ) на момент поступления больного в стационар являлись предикторами развития "ранних" тромбозов.

**Заключение.** ИИ индуцирует системную воспалительную реакцию, выраженность которой определяется как тяжестью повреждения головного мозга, так и индивидуальными особенностями воспалительного ответа пациента. Системное воспаление оказывает модулирующее влияние на патогенез ВТЭО у больных ИИ. Высокая воспалительная активность способствует более раннему ( $3 \pm 1$  сут.) формированию ВТЭО. У больных с умеренным воспалением развитию ВТЭО предшествует более длительная экспозиция основных факторов риска, тромбозы развиваются позже ( $10 \pm 1$  сут.). Выявление выраженной воспалительной реакции у больных ИИ со значительными нарушениями мобильности может рассматриваться как дополнительный критерий для раннего назначения антикоагулянтов с целью профилактики ВТЭО.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, тромбоз глубоких вен, тромбозомболия лёгочной артерии, системное воспаление, С-реактивный белок, лейкоцитоз.

**Отношения и деятельность:** нет.

Поступила 27/08-2025

Рецензия получена 01/09-2025

Принята к публикации 22/12-2025



**Для цитирования:** Уланова Н. Д., Починка И. Г. Роль системного воспаления в развитии венозных тромбозов у больных ишемическим инсультом. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2026;25(4):4560. doi: 10.15829/1728-8800-2026-4560. EDN: ULTGON

### Role of systemic inflammation in the development of venous thromboembolism in patients with ischemic stroke

Ulanova N. D., Pochinka I. G.

Privolzhsky Research Medical University. Nizhny Novgorod, Russia

**Aim.** To determine the role of systemic inflammation in the development of venous thromboembolism (VTE) in patients with ischemic stroke.

**Material and methods.** This single-center prospective study included 94 patients with confirmed ischemic stroke and significant mobility

impairment (Rivermead Mobility Index  $\leq 3$ ). VTE was diagnosed based on paired ultrasound examinations of the lower extremity veins at  $3 \pm 1$  and  $10 \pm 1$  days of hospitalization and CT pulmonary angiography performed in patients with deep vein thrombosis (DVT). Laboratory markers of systemic inflammation included white blood cell (WBC)

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: ulanova.nina.96@yandex.ru

[Уланова Н. Д.\* — ассистент кафедры эндокринологии и внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-5107-6051, Починка И. Г. — д.м.н., зав. кафедрой эндокринологии и внутренних болезней, ORCID: 0000-0001-5709-0703.]

Адреса организаций авторов: ФГБОУ ВО "Приволжский исследовательский медицинский университет" Минздрава России, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1, Нижний Новгород, 603950, Россия.  
Addresses of the authors' institutions: Privolzhsky Research Medical University, Minin and Pozharsky Sq., 10/1, Nizhny Novgorod, 603950, Russia.

count, relative lymphocyte count, relative mid cell count in the complete blood count at admission, leukocyte-lymphocyte ratio, and C-reactive protein levels.

**Results.** Forty-six (49%) patients were diagnosed with venous thromboembolism (VTE). In 26 cases, DVT was detected by lower extremity vein ultrasound on day  $3 \pm 1$  of hospitalization (early DVT), and in 20 cases, thrombosis was detected on day  $10 \pm 1$  (late DVT). All patients had C-reactive protein levels above reference values on day 3 of hospitalization. An association was established between blood concentrations of inflammatory markers and stroke severity indicators, decreased venous flow velocity, and D-dimer levels. No association was found between systemic inflammation detected during ischemic stroke and underlying chronic inflammatory diseases or acute in-hospital infectious complications. Patients with VTE were characterized by significantly more pronounced changes in inflammatory biomarkers. An increase in WBC  $>12 \times 10^9/L$  (area under the receiver operating characteristic curve (AUC) 0,677,  $p=0,012$ ), a leukocyte-lymphocyte ratio  $>6,5$  (AUC 0,694,  $p=0,006$ ), and a decrease in the relative lymphocyte content  $<15\%$  (AUC 0,690,  $p=0,007$ ) at the time of hospital admission were predictors of early thrombosis.

**Conclusion.** Ischemic stroke induces a systemic inflammatory response, the severity of which is determined by both the severity of brain injury and the individual characteristics of the patient's inflammatory response. Systemic inflammation has a modulating effect on the pathogenesis of venous thromboembolism (VTE) in patients with ischemic

stroke. High inflammatory activity contributes to an earlier ( $3 \pm 1$  day) onset of VTE. In patients with moderate inflammation, VTE is preceded by a longer exposure to the main risk factors, and thrombosis develops later ( $10 \pm 1$  day). Pronounced inflammatory response in patients with ischemic stroke and significant mobility impairments can be considered as an additional criterion for the early administration of anticoagulants for VTE prevention.

**Keywords:** ischemic stroke, deep vein thrombosis, pulmonary embolism, systemic inflammation, C-reactive protein, leukocytosis.

**Relationships and Activities:** none.

Ulanova N. D.\* ORCID: 0000-0002-5107-6051, Pochinka I. G. ORCID: 0000-0001-5709-0703.

\*Corresponding author: ulanova.nina.96@yandex.ru

**Received:** 27/08-2025

**Revision Received:** 01/09-2025

**Accepted:** 22/12-2025

**For citation:** Ulanova N. D., Pochinka I. G. Role of systemic inflammation in the development of venous thromboembolism in patients with ischemic stroke. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2026;25(4): 4560. doi: 10.15829/1728-8800-2026-4560. EDN: ULTGON

ВНК — вены нижних конечностей, ВТЭО — венозные тромбозэмболические осложнения, Г1 — группа 1 (без ВТЭО), Г2 — группа 2 (с ВТЭО), ДИ — доверительный интервал, ИИ — ишемический инсульт, КТ — компьютерная томография, КТ-АПГ — КТ-ангиопульмонография, ЛЛИ — лейкоцитарно-лимфоцитарный индекс, СРБ — С-реактивный белок, ТГВ — тромбоз глубоких вен, ТЭЛА — тромбоз эмболия лёгочной артерии, УЗИ — ультразвуковое исследование, mRS — модифицированная шкала функциональной зависимости по Rankin, NIHSS — шкала тяжести инсульта National Institutes of Health Stroke Scale, OR — odds ratio (отношение шансов), RMI — индекс мобильности пациента Rivermead Mobility Index.

### Ключевые моменты

#### Что известно о предмете исследования?

- Инсульт характеризуется высокой частотой венозных тромбозов.
- Рутинное раннее назначение антикоагулянтов при ишемическом инсульте ограничено необходимостью баланса между пользой от профилактики венозных тромбозов и риском геморрагических осложнений.

#### Что добавляют результаты исследования?

- Системное воспаление, выявляемое при инсульте, оказывает модулирующее влияние на патогенез венозных тромбозов. Высокая воспалительная активность способствует развитию "ранних" тромбозов ( $3 \pm 1$  сут.). При менее выраженном воспалении тромбозу предшествует более длительная экспозиция основных факторов риска.
- Выявление маркеров воспаления при ишемическом инсульте может рассматриваться как дополнительное обоснование раннего назначения антикоагулянтов для профилактики венозных тромбозов.

### Key messages

#### What is already known about the subject?

- Stroke is characterized by a high incidence of venous thrombosis.
- Routine early administration of anticoagulants in ischemic stroke is limited by the need to balance the benefits of venous thromboembolism prevention with the bleeding risk.

#### What might this study add?

- Systemic inflammation, which is detected in stroke, has a modulating effect on venous thrombosis pathogenesis. High inflammatory activity promotes the development of "early" thromboses ( $3 \pm 1$  days). With less severe inflammation, thrombosis is preceded by a longer exposure to the main risk factors.
- The identification of inflammatory markers in ischemic stroke can be considered as an additional justification for the early administration of anticoagulants for the prevention of venous thrombosis.

## Введение

Ишемический инсульт (ИИ) является распространенным заболеванием и остается одной из веду-

щих причин смерти. В Российской Федерации заболеваемость инсультом среди населения  $>18$  лет в настоящее время составляет 21/100 тыс. человек [1].

Несмотря на существенный прогресс в лечебных мероприятиях и повышении доступности реперфузионных технологий, летальность при ИИ остается высокой, достигая в России, по данным 2024г, 15,1% [1], а доля умерших в течение года вследствие ИИ составляет 24,3% [2].

Исход госпитализации при ИИ определяется не только выраженностью поражения головного мозга, но и экстрацеребральными осложнениями. Среди осложнений ИИ особое значение имеют венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО), такие как тромбоз глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей и тромбоэмболия лёгочной артерии (ТЭЛА). Исследования показывают, что при активном поиске ТГВ выявляется у ~60% больных ИИ, а ТЭЛА примерно у каждого четвертого пациента [3]. ВТЭО существенно увеличивают риск летальных исходов при ИИ, по некоторым данным при развитии ТЭЛА 75% госпитализаций по поводу ИИ завершается смертью [4].

Наиболее очевидным механизмом развития ВТЭО при ИИ является снижение скорости кровотока в венах нижних конечностей (ВНК) за счет выпадения мышечной помпы в результате пареза конечностей и обездвиживания. Неслучайно в соответствующих исследованиях риск развития ТГВ при ИИ определялся тяжестью инсульта, индексом мобильности пациента Rivermead Mobility Index (RMI) и силой нижней конечности со стороны поражения [5]. Но вопрос, можно ли свести повышенный риск ВТЭО у больных ИИ только к замедлению кровотока, остается неясным.

Не один год внимание исследователей приковано к роли системного воспаления в патогенезе ВТЭО. Предполагается, что система воспаления и коагуляционный каскад связаны общим путем активации. Показана связь между ВТЭО и маркерами воспаления, такими как С-реактивный белок (СРБ) [6], эпидермальный фактор роста, интерлейкины 6 и 8 [7], фактор некроза опухоли-альфа [8]. Триггером образования тромба, вероятно, является активация эндотелиальных клеток, тромбоцитов и лейкоцитов с инициированием воспаления и образованием цитокинов, которые запускают внешний путь коагуляции через индукцию тканевого фактора [9]. Кроме того, выявлено, что воспалительные медиаторы, такие как полифосфаты, выделяемые тромбоцитами, могут напрямую активировать контактную систему (фактор FXII, фактор Хагемана) и инициировать внутренний путь коагуляции [10]. Таким образом, ключевым событием в инициировании формирования ВТЭО, скорее всего, является воспаление венозной стенки. Роль системного воспаления в развитии ВТЭО показана у больных со злокачественными новообразованиями [11] и аутоиммунными ревматическими заболеваниями [12].

Наряду с этим, в последнее время накапливаются данные о том, что к индукции системного воспаления приводит и ИИ. Существует представление о стадийности воспалительного ответа при ИИ. На первом этапе в результате ишемического повреждения мозга в течение нескольких часов образуются иммуноактивные молекулы, так называемые молекулярные фрагменты, ассоциированные с повреждением (амфотерин, пероксиредоксины, аденозинтрифосфат, дезоксирибонуклеиновая кислота и рибонуклеиновая кислота), которые не только вызывают локальную активацию микроглии и астроцитов, но и активируют иммунокомпетентные клетки циркулирующей крови, приводя к экспрессии и повышенной выработке провоспалительных цитокинов и мобилизации лейкоцитов костного мозга [13]. На втором этапе, продолжающемся в течение нескольких дней, острая воспалительная реакция, вызванная повреждением мозга, постепенно приводит к лимфопении, нарушению дифференцировки моноцитов и дисбалансу между T1- и T2-хелперами, что выражается в иммуносупрессии и характерной для больных ИИ повышенной восприимчивости к инфекционным осложнениям [14]. На третьем этапе в течение длительного времени у больных, перенесших ИИ, регистрируется повышенный уровень молекулярных фрагментов, ассоциированных с повреждением, и провоспалительных цитокинов, обуславливая хроническое системное воспаление [15].

Таким образом, с одной стороны имеется представление о роли системного воспаления в развитии тромбозов, а с другой — имеются данные о системном воспалении, индуцируемом ИИ. В то же время значение системного воспаления в патогенезе ВТЭО у больных ИИ остается недостаточно изученным вопросом. Можно предположить, что подтверждение роли воспаления в развитии ВТЭО позволит выявить новые терапевтические цели для профилактики и лечения ТГВ и ТЭЛА у больных ИИ.

Цель исследования — определить значение системного воспаления в развитии ВТЭО у больных ИИ.

## Материал и методы

Проведено одноцентровое проспективное наблюдательное исследование. Больные ИИ, госпитализированные в Региональный сосудистый центр на базе ГБУЗ НО Городская клиническая больница № 13 Нижнего Новгорода, включались с ноября 2022г по февраль 2024г. Использовались следующие критерии включения: 1) наличие ИИ, подтвержденного данными нейровизуализации — компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансная томографии головного мозга); 2) длительность госпитализации на момент включения  $\leq 72$  ч, 3) индекс мобильности RMI  $\leq 3$  баллов, 4) подписание информированного согласия (у пациентов, неспособных подписать форму, но выражающих свое согласие иным

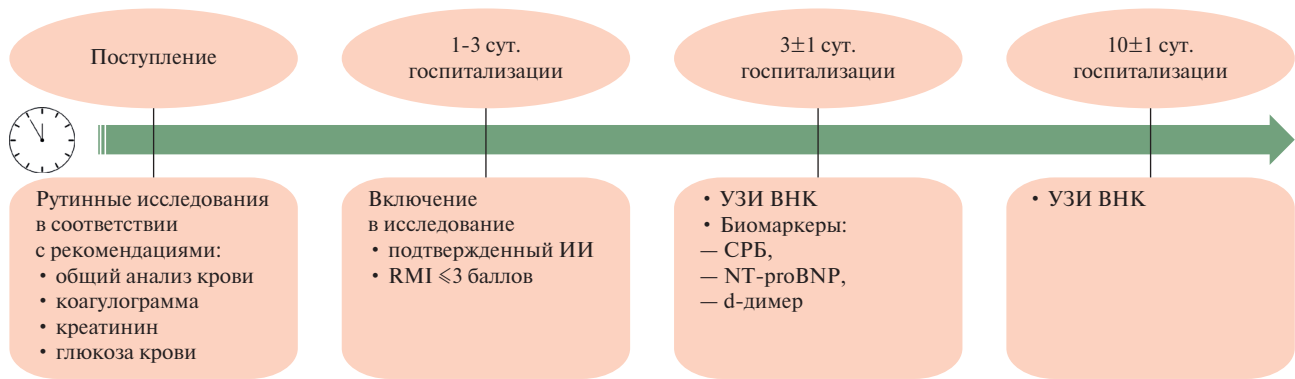


Рис. 1 Временные интервалы процедур в исследовании.

Примечание: ИИ — ишемический инсульт, УЗИ ВНК — ультразвуковое исследование вен нижних конечностей, СРБ — С-реактивный белок, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, RMI — Rivermead Mobility Index (индекс мобильности пациента).

способом, согласие удостоверялось подписями двух врачей). Критерии невключения: 1) другие виды инсульта, 2) инсульт, не подтвержденный данными нейровизуализации, 3) RMI > 3 баллов. Исследуемую когорту составили 94 больных ИИ.

Больным проводились стандартные лечебно-диагностические мероприятия в рамках текущих клинических рекомендаций по лечению больных ИИ<sup>1</sup>. Для профилактики ВТЭО использовались антикоагулянты (низкомолекулярные гепарины) в профилактических дозах в тех случаях, когда по оценке лечащего врача польза от снижения риска венозной тромбоэмболии превосходила потенциальный риск развития внутримозговых и внемозговых кровотечений. Больным с диагностированными ВТЭО назначались антикоагулянты в лечебных дозах. Тяжесть ИИ оценивали по шкале тяжести инсульта NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale), функциональную зависимость — по модифицированной шкале Rankin (mRS), мобильность пациента — по RMI.

Диагностика ВТЭО осуществлялась на основании 2-кратного ультразвукового (УЗИ) триплексного сканирования ВНК с помощью аппарата "Samsung Medison HS30" на 3±1 и 10±1 сут. госпитализации. В случае выявления ТГВ пациентам, не имеющим противопоказаний, проводилась КТ-ангиопульмонография (КТ-АПГ). Противопоказаниями к проведению КТ-АПГ считали непереносимость йодсодержащих контрастных препаратов и расчетную скорость фильтрации < 20 мл/мин. Для оценки системы гемостаза исследовали международное нормализованное отношение и активированное частичное тромбопластиновое время (анализатор гемостаза "АПГ2-02-П", Россия), а также уровень D-димера на 3±1 сут. госпитализации (иммунохроматографический анализатор "Ramp Clinical Reader").

В качестве лабораторных маркеров системного воспаления исследовали уровень лейкоцитов, относительное количество лимфоцитов, относительное количество средних клеток (моноциты, эозинофилы, базофилы и их предшественники) в общем анализе крови при посту-

плении пациента. Тромбоцитарно-лимфоцитарный индекс рассчитывался как отношение уровня тромбоцитов к уровню лейкоцитов, лейкоцитарно-лимфоцитарный индекс (ЛЛИ) рассчитывался как отношение уровня лейкоцитов к абсолютному уровню лимфоцитов. Уровень СРБ определяли с помощью набора реагентов Beckman Coulter и биохимического анализатора Olympus AU 680 на 3±1 сут. госпитализации. Временные интервалы процедур в исследовании представлены на рисунке 1.

Под фоновой воспалительной патологией понимали наличие одного или нескольких из следующих хронических заболеваний: хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, аутоиммунные заболевания соединительной ткани, суставов и кожи, хронический вирусный гепатит, злокачественные новообразования в активной стадии. Также фиксировалось развитие острых инфекционных осложнений в период госпитализации, включая пневмонию, инфицированные пролежни, инфекции мочевыводящих путей и острые респираторные вирусные инфекции.

Статистический анализ данных проведен с помощью программы StatTech 4.8.7 (ООО "Статтех", Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка. Количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и интерквартильного размаха [Q25; Q75]. Сравнение двух групп по количественному показателю выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Для сравнения долей использовался критерий  $\chi^2$  Пирсона. При попарном сравнении 3 групп использовали поправку Сидака. Для количественной оценки связи между параметрами применялся метод ранговой корреляции Спирмена. Для оценки дискриминационной способности количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ВО "Приволжского исследовательского медицинского

<sup>1</sup> Клинические рекомендации. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака. Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава России. Дата размещения: 20.11.2024. Доступно по ссылке: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/814\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/814_1).

Таблица 1

## Сравнительная клиническая характеристика пациентов в зависимости от наличия ВТЭО и сроков их выявления

Показатель	Г1 (нет ВТЭО), n=48	Г2 (есть ВТЭО), n=46	p* (Г1-Г2)	ПГ2/Р ("ранний" ТГВ), n=26	ПГ2/П ("поздний" ТГВ), n=20	p для попарного сравнения*		
						p (Г1-ПГ2/Р)	p (Г1-ПГ2/П)	p (ПГ2/Р- ПГ2/П)
Возраст, лет, Me [Q25; Q75]	73 [63; 84]	76 [66; 84]	0,279	77 [70; 84]	74 [64; 84]	0,559	0,987	0,817
Пациенты мужского пола, n (%)	13 (27)	13 (28)	0,898	8 (31)	5 (25)	0,982	0,997	0,963
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , Me [Q25; Q75]	27 [25; 31]	26 [25; 30]	0,795	26 [24; 29]	26 [24; 32]	0,919	0,988	0,998
Больные, госпитализированные в пределах 4,5 ч от начала симптомов, n (%)	8 (17)	7 (15)	0,848	4 (15)	3 (15)	0,999	0,998	1,000
ИИ в бассейне средне- мозговой артерии, n (%)	37 (77)	36 (78)	0,891	20 (77)	16 (80)	1,000	0,991	0,992
Максимальный линейный размер очага по данным нейровизуализации, мм, Me [Q25; Q75]	49 [25; 73]	51 [30; 82]	0,326	47 [26; 78]	55 [32; 90]	0,998	0,755	0,939
NIHSS, баллы, Me [Q25; Q75]	14 [9; 21]	18 [13; 22]	0,020	18 [13; 25]	18 [13; 21]	0,134	0,297	0,963
RMI, баллы, Me [Q25; Q75]	1 [0; 2]	0 [0; 1]	0,023	0 [0; 1]	0 [0; 1]	0,050	0,698	0,622
mRS, баллы, Me [Q25; Q75]	4 [4; 5]	5 [4; 5]	0,007	5 [5; 5]	5 [4; 5]	0,018	0,811	0,328
Шкала комы Glasgow, баллы, Me [Q25; Q75]	14 [13; 15]	13 [11; 14]	0,015	13 [11; 15]	14 [11; 14]	0,203	0,090	0,997
Уровень лейкоцитов при поступлении, ×10 <sup>9</sup> /л, Me [Q25; Q75]	9,1 [7,6; 11,2]	10,8 [7,3; 14,3]	0,135	12,4 [8,9; 15,1]	7,9 [6,7; 14,0]	0,038	0,793	0,159
Лимфоциты, %, Me [Q25; Q75]	20,3 [14,8; 28,0]	15,1 [10,6; 22,4]	0,124	11,9 [10,1; 21,3]	17,4 [13,4; 28,1]	0,021	0,984	0,067
MID, %, Me [Q25; Q75]	9,2 [7,2; 11,1]	7,9 [6,7; 9,8]	0,290	7,5 [6,6; 10,8]	8,0 [7,7; 10,4]	0,407	0,918	0,536
Уровень тромбоцитов, ×10 <sup>9</sup> /л, Me [Q25; Q75]	215 [181; 272]	213 [151; 279]	0,455	216 [141; 279]	213 [171; 280]	0,793	1,000	0,970
ТЛИ, Me [Q25; Q75]	110 [84; 185]	133 [80; 202]	0,529	136 [74; 216]	131 [80; 193]	0,877	0,951	1,000
ЛЛИ, Me [Q25; Q75]	4,9 [3,4; 7,0]	6,6 [4,3; 8,9]	0,044	8,4 [4,7; 9,9]	5,5 [3,6; 6,6]	0,016	0,792	0,050
СРБ 3±1 сут., мг/л, Me [Q25; Q75]	35,7 [12,2; 77,5]	87,5 [51,0; 129,9]	0,010	100,0 [74,0; 126,2]	66,0 [30,8; 134,2]	0,001	0,164	0,496
МНО, Me [Q25; Q75]	1,00 [0,94; 1,09]	1,07 [0,94; 1,14]	0,309	1,08 [0,93; 1,14]	1,05 [0,95; 1,14]	0,436	0,509	0,995
Фибриноген, г/л, Me [Q25; Q75]	2,9 [2,4; 3,2]	2,8 [2,2; 3,1]	0,610	2,9 [2,1; 3,1]	2,6 [2,3; 3,3]	0,738	0,992	0,957
АЧТВ, сек, Me [Q25; Q75]	31 [26; 35]	33 [28; 39]	0,223	33 [26; 41]	32 [29; 37]	0,581	0,720	0,994
D-димер, мкг/мл, Me [Q25; Q75]	1,04 [0,47; 2,36]	5,00 [2,48; 6,34]	<0,001	5,00 [4,13; 7,04]	2,63 [1,76; 5,00]	<0,001	<0,001	0,129
Глюкоза при поступлении, ммоль/л, Me [Q25; Q75]	7,1 [6,3; 8,0]	7,7 [6,3; 11,2]	0,216	7,7 [6,2; 10,0]	7,1 [6,3; 11,9]	0,622	0,961	0,991
pСКФ, мл/мин, Me [Q25; Q75]	62 [49; 79]	64 [46; 81]	0,757	64 [36; 80]	65 [52; 86]	0,862	0,800	0,829
NT-proBNP, пг/мл, Me [Q25; Q75]	258 [35; 762]	433 [149; 781]	0,416	399 [150; 671]	501 [142; 890]	0,633	0,407	0,896

Таблица 1. Продолжение

Показатель	Г1 (нет ВТЭО), n=48	Г2 (есть ВТЭО), n=46	p* (Г1-Г2)	ПГ2/Р ("ранний" ТГВ), n=26	ПГ2/П ("поздний" ТГВ), n=20	p для попарного сравнения*		
						p (Г1-ПГ2/Р)	p (Г1-ПГ2/П)	p (ПГ2/Р- ПГ2/П)
Отношение скоростей кровотока на ПББВ при УЗИ ВНК на 3±1 сут. (сторона поражения к здоровой стороне), Me [Q25; Q75]	0,94 [0,84; 0,97]	0,74 [0,00; 0,89]	<0,001	0,00 [0,00; 0,87]	0,84 [0,69; 0,91]	<0,001	0,015	0,018
Наличие ФП/ТП, n (%)	19 (40)	19 (41)	0,865	7 (27)	12 (60)	0,620	0,328	0,070
Наличие тромба ЛЖ, n (%)	0	2 (4)	0,533	0	2 (10)	—	0,249	0,547
Фоновая воспалительная патология, n (%)	6 (13)	7 (15)	0,703	5 (19)	2 (10)	0,822	0,988	0,771
Острые инфекционные осложнения госпитализации, n (%)	6 (13)	20 (43)	<0,001	11 (42)	9 (45)	0,012	0,009	0,997
Количество случаев ТЛТ ИИ, n (%)	3 (6)	3 (7)	0,957	1 (4)	2 (10)	0,961	0,931	0,786
Применение ОАК до ИИ, n (%)	6 (13)	5 (11)	0,806	2 (8)	3 (15)	0,892	0,990	0,815
Начало профилактического применения антикоагулянтов с 1 сут. госпитализации, n (%)	2 (4)	4 (9)	0,369	4 (15)	0 (0)	0,251	0,871	0,471
Начало профилактического применения антикоагулянтов с 3 по 9 сут. госпитализации, n (%)	11 (23)	нп	нп	НП	6 (30)	нп	0,761	нп
Начало профилактического применения антикоагулянтов позднее 9 сут. госпитализации, n (%)	6 (13)	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп

Примечание: \* — при сравнении количественных переменных использовался тест Mann-Whitney, при сравнении долей —  $\chi^2$  Пирсона, при попарном сравнении использовалась поправка Sidak. АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, ВТЭО — венозные тромбоэмболические осложнения, Г1 — группа-1, Г2 — группа-2, ИИ — индекс массы тела, ИИ — ишемический инсульт, ЛЖ — левый желудочек, ЛЛИ — лейкоцитарно-лимфоцитарный индекс, МНО — международное нормализованное отношение, нп — неприменимо (всем больным с ВТЭ антикоагулянты назначались с лечебной целью, в этих случаях профилактическое применение антикоагулянтов неприменимо), ОАК — оральные антикоагулянты, ПББВ — передняя большеберцовая вена, ПГ2/П — подгруппа "поздних" тромбозов, ПГ2/Р — подгруппа "ранних" тромбозов, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, СРБ — С-реактивный белок, ТГВ — тромбоз глубоких вен, ТЛИ — тромбоцитарно-лимфоцитарный индекс, ТЛТ — тромболитическая терапия, УЗИ ВНК — ультразвуковое исследование вен нижних конечностей, ФП/ТП — фибрилляция/трепетание предсердий, Me [Q25; Q75] — медиана [интерквартильный размах], MID — средние (middle) клетки: моноциты, эозинофилы, базофилы и их предшественники, mRS — модифицированная шкала функциональной зависимости по Rankin, NIHSS — National Institutes of Health Stroke Scale (шкала тяжести инсульта), NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, RMI — Rivermead Mobility Index (индекс мобильности пациента).

университета" Минздрава России. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Исследование выполнено без привлечения внешнего финансирования.

## Результаты

Из 94 больных ИИ, включенных в исследование, ТГВ по данным 2-кратного УЗИ ВНК диагностирован у 46 (49%) пациентов, из них в 40 случаях выполнена КТ-АПГ. ТЭЛА выявлена у 31 пациен-

та — 78% от числа обследованных больных с ТГВ. Среди 48 больных без ВТЭО смертельный исход в стационаре произошел в 3 случаях. Зарегистрировано 23 смертельных исхода среди больных, имеющих ВТЭО.

На основании результатов УЗИ ВНК пациенты распределились на две группы. Группу 1 (Г1) составили 48 пациентов, у которых по данным 2-кратного УЗИ ВНК тромбоз не обнаружен. Группу 2 (Г2)

Таблица 2

Результаты корреляционного анализа между маркерами воспаления, тромбоза, скоростью кровотока в венах и параметрами, отражающими тяжесть ИИ

Показатель	Максимальный линейный размер очага по данным нейровизуализации	NIHSS	RMI	mRS	Отношение скоростей кровотока на ПББВ при УЗИ ВНК на 3±1 сут. (сторона поражения к здоровой стороне)	D-димер
СРБ на 3±1 сут.	r=0,20 p=0,030	r=0,28 p=0,002	r=-0,33 p<0,001	r=0,23 p=0,011	r=-0,27 p=0,005	r=0,29 p=0,002
Уровень лейкоцитов при поступлении	r=0,08 p=0,393	r=0,11 p=0,238	r=-0,18 p=0,039	r=0,14 p=0,127	r=-0,14 p=0,124	r=0,08 p=0,332
Лимфоциты, %	r=-0,08 p=0,386	r=-0,18 p=0,192	r=0,07 p=0,449	r=-0,12 p=0,179	r=0,20 p=0,033	r=-0,23 p=0,012
Отношение скоростей кровотока на ПББВ при УЗИ ВНК на 3±1 сут. (сторона поражения к здоровой стороне)	r=-0,07 p=0,489	r=-0,22 p=0,017	r=0,23 p=0,011	r=-0,09 p=0,338	–	r=-0,39 p<0,001
D-димер, мкг/мл	r=0,02 p=0,787	r=0,22 p=0,014	r=-0,29 p=0,001	r=0,20 p=0,029	r=-0,39 p<0,001	–

Примечание: использовался тест ранговой корреляции Spearman. ПББВ — передняя большеберцовая вена, СРБ — с-реактивный белок, УЗИ ВНК — ультразвуковое исследование вен нижних конечностей, NIHSS — National Institutes of Health Stroke Scale (шкала тяжести инсульта), RMI — Rivermead Mobility Index (индекс мобильности пациента), mRS — модифицированная шкала функциональной зависимости по Rankin.

Таблица 3

ROC-анализ дискриминантной способности параметров тяжести ИИ и воспалительных маркеров, оцененных при поступлении, прогнозировать "ранние" ВТЭО

Показатель	AUC	95% ДИ	p	Значение параметра в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена
NIHSS, баллы	0,641	0,505-0,777	0,046	17
Уровень лейкоцитов, ×10 <sup>9</sup> /л	0,677	0,545-0,810	0,012	12,0
Лимфоциты, %	0,690	0,568-0,811	0,007	15
ЛЛИ	0,694	0,564-0,825	0,006	6,5

Примечание: ВТЭО — венозные тромбозомболические осложнения, ДИ — доверительный интервал, ИИ — ишемический инсульт, ЛЛИ — лейкоцитарно-лимфоцитарный индекс, AUC — Area Under the Curve (площадь под кривой), NIHSS — шкала тяжести инсульта National Institutes of Health Stroke Scale.

составили 46 пациентов с ВТЭО. Из их числа подгруппу 2/Р составили 26 больных с ТГВ, выявленным при УЗИ ВНК на 3±1 сут. госпитализации, такие ВТЭО именовали "ранними". В подгруппу 2/П вошли 20 пациентов, у которых на 3±1 сут. госпитализации тромбоз отсутствовал, но ТГВ был диагностирован по данным повторного УЗИ ВНК на 10±1 сут., такие тромбозы назвали "поздними". Характеристика больных в исследовании представлена в таблице 1.

Пациенты с ВТЭО отличались от больных без ВТЭО по параметрам тяжести ИИ, уровням D-димера, СРБ и лейкоцитов, относительному содержанию лимфоцитов периферической крови и отношению скоростей венозного кровотока. Результаты корреляционного анализа маркеров воспаления и тромбоза, скорости кровотока в венах и параметров, отражающих тяжесть ИИ, представлены в та-

блице 2. Проведен ROC-анализ дискриминантной способности параметров тяжести ИИ и воспалительных маркеров, оцененных при поступлении, прогнозировать "ранние" ВТЭО; результаты представлены в таблице 3. Для оценки вклада воспаления в риск развития "ранних" ТГВ необходимо было уравнять пациентов по тяжести ИИ, с этой целью выделили больных с ИИ, оцененных по NIHSS >17 баллов (значение NIHSS в точке cut-off, таблица 3). Пациенты с "ранним" ТГВ и больные без ВТЭО статистически значимо различались по уровню лейкоцитов, относительному содержанию лимфоцитов и ЛЛИ, в то время как по уровню NIHSS различий между подгруппами не было (таблица 4).

Пациенты с ВТЭО не отличались по частоте фоновых хронических воспалительных заболеваний от больных, не имеющих ВТЭО. У больных с фоновыми заболеваниями уровень СРБ составил

Таблица 4

Сравнительная характеристика пациентов с NIHSS &gt;17 баллов, n=41

Показатель, Me [Q25; Q75]	Без ВТЭО к 3±1 сут., n=27	"Ранний" ТГВ, n=14	p
NIHSS, баллы	22 [19; 25]	25 [20; 30]	0,257
Уровень лейкоцитов, ×10 <sup>9</sup> /л	8,4 [6,6; 11,8]	13,6 [11,1; 16,9]	0,003
Лимфоциты, %	18,4 [14,8; 28,6]	11,0 [9,4; 13,0]	0,002
ЛЛИ	5,1 [3,5; 6,7]	8,9 [7,7; 10,7]	0,001

Примечание: ВТЭО — венозные тромбозы, осложняющие течение, ЛЛИ — лейкоцитарно-лимфоцитарный индекс, ТГВ — тромбоз глубоких вен, Me [Q25; Q75] — медиана [интерквартильный размах], NIHSS — National Institutes of Health Stroke Scale (шкала тяжести инсульта).

Таблица 5

Сравнительная характеристика пациентов в зависимости от наличия острых инфекционных осложнений госпитализации

Показатель, Me [Q25; Q75]	Пациенты, имеющие острые инфекционные осложнения госпитализации, n=26	Пациенты без острых инфекционных осложнений госпитализации, n=68	p
Максимальный линейный размер очага по данным нейровизуализации, мм	46,0 [30,2; 60,0]	52,0 [24,5; 80,5]	0,856
NIHSS, баллы	21 [17; 25]	14 [9; 20]	<0,001
RMI, баллы	0 [0; 0]	1 [0; 2]	<0,001
mRS, баллы	5 [5; 5]	4 [4; 5]	0,008
Шкала комы Glasgow, баллы	13 [10; 14]	14 [13; 15]	0,001
Скорость кровотока на ПББВ при УЗИ ВНК на 3±1 сут. (сторона поражения), см/с	2,8 [2,1; 3,3]	2,9 [2,1; 3,3]	0,997
Уровень лейкоцитов при поступлении, ×10 <sup>9</sup>	10,9 [7,3; 14,3]	9,3 [7,7; 12,3]	0,407
Лимфоциты, %	16,0 [10,5; 25,5]	17,6 [11,6; 27,3]	0,255
СРБ 3±1 сут., мг/л	87,5 [44,5; 118,1]	51,0 [18,9; 104,0]	0,073
D-димер, мкг/мл	5,1 [2,6; 5,6]	1,8 [0,6; 4,6]	0,001

Примечание: ПББВ — передняя большеберцовая вена, СРБ — с-реактивный белок, УЗИ ВНК — ультразвуковое исследование вен нижних конечностей, Me [Q25; Q75] — медиана [интерквартильный размах], NIHSS — National Institutes of Health Stroke Scale (шкала тяжести инсульта), RMI — Rivermead Mobility Index (индекс мобильности пациента), mRS — модифицированная шкала функциональной зависимости по Rankin.

75,0 [37,3; 141,6] мг/л, без хронических воспалительных заболеваний — 55,7 [20,4; 114,5] мг/л,  $p=0,470$ . А вот острые инфекционные осложнения у больных с ВТЭО встречались достоверно чаще и были зарегистрированы у 26 пациентов (таблица 1). В числе осложнений имелось 13 случаев пневмонии, 2 случая острых респираторных вирусных инфекций верхних дыхательных путей, 1 случай мочевого инфекции, 13 случаев пролежней (соответственно, встречались случаи сочетания нескольких осложнений). Данные по пациентам, имеющим острые инфекционные осложнения госпитализации представлены в таблице 5. Можно заметить, что острые инфекционные осложнения ассоциированы со всеми шкалами, отражающими тяжесть ИИ.

В многофакторную модель прогнозирования "ранних" тромбозов включены параметры, доступные на момент госпитализации — тяжесть ИИ, оцененная по NIHSS, и уровень лейкоцитов. Уровень СРБ, D-димера и отношения скоростей венозного кровотока в модель не включены, т.к. определялись на 3±1 сут. и отражали уже произошедший тромбоз у части пациентов. Также в модель не включены

острые инфекционные осложнения госпитализации, т.к. априори предполагалось, что эти осложнения отсутствуют на момент госпитализации и это предположение подтверждается отсутствием статистически значимых различий уровня лейкоцитов и лимфоцитов в общем анализе крови при поступлении у больных с острыми воспалительными заболеваниями и без таких осложнений (таблица 5). По результатам многофакторного логистического анализа установлено, что уровень лейкоцитов является независимым предиктором развития "ранних" ТГВ — отношение рисков (odds ratio, OR) 1,14; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,02-1,28;  $p=0,019$ . Тяжесть ИИ, оцененная по шкале NIHSS, в многофакторной модели статистически значимого влияния на риск "раннего" ТГВ не продемонстрировала (OR 1,05; 95% ДИ 0,99-1,12;  $p=0,107$ ).

## Обсуждение

Анализируя полученные в настоящей работе результаты, обратим внимание, что уровень СРБ у всех включенных в исследование пациентов превышал верхнюю границу референсного интервала.

По данным, полученным Vucsi T, et al. на большей когорте больных ИИ без селекции по уровню RMI, в более чем 60% случаев уровень СРБ также превышал референсные значения [16]. Если рассматривать СРБ универсальным биомаркером воспаления, можно констатировать наличие воспалительного процесса при ИИ. При этом больные с ВТЭО имели статистически значимо более высокий уровень СРБ по сравнению с больными без ВТЭО. Таким образом, можно допустить, что пациенты с ВТЭО характеризуются более выраженным воспалением. Но каков генез воспалительного процесса?

Априори можно предполагать наличие следующих механизмов воспаления, выявляемого у больных ИИ: 1) наличие фоновых хронических воспалительных заболеваний, 2) присоединение острых инфекционных заболеваний во время госпитализации и 3) системное воспаление, непосредственно вызванное ИИ. Фоновые хронические заболевания зарегистрированы только в 13 случаях; при этом их наличие не сопровождалось статистически значимым превышением уровня СРБ по сравнению с больными без хронических воспалительных заболеваний. Также не выявлено связи между фоновыми воспалительными заболеваниями и развитием ВТЭО.

В отличие от хронических воспалительных заболеваний острые инфекционные осложнения встречались чаще у больных с ВТЭО. Но при этом можно заметить, что больные с острыми инфекционными осложнениями имели статистически значимые отличия по шкалам NIHSS, RMI, mRS и шкале комы Glasgow. А вот по уровням биомаркеров воспаления (лейкоциты, лимфоциты, СРБ), исследованных на ранних этапах госпитализации, пациенты с наличием и отсутствием острых инфекционных осложнений статистически значимо не различались. Таким образом, системное воспаление, выявляемое при ИИ, обуславливается не инфекционными осложнениями. Острые инфекции, развивающиеся в ходе госпитализации, детерминированы, в первую очередь, тяжестью самого ИИ и именно этим объясняется повышенная частота острых инфекционных осложнений у больных с ВТЭО.

Полученные в настоящем исследовании данные подтверждают наличие системного воспаления, непосредственно вызванного ИИ. В пользу такого утверждения свидетельствуют следующие факты. Во-первых, превышение верхней границы референсного интервала уровня СРБ у всех включенных в исследования пациентов. Во-вторых, наличие достоверных корреляций между уровнем СРБ и параметрами, отражающими тяжесть ИИ, что подтверждается публикациями последних лет, также демонстрирующими связь биомаркеров воспаления с тяжестью ИИ [13-15].

Каково же направление причинно-следственной связи между воспалением у больных ИИ и ве-

нозным тромботическим процессом? Рассмотрим оба варианта — 1) развитие ВТЭО приводит к системному воспалению и 2) системное воспаление, вызванное ИИ, является одним из механизмов развития ВТЭО.

С одной стороны, подтверждается связь ВТЭО с тяжестью ИИ и снижением скорости венозного кровотока. Нельзя исключить, что выявляемый на  $3 \pm 1$  сут. более высокий уровень СРБ у больных ВТЭО обусловлен наличием воспаления вследствие явного текущего тромботического процесса у больных с "ранним" ТГВ. Что же касается "поздних" ТГВ, то несмотря на отсутствие визуализированного тромбоза по данным УЗИ ВНК на  $3 \pm 1$  сут. госпитализации, доклиническая стадия развития тромбоза все же может присутствовать у таких пациентов уже на  $3 \pm 1$  сут., т.к. уровень D-димера у них выше, а отношение скоростей венозного кровотока ниже, чем у пациентов без ВТЭО. Развивающийся тромботический процесс даже на доклинической стадии может вызывать воспаление, что объясняет тенденцию к более высокому уровню СРБ при "поздних" тромбозах по сравнению с больными без ВТЭО.

А теперь посмотрим на поставленный выше вопрос с противоположной стороны. Для начала обратимся к "ранним" тромбозам. NIHSS является статистически значимым предиктором "ранних" ТГВ, но после уравнивания выборки по тяжести ИИ больные с "ранними" ТГВ уже не отличаются от больных без ВТЭО по NIHSS, но продолжают статистически значимо отличаться по уровням лейкоцитов, лимфоцитов и ЛЛИ. Иными словами, уже при поступлении (предположительно, еще до развития ВТЭО) больные, у которых на  $3 \pm 1$  сут. будут выявлены "ранние" тромбозы, характеризуются более высокими уровнями лейкоцитов и ЛЛИ. Это заключение подтверждается результатами многофакторного анализа.

Пациенты с "поздними" тромбозами не отличались от больных с "ранним" ТГВ по тяжести ИИ и срокам госпитализации от начала симптомов. В отличие от "ранних" ТГВ больные с "поздними" тромбозами не имели склонности к лейкоцитозу и лимфоцитопении на момент поступления, различие в уровне СРБ у больных с "поздними" тромбозами по сравнению с пациентами без ВТЭО также не достигло статистической значимости.

Таким образом, наиболее правдоподобно выглядит следующее представление о роли воспаления в патогенезе ВТЭО при ИИ. Детерминирующим фактором развития ВТЭО является тяжесть инсульта: ИИ приводит к парезам, нарушениям сознания и снижению мобильности, что сопровождается снижением скоростей венозного кровотока. В то же время, ИИ вызывает системное воспаление, выраженность которого определяется не только степенью повреждения головного мозга и тяже-

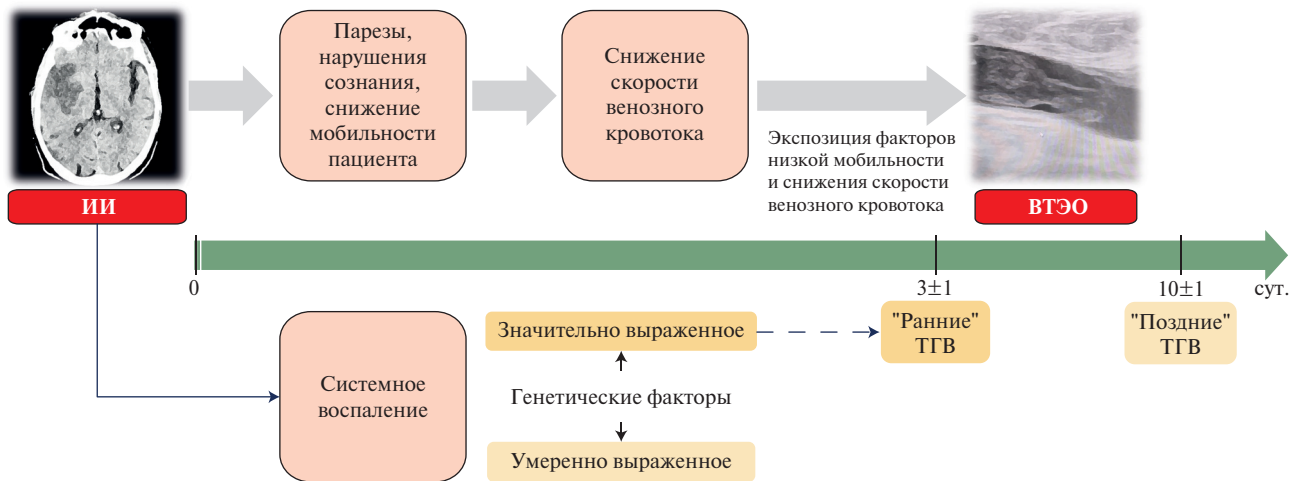


Рис. 2 Патогенез ВТЭО и модулирующая роль системного воспаления у больных ИИ.

Примечание: ВТЭО — венозные тромбозэмболические осложнения, ИИ — ишемический инсульт, ТГВ — тромбоз глубоких вен.

стью инсульта, но и индивидуальными (вероятно, генетически обусловленными) особенностями воспалительного ответа. Системное воспаление оказывает модулирующее влияние на развитие венозного тромбоза. При равной тяжести ИИ у пациентов с более выраженным воспалением ВТЭО реализуются в виде "ранних" тромбозов, при умеренно выраженном воспалении ВТЭО развиваются позднее. Иными словами, при высоком уровне воспаления венозный тромбоз протекает более агрессивно, а при умеренном воспалении для развития тромбоза требуется более длительная экспозиция факторов, вызывающих тромбоз (рисунок 2).

В клиническом аспекте, представление о выраженности системного воспаления, обусловленного ИИ, можно получить уже на входе пациента в стационар на основании общего анализа крови. Лейкоцитоз  $>12,0 \times 10^9$ , снижение лимфоцитов  $<15\%$  и повышение ЛЛИ  $>6,5$  (пороговые значения в точке cut-off в ROC-анализе дискриминантной способности параметров общего анализа крови прогнозировать "ранние" ВТЭО) могут считаться маркерами выраженной воспалительной реакции у больных ИИ. Здесь необходимо упомянуть, что современные клинические рекомендации не дают конкретного алгоритма при определении показаний к раннему назначению антикоагулянтов при ИИ, предлагая врачу самостоятельно определять баланс между пользой от предотвращения ВТЭО и потенциальным риском внутрисерпных и внечерепных кровотечений<sup>1</sup>. Установленная роль выраженного системного воспаления в потенцировании ВТЭО у больных с RMI  $\leq 3$  баллов может рассматриваться дополнительным фактором в пользу раннего (уже в первые сутки) назначения антикоагулянтов для профилактики ВТЭО.

**Ограничения исследования.** К факторам, ограничивающим обобщение результатов, следует отне-

сти одноцентровый характер проведенного исследования, относительно небольшой объем выборки, включение только тяжелых пациентов с выраженными нарушениями мобильности (RMI  $\leq 3$  баллов), использование ограниченного числа биомаркеров воспаления и отсутствие исследования их в динамике.

## Заключение

У больных ИИ с выраженными нарушениями мобильности (RMI  $\leq 3$  баллов) по данным двукратного УЗИ ВНК на  $3 \pm 1$  и  $10 \pm 1$  сут. госпитализации ВТЭО выявляются, практически, в каждом втором случае. Присоединение ВТЭО ассоциировано с более высокой частотой наступления смерти в стационаре при ИИ. Для больных ИИ характерна системная воспалительная реакция, сопровождающаяся повышением уровня лейкоцитов и снижением количества лимфоцитов уже на момент поступления пациента в стационар, а также существенным повышением уровня СРБ на  $3 \pm 1$  сут. госпитализации. Системное воспаление, выявляемое у всех больных ИИ, не может быть объяснено ни наличием фоновых хронических воспалительных заболеваний, ни присоединением острых инфекционных осложнений госпитализации. Можно полагать, что именно ИИ является непосредственной причиной системного воспаления, а его выраженность определяется не только тяжестью повреждения головного мозга, но и индивидуальными особенностями воспалительного ответа пациента. Системное воспаление оказывает модулирующее влияние на патогенез ВТЭО у больных ИИ. Выраженная воспалительная реакция потенцирует основные механизмы, способствующие венозному тромбозу, такие как нарушение мобильности и снижение скорости венозного кровотока. В результате присоединения выраженного системного воспаления

ВТЭО развиваются достаточно рано и могут выявляться уже на  $3\pm 1$  сут. госпитализации ("ранние" тромбозы). У больных с умеренным воспалением развитию ВТЭО должна предшествовать более длительная экспозиция основных факторов, тромбозы развиваются позже, могут быть выявлены на  $10\pm 1$  сут. ("поздние" тромбозы). Маркерами выраженного воспаления могут служить уровни лейкоцитов ( $>12,0\times 10^9$ ), лимфоцитов ( $<15\%$ ) и ЛЛИ ( $>6,5$ ) в общем анализе крови при поступлении пациента

в стационар. Выявление выраженной воспалительной реакции у больных ИИ со значительными нарушениями мобильности (RMI  $\leq 3$  баллов) может рассматриваться как дополнительное основание для раннего назначения антикоагулянтов с целью профилактики ВТЭО.

**Отношения и деятельность:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература/References

- Nikolaev VA, Nikolaev AA. Stroke: statistics and dynamics of morbidity in Russia. *Manager Zdravookhraneniya*. 2025;6:133-47. (In Russ.) Николаев В.А., Николаев А.А. Инсульт: статистика и динамика заболеваемости в России. *Менеджер здравоохранения*. 2025;6:133-47. doi:10.21045/1811-0185-2025-6-133-147.
- Ignatyeva VI, Voznyuk IA, Shamalov NA, et al. Social and economic burden of stroke in Russian Federation. *S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2023;123(8-2):5-15. (In Russ.) Игнатьева В.И., Вознюк И.А., Шамалов Н.А. и др. Социально-экономическое бремя инсульта в Российской Федерации. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(8-2):5-15. doi:10.17116/jnevro20231230825.
- Ryabinkina YuV, Piradov MA, Maksimova MYu, et al. The problems pertaining to the prophylaxis of venous thromboembolism following severe stroke. *Journal of Venous Disorders*. 2015;9(1):35-40. (In Russ.) Рябинкина Ю.В., Пирадов М.А., Максимова М.Ю. и др. Проблемы профилактики венозных тромбозомболических осложнений при тяжелом инсульте. *Флебология*. 2015;9(1):35-40. doi:10.17116/flebo20159135-39.
- Silina EV, Kabaeva EN, Stupin VA, et al. Venous thromboembolic complications in stroke. *Pathogenesis*. 2018;16(2):70-7. (In Russ.) Силина Е.В., Кабаева Е.Н., Ступин В.А. и др. Критерии прогноза венозных тромбозомболических осложнений у больных с инсультом. *Патогенез*. 2018;16(2):70-7. doi:10.25557/2310-0435.2018.02.70-77.
- Chazov SA, Mekhryakov SA, Pavlova AV, et al. Predictors of thrombosis development in the acute period of stroke. *Russian Neurological Journal*. 2022;27(5):36-44. (In Russ.) Чазов С.А., Мехряков С.А., Павлова А.В. и др. Предикторы развития тромбоза глубоких вен нижних конечностей в остром периоде инсульта. *Российский неврологический журнал*. 2022;27(5):36-44. doi:10.30629/2658-7947-2022-27-5-36-44.
- Kalinin RE, Suchkov IA, Filimonov VB, et al. Venous Thromboembolism in COVID-19 Patients During the First and the Second Waves of the Pandemic: Real-Practice Data. *Journal of Venous Disorders*. 2022;16(2):122-9. (In Russ.) Калинин Р.Е., Сучков И.А., Филимонов В.Б. и др. Венозные тромбозомболические осложнения у пациентов с COVID-19 во время первой и второй волн пандемии: данные реальной клинической практики. *Флебология*. 2022;16(2):122-9. doi:10.17116/flebo202216021122.
- Bontekoe E, Brailovsky Y, Hoppensteadt D, et al. Upregulation of inflammatory cytokines in pulmonary embolism using biochip-array profiling. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2021;27:10760296211013107. doi:10.1177/10760296211013107.
- Imiela AM, Mikołajczyk TP, Pruszczyk P. Novel insight into inflammatory pathways in acute pulmonary embolism in humans. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2024;72(1). doi:10.2478/aite-2024-0021.
- Khismatullin RR, Litvinov RI. Modern concepts about the pathogenesis of thrombosis of various etiologies. *Kazan Medical Journal*. 2024;105(1):99-109. (In Russ.) Хисматуллин Р.Р., Литвинов Р.И. Современные представления о патогенезе тромбозов различной этиологии. *Казанский медицинский журнал*. 2024;105(1):99-109. doi:10.17816/KMJ497349.
- Long AT, Kenne E, Jung R, et al. Contact system revisited: an interface between inflammation, coagulation, and innate immunity. *J Thromb Haemost*. 2016;14(3):427-37. doi:10.1111/jth.13235.
- Slukhanchuk EV, Bitsadze VO, Tian AG, et al. Risk Factors in Cancer Patients. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2021;76(5):465-75. (In Russ.) Слуханчук Е.В., Бицадзе В.О., Тянь А.Г. и др. Факторы риска тромбозов у онкологических больных. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2021;76(5):465-75. doi:10.15690/vramn1459.
- Nurbayeva KS, Reshetnyak TM, Lisitsyna TA, et al. The role of neutrophils in thrombosis in antiphospholipid syndrome and Behcet's disease. *Tromboz, Gemostaz I Reologiya*. 2023;2:46-58. (In Russ.) Нурбаева К.С., Решетняк Т.М., Лисицына Т.А. и др. Роль нейтрофилов в развитии тромбоза при антифосфолипидном синдроме и болезни Бехчета. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2023;2:46-58. doi:10.25555/THR.2023.2.1060.
- Xie L, He M, Ying C, Chu H. Mechanisms of inflammation after ischemic stroke in brain-peripheral crosstalk. *Front Mol Neurosci*. 2024;17:1400808. doi:10.3389/fnmol.2024.1400808.
- Faura J, Bustamante A, Miró-Mur F, et al. Stroke-induced immunosuppression: implications for the prevention and prediction of post-stroke infections. *J Neuroinflamm*. 2021;18(1):127. doi:10.1186/s12974-021-02177-0.
- Simats A, Liesz A. Systemic inflammation after stroke: implications for post-stroke comorbidities. *EMBO Mol Med*. 2022;14(9):e16269. doi:10.15252/emmm.202216269.
- Bucci T, Sagris D, Harrison SL, et al. C-reactive protein levels are associated with early cardiac complications or death in patients with acute ischemic stroke: a propensity-matched analysis of a global federated health from the TriNetX network. *Intern Emerg Med*. 2023;18(5):1329-36. doi:10.1007/s11739-023-03280-1.