

В.Ю. Шандюк

*Національний медичний
університет ім. О.О. Богомольця,
м. Київ*

ОСОБЛИВОСТІ НЕВРОЛОГІЧНОГО ТА КОГНІТИВНОГО ДЕФІЦИТУ У ХВОРИХ З ІШЕМІЧНИМ ІНСУЛЬТОМ ЗАЛЕЖНО ВІД СТАНУ СИСТЕМИ ФІБРИНОЛІЗУ

Резюме

В огляді наведено основні етіологічні чинники та характерні патологічні зміни системи фібринолізу як провідні патогенетичні механізми атеротромботичного та кардіоемболічного ішемічного інсульту. Акцентується увага на особливостях неврологічного та когнітивного дефіциту в обох групах залежно від стану системи фібринолізу.

Ключові слова

Атеротромботичний інсульт, кардіоемболічний інсульт, фібринолітична активність крові.

Цереброваскулярні захворювання (ЦВЗ) та їх найбільш тяжка форма — мозкові інсульти (МІ) становлять одну з найбільш актуальних медико-соціальних проблем сучасної медицини внаслідок неухильного підвищення захворюваності, негативного впливу на якість життя, ранньої інвалідизації пацієнтів. Упродовж багатьох років мозковий інсульт посідає провідне місце серед причин смертності та інвалідності у світі. При цьому захворюваність та смертність від мозкового інсульту широко варіюється в різних країнах світу. У середньому частота інсульту становить 150-200 випадків на 100 тис. населення. Постійно збільшується поширеність цереброваскулярних захворювань в Україні, за останні 15 років цей показник зріс майже в 4 рази [1].

Серед усіх мозкових інсультів переважають ті, що розвиваються на тлі атеросклеротичного ушкодження судин головного мозку — атеротромботичний інсульт (АТІ). У структурі ішемічного інсульту його частота становить від 34 до 75%. В основі розвитку лежить тромбоз, пов'язаний із нестабільністю атеросклеротичної бляшки. Стабільна атеросклеротична бляшка, що повільно збільшується, також може спричинювати церебральну ішемію, пов'язану зі стенозом та гіперперфузією без явища тромбоемболізму [18].

Атерогенез є повільним та одночасно складним процесом, що зумовлений складним комплексом взаємодій між судинною стінкою, форменими елементами крові, розчиненими в ній біологічно активними речовинами й локальним порушенням кровотоку (тріада Р. Вірхова). Атеросклероз вражає

© В.Ю. Шандюк

переважно великі і середні артерії. Атеросклеротичні бляшки найчастіше утворюються в тих ділянках, де відзначається найбільш виражений механічний вплив на судинну стінку з боку крові — в місцях відходження великих бічних гілок — в ділянці дуги аорти та її черевного стовбура, в клубових, стегнових, ниркових, сонних, мозкових, й особливо в коронарних артеріях [5].

Атеросклеротичні бляшки в ділянці сонної артерії, як правило, ростуть повільно, але можуть раптово спостерігатися розриви, тріщини або ендотеліальні ерозії, що є тригером для агрегації тромбоцитів та утворення тромбу. Це спричинює локальну оклюзію або емболізацію атероматозного детриту до більш дистальних ділянок [18].

Клінічна картина атеротромботичного інсульту варіює залежно від переважної локалізації та поширеності процесу, але завжди визначається проявами і наслідками ішемії тканини або органа, залежними як від ступеня звуження просвіту магістральних артерій, так і від розвитку колатералей. Завдяки наявності множинних анастомозів не завжди тромбоз судин головного мозку призводить до розвитку інфаркту мозку [20]. Враховуючи те, що атеросклеротичні бляшки частіше локалізуються в ділянці внутрішньої сонної артерії, наступна оклюзія судини не є значною, адже розвиваються анастомози через систему Вілізієвого кола — через передню сполучну артерію або вертебро-базилярні судини. Існують дані: якщо атеросклероз розвивається в системі середньої мозкової артерії або її гілок, то розвиток колатерального кровотоку є безнадійним [21]. Тому при повільному розвитку про-

цесу встановлюється повноцінний колатеральний кровообіг і ураження мозку не виникає [10].

У деяких випадках інфаркт мозку може розвинути при різкому (критичному) звуженні (на 70-80%) атеросклеротично зміненої судини, коли уражені атеросклерозом інші судини не можуть забезпечити адекватного колатерального кровопостачання ураженої ділянки [10]. При ультразвуковому дослідженні екстракраніальних судин реєструється стеноз магістральних артерій, переважно критичний або субкритичний. Нерідко стенозуюча бляшка на стороні, відповідній неврологічному дефіциту, має деструктивну поверхню з прилеглим до неї тромбом, або бляшка зруйнована взагалі [20].

Дослідники I. Shinsuke, F. Kazuhiko (2015) виявили, що атеротромботичний інсульт починається переважно в ранкові години з подальшим поступовим наростанням симптоматики. Спостерігаються помірні порушення свідомості; пацієнтів у стані коми зареєстровано не було. Через добу, як правило, розвивається помірний або важкий неврологічний дефіцит [10, 20].

Часто розвитку АТІ передують транзиторна ішемічна атака, яка, як правило, відмічається вночі під час сну або ближче до ранкових годин, коли фіксують низький артеріальний тиск [23].

Клінічні прояви атеротромботичного інсульту залежать від судини, яка уражена. Різні ділянки обструкції зумовлюють різні оклюзійні синдроми (синдром каротидної артерії, синдром вертебро-базиллярної системи, синдром середньої мозкової артерії) [24].

За результатами дослідження Т.С. Міщенко, Н.В. Овсянникової, В.В. Лебединець (2011), у неврологічному статусі гострого періоду атеротромботичного інсульту переважали: геміпарези і геміплегії контрлатеральних ішемічному вогнищу кінцівок. Ступінь парезу залежить від ділянки оклюзії та дистальної перфузії. У 87 (88,8%) пацієнтів спостерігалися порушення м'язового тону переважно у вигляді підвищення по спастичному типу в паретичних кінцівках (відзначалося у 68 (69,4%) пацієнтів); центральний парез мимічної мускулатури відзначався в 37 (37,8%) хворих; розлад чутливості в обстежених хворих виявлявся переважно у вигляді гемігіпестезії і відзначався в 43 (43,9%) пацієнтів; геміанопсія — в 11 (11,2%) хворих; псевдобульбарний синдром — у 16 (16,3%) пацієнтів; бульбарні порушення — в 11 (11,2%) хворих [11].

У відновному періоді АТІ (через 3-6 міс.) зменшувалася загально мозкова симптоматика (головний біль, запаморочення), а також спостерігався регрес рухових та мовних порушень. Клінічно переважали рухові порушення, рідше — порушення чутливості [20].

За результатами дослідження Norihiro Suzuki, Motoki Sato та ін. (2011) було встановлено, що у хворих, які перенесли атеротромботичний інсульт, ризик розвитку повторного ішемічного інсульту у два рази вищий, ніж у хворих із першим інсультом (5,02% проти 3,59%; $p=0,0313$). У багаточинниковому регресій-

ному аналізі рецидивуючий ішемічний інсульт значно пов'язаний із віком ($p=0,0033$), наявністю діабету ($p=0,0129$) й окружністю талії ≥ 80 см ($p=0,0056$) [26]. Зв'язок цукрового діабету та ризик повторного інсульту було досліджено Н. Vokura, S. Kobayashi, S. Yamaguchi, K. Takahashi, K. Iijima, A. Nagai, H. Oguro (2006) та встановлено, що повторний інсульт у пацієнтів із цукровим діабетом спостерігається в два рази частіше, ніж у хворих без цукрового діабету (33,0% проти 26,9%; $p<0,0001$). Також було виявлено, що у хворих, які мали цукровий діабет, спостерігалось гірше відновлення неврологічного дефіциту, ніж у тих, які не мали цукрового діабету [27].

Розвиток інфаркту на тлі атеросклеротичного ураження судин головного мозку в близько третини випадків супроводжується виникненням когнітивних порушень аж до розвитку деменції. За даними дослідження Н.С. Сич, В.І. Боброва, І.С. Зогуля (2009), було виявлено, що у хворих з АТІ, на відміну від КЕІ та лакунарного, більше відмічалось випадків когнітивних порушень помірного та середнього ступеня тяжкості [15].

За деякими даними, ризик післяінсультної когнітивної дисфункції (ПІКД) вищий після перенесеного атеротромботичного інсульту, ніж після лакунарного або кардіоемболічного [19, 36]. Когнітивна дисфункція обумовлена інтегративною взаємодією осередкової деструкції (внаслідок МІ) і дифузними змінами переважно медіобазальних утворень та гіпоперфузією мозкової тканини. У ряді досліджень відзначено зв'язок розвитку ПІКД із важкістю неврологічного дефіциту [19, 36].

Дослідники O.S. Levin, N.I. Usoltseva, M.A. Dudarova (2009) показали прямий кореляційний зв'язок ступеня когнітивних порушень та тяжкості інсульту в гострому періоді. Когнітивні порушення були більше виражені за наявності соматичних ускладнень у хворих з атеротромботичним інсультом, ніж при таких у хворих із кардіоемболічним, лакунарним і кріптогенним підтипами, так само і при повторному інсульті. Дослідники відмітили, що ступінь когнітивних розладів не залежав від рівня артеріального тиску при надходженні, але він був вищий, коли підвищений артеріальний тиск зберігався наприкінці першого дня і першого тижня після інсульту. Навпаки, когнітивні розлади, які були зафіксовані через 3 та 6 місяців після інсульту, мали негативний кореляційний зв'язок із функціональним статусом, оціненим модифікованою шкалою Ренкіна [37].

Друге місце в структурі ішемічного інсульту (згідно з класифікаційною системою TOAST, прийнятою в 1993 році) посідає кардіоемболічний інсульт (КЕІ), поступаючись лише атеротромботичному [28], та становить 20-30% у загальній структурі ішемічного інсульту [9]. Інсульт, що пов'язаний із фібриляцією передсердь (ФП), асоціюється з більш високою смертністю, вищою інвалідністю, тривалістю перебування хворого в стаціонарі і з меншими шансами бути випи-саним додому, ніж інсульт, не пов'язаний із ФП [29].

Встановлено понад 20 нозологічних форм кардіальної патології — джерел церебральної емболії, патогенетична роль яких у розвитку інсульту на сьогодні доведена.

Причини КЕІ можуть бути розподілені на три основні групи:

- патологія камер серця та його стінки (кардіоміопатії, гіпокінезія або акінезія ділянки стінки шлуночка після інфаркту, аневризми міжпередсердної перегородки, шлуночкова аневризма, місома передсердя, дефекти перегородки, відкрите овальне вікно);
- клапанна дисфункція (ревматична мітральна та аортальна клапанна хвороба серця, клапанні протези, бактеріальний ендокардит, пролапс мітрального клапана, кальцифікація мітрального кільця);
- аритмії, частково ФП та синдром слабкості синусового вузла [30].

Найбільш частими серед них є неклапанна ФП (20%), ревматичні захворювання серця (10%), вентрикулярні тромби (10%), інфаркт міокарда (10%), наявність штучних клапанів (5%), інші захворювання (15%) [9].

Згідно з дослідженнями А.В. Фоякіна та Л.А. Гераскіної, в етіології інсульту провідне місце посідає пароксизмальна форма ФП, яка була зареєстрована як ізольоване кардіальне порушення у 22,1% хворих із кардіоемболічним інсультом, тоді як постійна форма як окрема причина інсульту була виявлена лише в 9,6% хворих. При пароксизмальній формі миготливої аритмії умови, що створюють схильність до емболізації, відбуваються, як правило, після відновлення синусового ритму, коли відновлення скорочення вушка лівого передсердя сприяє відриву тромботичного матеріалу, який там знаходиться, та його надходженню до кровотоку. При постійній формі миготливої аритмії, яка характеризується постійною акінезією вушка лівого передсердя, відсутня механічна дія на тромб, тому ризик емболізації може бути суттєво меншим [3].

Постінфарктні зміни лівого шлуночка залишаються другою за частотою причиною кардіогенної емболії. Гіпокінетичний сегмент здатний викликати внутрішньошлуночкові циркуляторні порушення і призвести до утворення між трабекулами дрібних тромбів, які в подальшому виступають джерелом емболії. Водночас тромби в хронічних лівошлуночкових аневризмах нечасто викликають емболію, адже ізольовані від гідравлічних сил, що діють всередині просвіту. Гострий інфаркт міокарда (ГІМ) рідко буває причиною КЕІ — не більше 1%, що можливо пояснити широким застосуванням антикоагулянтної терапії в даній категорії пацієнтів [2, 31]. Однак є дані про те, що частіше інсульт зустрічається у хворих із ГІМ, але доведено, якщо хворі отримували антитромбоцитарну та антикоагулянтну терапію протягом перших 48 год, зменшується ризик виникнення інсульту під час перебування в стаціонарі [32].

Кардіогенні емболи можуть бути будь-якого розміру, але ті, що виникають із камер серця, часто є великими й тому призводять до механічного закриття та спричиняють рефлекторний спазм як основної судинної магістралі, так і її колатералей, що часто призводить до тяжкого інсульту, інвалідності та смерті [7, 33]. Завдяки їх великому розміру емболи з течією крові надходять у більшості випадків до внутрішньомозкових судин та спричиняють масивний стріокапсулярний або множинні інфаркти. У зв'язку з анатомічною будовою судин головного мозку кардіальні емболи частіше спричиняють закупорку середньої мозкової артерії на різних рівнях залежно від розміру ембола. Частіше емболізується ліва середня мозкова артерія (СМА) як дрібними, так і великими за розмірами емболами, права СМА емболізується невеликими за розміром емболами. Рідше уражаються судини вертебро-базиллярного басейну [4].

У хворих із ФП унаслідок нерегулярних скорочень шлуночків, втрати систоли передсердь і збільшення кінцевого діастолічного опору ЛШ погіршується його функція. Це супроводжується порушенням наповнення шлуночків унаслідок скорочення діастолі, зменшенням серцевого викиду, що призводить до стазу крові в лівому передсерді. Найбільше зменшується швидкість кровотоку у вушці лівого передсердя, що підтверджується у вигляді спонтанного ехосигналу при черезстравохідній ехографії (у 90% випадків джерелом тромбоемболії є вушко лівого передсердя у хворих із неклапанною ФП) [16]. Даний стан призводить до гемостатичного дисбалансу та порушення мікроциркуляції, що включає в себе активацію гемостазу і тромбоцитів, а також запалення і порушення чинників росту [6].

На сьогодні відомо, що ендотелій ендокарда є бар'єром між кров'ю і тромбогенною тканиною субендокарда. Структурно і функціонально інтактний ендокард не зумовлює активації каскаду згортання крові і не стимулює адгезію тромбоцитів та інших клітинних елементів крові. Біологічна здатність ендотелію підтримувати високий антитромбогенний потенціал значною мірою залежить від клітинної морфології ендокарда. Порушення параметрів кровотоку зі збільшенням турбулентності потоку здатне модифікувати структуру (поява дезорієнтації клітин) і функцію ендотелію, що супроводжується зменшенням або втратою ендотелієм своїх антитромбогенних властивостей [13] та призводить до перетворення атромбогенного ендокарда у вогнище тромбоутворення через адгезію та агрегацію тромбоцитів і додаткового утворення тромбіну, який, у свою чергу, веде до перетворення фібриногену на фібрин.

Паралельно процесу тромбоутворення проходить процес активації фібринолізу. Ключовим проферментом системи фібринолізу є плазміноген, який після активації ендогенними або екзогенними активаторами перетворюється на активний фермент — плазмін.

Функціонування фібринолітичної системи обумовлено збалансованою взаємодією активаторів та

інгібіторів плазміногену. Активатори плазміногену з точки зору їх фізіологічного і патофізіологічного значення можуть бути природного (фізіологічного) та бактеріального походження. Фізіологічні активатори: тканинний активатор плазміногену (синтезується в клітинах ендотелію, що вистилає судини), урокіназа (синтезується нирковим епітелієм). До бактеріальних активаторів плазміногену відносять стрептокіназу (продукується гемолітичним стрептококом груп А, С) та стафілокіназу (продукують певні штами стафілококів) [13]. Інгібування фібринолізу може відбуватися внаслідок дії інгібіторів активаторів плазміногену типу I, II або III (ПАІ-1, ПАІ-2 і ПАІ-3) або α_2 -антиплазміном [34].

У результаті комплексного клініко-інструментально-лабораторного дослідження можливо виявити найбільш імовірну причину виникнення інсульту та простежити механізми його розвитку, після чого встановити патогенетичний підтип інсульту. На сьогодні, на жаль, немає золотого стандарту для встановлення діагнозу KEI, але існують певні критерії, на які звертають увагу: клінічна картина, наявність кардіального джерела емболії, виключення каротидного і/або церебрального атеросклерозу або інших причин для розвитку інсульту [3].

Клінічна картина KEI характеризується раптовим розвитком із максимальним неврологічним дефіцитом (<5 хв), що спостерігається в 47-74% випадків, або зниженням рівня свідомості на початку захворювання в 19-31% випадків [33]. У дослідженні Timsit та ін. [35] зміна свідомості є важливим прогностичним чинником кардіоемболічного інфаркту головного мозку порівняно з атеротромботичним інсультом. У 4,7-12% випадків кардіоемболічного інсульту відмічається раптовий регрес симптомів («синдром, що зникає на очах»), що може бути пов'язано з дистальною міграцією ембола та наступною реканалізацією закупореної судини внаслідок активації фібринолітичної системи крові. У 75% хворих із KEI спостерігається геморагічна трансформація (ГТ) вогнища ішемії, що може виникати як у ранні, так і в пізні терміни після розвитку ішемічного інсульту (Hart et al., Veghi et al.) [12]. ГТ буває двох типів: петехіальний або мультифокальний геморагічний інфаркт, який, як правило, безсимптомний, і вторинна паренхіматозна гематома, що маніфестує появою нових вогнищевих неврологічних симптомів та призводить до погіршення клінічної картини [3]. Традиційним поясненням геморагічної трансформації є те, що спричинений тромбозом великої артерії інфаркт супроводжується локальним спазмом даної судини. При зменшенні спазму виникає фрагментування тромбу і його міграція дистально, що викликає некроз тканин і ушкодження судинної стінки з капілярною реперфузією [35].

За результатами дослідження Л.Г. Крилової та співавт. [6] на базі Челябінської державної медичної академії встановлено залежність між ступенем неврологічного дефіциту та показників гемостазу.

У хворих із легким ступенем неврологічного дефіциту відмічалась незначна активація в прокоагулянтній системі гемостазу, помірна активація фібринолізу і відсутність змін в антикоагулянтній системі. У хворих із середнім ступенем неврологічного дефіциту відмічалось збільшення коагуляційного потенціалу крові та депресія внутрішнього механізму активації фібринолізу, що пояснюють недостатністю калікреїн-кінінової системи у хворих з ішемічним інсультом на тлі гіпертонічної хвороби. У хворих із важким неврологічним дефіцитом відмічалось вірогідне підвищення всіх коагуляційних параметрів крові порівняно із хворими з легким неврологічним дефіцитом. Відмічались гіперкоагуляція, синдром пригнічення фібринолізу та пригнічення протизгортальної системи, що пов'язано зі зниженою реактивністю організму.

На темпи відновлення порушених неврологічних функцій впливають і когнітивні зміни. Виявлення та корекція таких порушень є важливою ланкою реабілітаційних заходів у хворих із гострою ішемією головного мозку.

Частота розвитку когнітивних порушень у післяінсультний період може досягати 82% [38]. Через 2 тижні після перенесеного інсульту той чи інший ступінь когнітивних порушень був виявлений у 91% хворих [39].

Н.І. Усольцева показала, що в пацієнтів із кардіоемболічним та атеротромботичним підтипами ішемічного інсульту розвиваються більш виражені когнітивні порушення, ніж у хворих із криптогенним та лакунарним підтипами ішемічного інсульту [8].

Порушення когнітивних та емоційних функцій перебігає на тлі значних структурних змін тканин мозку за рахунок пригнічення біоенергетичних процесів, розвитку глутаматної ексайтотоксичності, гіперпродукції активних форм кисню, змін активності про- та антиоксидантних систем, які призводять до апоптозу, активація якого за рахунок збільшення рівня прозапальних цитокінів та нейробілоків є першою причиною розвитку стійких порушень когнітивно-мнестичних функцій [25].

Результати метааналізу S. Kalantarian [17], що включав 21 наукове дослідження, показали, що існує вірогідний зв'язок між ФП та когнітивними розладами незалежно від інсульту в анамнезі [22]. ФП характеризується швидким розвитком когнітивної дисфункції, включаючи проблеми з увагою, пам'яттю та мовою, яка виникає у 2 рази частіше у хворих із ФП, причому незалежно від наявності інсульту в анамнезі. Поширеність деменції у хворих із діагностованою протягом останніх 5 років ФП становить 10,5%, можливими причинами якої є церебральна мікроемболізація внаслідок відсутності механічної активності лівого передсердя та створення умов для утворення та міграції емболів до судин головного мозку, а також нестабільність перфузії мозку внаслідок варіабельності ритму серця з розвитком асимптомних церебральних інфарктів.

Таким чином, залишається не до кінця вивченим питання патогенетичної основи розвитку атеротромботичного та кардіоемболічного підтипів ішемічного інсульту. Немає чітко вивчених показників системи гемостазу, які можна було б використати для визначення варіанта ішемічного інсульту.

Дисбаланс у системі гемостазу наявний при обох підтипах інсульту, але залишається до кінця не вивченим його взаємозв'язок із важкістю неврологічного та когнітивного дефіциту. Дані кореляційні взаємозв'язки можуть бути прогностичними для визначення перебігу ішемічного інсульту.

Список використаної літератури

1. Ярынкина Е.А. Цереброваскулярная патология и профилактика инсульта у больных с артериальной гипертензией // Газета «Здоровье Украины». — 2015. — № 1. — С. 23-27.
2. Гераскина Л.А. Кардиоэмболический инсульт: многообразие причин и современные подходы к профилактике // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. — 2013. — № 4. — С. 60-65.
3. Кузнецова С.М. Кардиоэмболический инсульт: патогенез, клиника, терапия // Медицинская газета «Здоров'я України». — 2012. — № 7 (284). — С. 32-33.
4. Муравська О.М., Вінчук С.М. Підтипи ішемічного інсульту у хворих після розвитку інфаркту міокарда // Український медичний часопис. — № 3 (41). — 2004. — С. 112-115.
5. Аронов Д.М. Некоторые аспекты патогенеза атеросклероза / В.П. Лупанов // Атеросклероз и дислипидемии. — 2011. — № 1. — С. 48-56.
6. Крылова Л.Г. Патология гемостаза в остром периоде ишемического инсульта в зависимости от степени тяжести / Г.Н. Бельская, О.Л. Колесников // Известия Челябинского научного центра. — 2004. — № 2 (23). — С. 178-181.
7. Мошенська О.П. Фатальний ішемічний інсульт: особливості найгострішого періоду // Укр. Мед. Часопис. — 2011. — № 1 (81). — С. 95-100.
8. Усольцева Н.И. Динамика двигательных и нейропсихологических функций в остром и раннем восстановительном периоде ишемического инсульта: Автореф. Дис. ...канд. мед. наук: 14.01.15. — М., 2011. — 25 с.
9. Харченко Т.А. Актуальные вопросы профилактики инсульта // Укр. Мед. Часопис. — 2011. — № 6 (86). — С. 26-27.
10. Евтушенко С.К. Возрастные особенности подтипов ишемического инсульта / В.А. Симонян, А.В. Сергиенко // Газета «Новости медицины и фармации» Неврология (тематический номер). — 2011. — С. 52-58.
11. Мищенко Т.С., Овсянникова Н.В., Лебединец В.В. Факторы риска и клинические особенности у больных с различными подтипами ишемического инсульта // Международный медицинский журнал. — 2011. — № 3. — С. 27-32.
12. Зозуля І.С. Інфаркт міокарда і кардіогенний ішемічний інсульт / О.М. Муравська // Укр. Мед. Часопис. — 2007. — № 4 (60). — С. 47-52.
13. Грицай Н.Н. Система гемостаза при нарушении мозгового кровообращения / В.П. Мищенко, В.А. Пинчук // Международный неврологический журнал. — 2006. — № 5 (9). — С. 15-19.
14. Довбонос Т.А. Геморагічна трансформація інфаркту мозку: клінічні прояви, діагностика та лікування: Автореф. Дис. ...канд. мед. наук: 14.01.15. — К., 2003. — 23 с.
15. Сич Н.С., Боброва В.І., Зозуля І.С. Чинники ризику та характер когнітивних порушень у осіб з різними підтипами інфаркту мозку в гострому періоді // Буковинський медичний вісник. — 2009. — Том 13, № 4. — С. 247-249.
16. Руководящие принципы по лечению фибрилляции предсердий. — 2010.
17. Сычев О.С. Фибрилляция предсердий. Современные подходы к лечению и профилактике осложненных у пациентов с сопутствующей патологией сердца // Укр. Мед. Часопис. — 2011. — № 6. — С. 54-58.
18. Rothwell P.M. Atherothrombosis and ischaemic stroke // BMJ. — 2007. — Feb 24. — 334 (7590). — P. 379-380.
19. Madureira S., Guerreiro M., Ferro J.M. Dementia and cognitive impairment three months after stroke // Eur. J. Neurol. — 2001. — 8. — P. 621-627.
20. Ueda S., Fujitsu K., Inomori S., Kuwabara T. Thrombotic Occlusion of the Middle Cerebral Artery Stroke September. — 2015. — 17, Vol. 46 (Issue 9).
21. Reeves G., Swenson R.S. Disorders of the Nervous System A Primer Alexander. — 2008.
22. Stern S.A., Mansour M.S., Ruskin J.N. Cognitive Impairment Associated With Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis Kalantarian // Ann. Intern. Med. — 2013. — Vol. 158. — P. 338-346.
23. Yale University School of Medicine heart book / Medical editors, Barry L. Zaret, Marvin Moser, Lawrence S. Cohen. Editorial director, Genell J. Subak-Sharpe, 1992. — P. 221-222.
24. Understanding pathophysiology / Sue E. Huether, Kathryn L. McCance, Valentina L. Brashers, Neal S. Rote 5th ed. 31 Jan 2012 United States.
25. Miljenka-Jelena Jurašić Stroke and Dementia in Atrial Fibrillation / Sandra Morović, Sonja Antić, Iris Zavoreo and Vida Demarin // Basic Research and Clinical Applications Edited by Prof. Jong-Il Choi. — 2012. — Vol. 2. — P. 32-37.
26. Suzuki N., Sato M., Houkin K., Terayama Y., Uchiyama S., Daida H., Shigematsu H., Goto S., Tanaka K., Origasa H., Miyamoto S., Minematsu K., Matsumoto M., Yasushi O. One-Year Atherothrombotic Vascular Events Rates in Outpatients with Recent Non-Cardioembolic Ischemic Stroke: The EVEREST (Effective Vascular Event REduction after Stroke) Registry May 2012. — Vol. 21. — Issue 4. — P. 245-253.
27. Bokura H., Kobayashi S., Yamaguchi S., Takahashi K., Iijima K., Nagai A., Oguro H. Clinical characteristics and prognosis in stroke patients with diabetes mellitus: retrospective evaluation using the Japanese Standard Stroke Registry database (JSSRS) No To Shinkei. — 2006, Feb. — Vol. 58 (2). — P. 135-139.
28. Adams H. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment / B. Bendixen, L. Kappelle, J. Biller, B. Love, D. Gordon, E. Marsh // Stroke. — 1993. — № 24 (1). — P. 35-41.
29. Gregory Y. Stroke prevention in atrial fibrillation: a systematic review / H. Lip, D.A. Lane // JAMA. — 2015. — 313 (19). — P. 1950-1962.
30. Megan C. Leary Cardioembolic stroke: An update on etiology, diagnosis and management / Louis R. Caplan // Annals of Indian Academy of Neurology. — 2008. — Vol. 11. — P. 52-63.
31. Arboix A. Cardiovascular risk factors for acute stroke: Risk profiles in the different subtypes of ischemic stroke // World Journal of Clinical Cases. — 2015. — Vol. 16, 3 (5). — P. 418-429.
32. Hachet O. Frequency and predictors of stroke after acute myocardial infarction: specific aspects of in-hospital and postdischarge events / C. Guenancia, K. Stamboul, B. Daubail, R. Carole, Y. Bejot, V. Yameogo, A. Gudjoncik, Y. Cottin, M. Giroud, L. Lorgis // Stroke. — 2014. — Vol. 45 (12). — P. 3514-3520.
33. Adria Arboix and Josefina Alio Cardioembolic Stroke: Clinical Features, Specific Cardiac Disorders and Prognosis // Current Cardiology Reviews. — 2010. — № 6. — P. 150-161.
34. Projahn D. Platelets: key players in vascular inflammation / R.R. Koenen // Leukoc Biol. — 2012. — Vol. 92 (6). — P. 1167-1175.
35. Arboix A. Acute Cardioembolic Cerebral Infarction: Answers to Clinical / Josefina Alio // Questions Current Cardiology Reviews. — 2012. — Vol. 8 (1). — P. 54-67.
36. Leys D., Henon H., Mackowiak-Cordoliani M.A., Pasquier F. Poststroke dementia // Lancet Neurol. — 2005. — P. 752-759.
37. Levin O.S., Usoltseva N.I., Dudarova M.A. Cognitive disorders in the early rehabilitative period of ischemic stroke Russian Medical Journal. — 2009. — № 4. — P. 20.
38. Rasquin S.M., Lodder J., Ponds R.W. et al. Cognitive functioning after stroke: a one-year follow up study // Dement. Geriatr. Cogn. Disord. — 2004. — № 18. — P. 138-144.
39. Jaillard A., Naegel B., Trabucco-Miguel S., Le Bas J.F., Hommel M. Hidden dysfunctioning in subacute stroke // Stroke. — 2009. — № 40. — P. 2473-2479.

Надійшла до редакції 12.10.2015