УДК 616.8–085.2/.3

В.С. Мельник

ВПЛИВ ЕНДОГЕННИХ АКТИВАТОРІВ ТА ІНГІБІТОРІВ СИСТЕМИ ФІБРИНОЛІЗУ НА КОГНІТИВНИЙ ДЕФІЦИТ У ХВОРИХ З ІШЕМІЧНИМ ІНСУЛЬТОМ

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

Ключові слова: ішемічний інсульт, фібриноліз, когнітивний дефіцит, активатори та інгібітори фібринолізу.

У нашій публікації наведені результати дослідження показників фібринолітичної ланки гемостазу у першу добу ішемічного інсульту та їх вплив на динаміку когнітивного дефіциту впродовж перших двох тижнів захворювання. Вірогідного зв'язку між показниками активності системи фібринолізу при госпіталізації в стаціонар та вираженістю когнітивного дефіциту на 7 добу захворювання не встановлено. Підвищення активності таких інгібіторів фібринолізу, як альфа-2 антиплазмін та PAI-1, у перші години інсульту, вірогідно асоціюється з розвитком помірної та тяжкої постінсультної деменції на 14 добу захворювання. Достатній рівень активності протеїну С у перші години інсульту асоціюється з повним відновленням когнітивних функцій на 14 добу захворювання, а знижений – із розвитком помірної та тяжкої деменції. Ризик помірної та тяжкої постінсультної деменції на 14 добу захворювання також залежав від подовження часу лізису еуглобулінового згустка в перші години інсульту.

Ішемічний інсульт є провідною причиною інвалідності не тільки внаслідок впливу на рухові та чутливі функції, а й внаслідок розвитку післяінсультної когнітивної дисфункції. З підвищеним ризиком цієї дисфункції асоціюються старший вік, низький рівень освіти, тяжкі попередні патологічні зміни у паренхімі мозку, цукровий діабет, фібриляція передсердь і особливо повторні інсульти [2, 7]. Частота розвитку когнітивних порушень у післяінсультний період може досягати 82% [4]. Через 2 тижні після перенесеного інсульту когнітивні порушення різного ступеня вираженості були виявлені у 91% хворих [6].

Когнітивні порушення впливають на темпи відновлення порушених неврологічних функцій. Виявлення та корекція таких порушень є важливою ланкою реабілітаційних заходів у хворих із гострою ішемією головного мозку. Порушення когнітивних та емоційних функцій перебігає на фоні значних структурних змін тканин мозку за рахунок пригнічення біоенергетичних процесів, розвитку глутаматної екзайтотоксичності, гіперпродукції активних форм кисню, змін активності про- та антиоксидантних систем, які призводять до апоптозу, активація якого, за рахунок збільшення рівнів прозапальних цитокінів та нейробілків, є першою причиною розвитку стійких порушень когнітивно-мнестичних функцій.

Достатня активність фібринолітичної системи крові може зумовлювати швидку реканалізацію судини внаслідок розщеплення фібрину під дією плазміну [3], який утворюється з плазміногену та призводить до регресу неврологічного та когнітивного дефіциту, а внаслідок високої активності інгібіторів фібринолізу реканалізація судин може сповільнюватись та призводити до незворотних ішемічних змін в тканині головного мозку, що зумовлює несприятливі наслідки ішемічного інсульту [8]. Регулювання процесу фібринолізу відбувається на рівні інгібіторів активаторів плазміногену 1, 2, 3-го типів або α_2-антиплазміну, які є інгібіторами серинових протеїназ. На всіх етапах згортання крові функціонують механізми самообмеження цього процесу за рахунок наявності в плазмі крові системи природних антикоагулянтів: антитромбіну Ш, гепарину, протеїнів С і S тощо. Це має важливе значення, оскільки виснаження адаптаційного потенціалу системи гемостазу пов'язане зі зниженням АТ Ш, що сприяє прогресуванню згортання і створює гепаринорезистентність різного ступеня. Під терміном "фібриноліз" мають на увазі ферментативний процес лізису згустків фібрину, який відіграє головну роль у підтримці крові у рідкому стані, перешкоджаючи, на противагу системі згортання крові, внутрішньосудинному тромбоутворенню. Окрім цього, фібриноліз забезпечує розчинення та видалення позаклітинних відкладень фібрину, які знаходяться поза кровообігом: у ниркових канальцях, матці, сльозовому каналі, жовчних протоках, канальцях грудних залоз тощо [1, 5]. Ключовим проферментом системи фібринолізу є плазміноген – одноланцюговий глюкопротеїд плазми крові, який після активації ендогенними або екзогенними активаторами перетворюється на активний фермент плазмін. Функціонування фібринолітичної системи обумовлене збалансованою взаємодією активаторів та інгібіторів плазміногену.

Мета дослідження – встановити вплив ендогенних активаторів та інгібіторів системи фібринолізу на динаміку когнітивного дефіциту у хворих з ішемічним інсультом.

Матеріали та методи дослідження

У дослідження включено 105 хворих, з яких 52 (52,8%) жінки та 53 (50,5%) чоловіки, їх середній вік (70,8±10,7) роки. Хворі перебували на стаціонарному лікуванні в I та II неврологічних відділеннях Київської міської клінічної

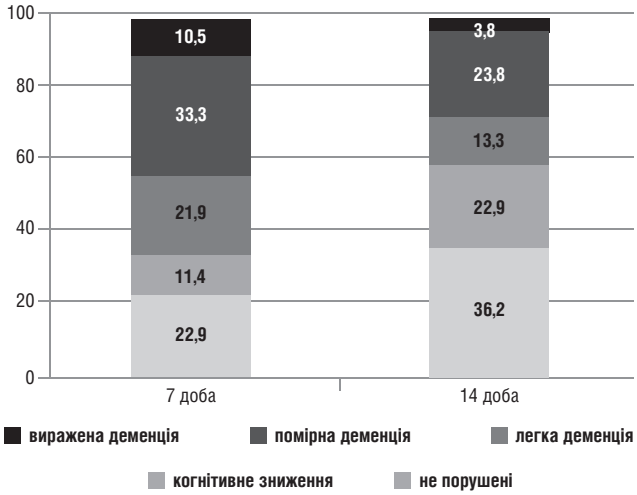

Рис. 1. Розподіл хворих за ступенем порушення когнітивних функцій на 7 та 14 доби ішемічного інсульту (MMSE, %).

лікарні №4. Діагноз ішемічного інсульту був підтверджений нейровізуалізаційно (КТ або МРТ головного мозку).

Усі хворі або їхні родичі були попереджені та давали згоду на участь у клінічному дослідженні.

Дослідження вищих психічних функцій проводили скринінговим методом з використанням шкали MMSE, яка включає 12 завдань, що відображають основні показники когнітивних функцій. Оцінювали: орієнтування у часі та місці, рахунок, слухомовна пам'ять, називання показаних предметів, повторення фрази, розуміння команди, читання, письмо і малюнок. Ця методика досить проста та зручна для використання в повсякденній практиці. Згідно з поставленою метою, ми використали наступну оцінку рівня балів MMSE: 30–26 – когнітивні функції не порушені, 25–23 – когнітивне зниження, 22–20 – легка постінсультна деменція, ≤ 19 помірна постінсультна деменція, ≤12 – виражена постінсультна деменція. Обстеження проводили на 7 та на 14 доби перебування хворого в стаціонарі.

При госпіталізації в стаціонар проводили забір венозної крові з наступним її центрифугуванням та виділенням плазми, формених елементів крові та оцінкою основних біохімічних параметрів гемостазу (активність плазміногену, α_2-антиплазміногену, протеїну С, тканинного активатора плазміногену (t-PA), інгібітора тканинного активатора плазміногену (PAI-1), а також загальний час лізису еуглобулінової фракції плазми крові та XIIa-залежний фібриноліз).

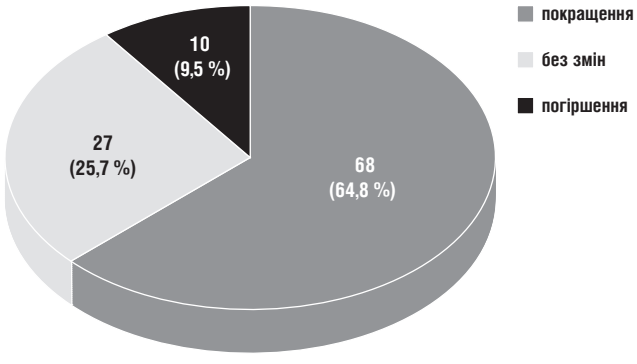

Рис. 2. Динаміка когнітивних функцій у хворих з ішемічним інсультом на 14 добу (%).

Для обробки цифрового матеріалу використовували пакет програм базової статистики SPSS Statistics 17.0. Проводили однофакторний дисперсійний аналіз ANOVA. Достовірність отриманих результатів оцінювали за допомогою критерію $\chi 2$ (критерій узгодженості Пірсона).

Результати та їх обговорення

За вихідним рівнем неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS хворі поділялись наступним чином: у 46 (43,9%) хворих діагностовано легкі неврологічні порушення ((6,7±1,5) бали), у 40 (38,0%) – середнього ступеня тяжкості ((10,5±1,2) бали), у 9 (8,6%) – тяжкий неврологічний дефіцит ((13,5±0,6) бали) та у 10 (9,5%) хворих зареєстрований надто тяжкий неврологічний дефіцит ((17,4±2,7) бали).

На 7 добу захворювання ми вивчали когнітивні функції у обстежених хворих. Було встановлено, що середній бал за шкалою MMSE становив (20,4±5,7) та відповідав помірній постінсультній деменції. У 24 (22,9%) хворих когнітивні функції були не порушені ((27,9±1,2) бали), у 12 (11,4%) зареєстровано когнітивне зниження ((23,75±0,7) бали), ще у 23 (21,9%) – легка, у 35 (33,3%) помірна, а у 11 (10,5%) – виражена постінсультна деменція ((21,2±0,9), (16,8±1,6) та (9±2,9) бали відповідно).

У більшості хворих ми спостерігали позитивну динаміку відновлення когнітивних функцій. На 14 добу середній бал за шкалою MMSE відповідав помірному когнітивному зниженню та становив (23,1±4,9). Когнітивні функції були не порушені у 38 (36,2%) хворих ((27,7±1,3) бали), у 24 (22,9%) зареєстровано когнітивне зниження ((24,6±0,8) бали), у 14 (13,3%) – легка, у 25 (23,8%) помірна, а у 4 (3,8%) – виражена постінсультна деменція ((21,2±1,0), (17,7±1,6) та (10,0±2,4) бали відповідно) (рис. 1).

Проведений аналіз показав, що з 105 обстежених хворих покращення когнітивних функцій спостерігалось у 68 (64,8%), відсутність динаміки виявлена у 27 (25,7%), негативна динаміка – у 10 (9,5%) хворих (рис. 2).

Ми провели однофакторний дисперсійний аналіз впливу показників фібринолітичної активності плазми крові при госпіталізації до стаціонару на ступінь когнітивних функцій на 7 та 14 доби захворювання. Вивчали вплив активності плазміногену, альфа-2 антиплазміну, протеїну С, PAI-1, t-PA, а також часу лізису еуглобулінів та Хагеман-залежного фібринолізу. Достовірного зв'язку між показниками системи фібринолізу та когнітивним дефіцитом на 7 добу захворювання не встановлено (табл. 1).

Під час аналізу показників активності системи фібринолізу при госпіталізації до стаціонару у хворих з різним ступенем вираженості когнітивного дефіциту на 14 добу захворювання (табл. 2) було встановлено, що у хворих з помірною та вираженою деменцією реєструвалась вірогідно вища активність основного швидкодіючого інгібітора плазміну – альфа-2 антиплазміну ((87,64±7,4)% та (89,75±7,4) % відповідно; у хворих без когнітивного дефіциту – (82,87±13,3)%, $p<0,05$).

Таблиця 1. Однофакторний дисперсійний аналіз ANOVA впливу показників системи фібринолізу при госпіталізації в стаціонар на ступінь когнітивних функцій на 7 добу захворювання

		Сума квадратів	Ст.св.	Середній квадрат	F	p
Активність плазміногену, %	між групами	362,2	4	90,549	0,805	0,525
	всередині груп	11253,9	100	112,540		
	в цілому	11616,2	104			
Активність альфа-2 антиплазмін, %	між групами	226,1	4	56,521	0,554	0,697
	всередині груп	10206,1	100	102,061		
	в цілому	10432,2	104			
Активність протеїну С, %	між групами	8625,9	4	2156,482	1,815	0,132
	всередині груп	118788,1	100	1187,881		
	в цілому	127414,0	104			
Активність PAI-1, у.о./мл	між групами	0,006	4	0,001	0,617	0,651
	всередині груп	0,223	100	0,002		
	в цілому	0,229	104			
Активність t-PA, у.о./мл	між групами	0,001	4	0,000	0,844	0,500
	всередині груп	0,04	100	0,000		
	в цілому	0,04	104			
Час лізису еуглобулінів, год	між групами	1,73	4	0,433	0,826	0,511
	всередині груп	52,34	100	0,523		
	в цілому	54,07	104			
Хагеман-залежний фібриноліз, хв	між групами	21,4	4	5,355	0,596	0,667
	всередині груп	898,7	100	8,988		
	в цілому	920,1	104			

Таблиця 2. Зіставлення показників системи фібринолізу при госпіталізації в стаціонар зі ступенем вираженості когнітивного дефіциту на 14 добу захворювання

		M	m	Стд. похибка	95% довірчий інтервал	
					нижня межа	верхня межа
Активність плазміногену, %	не порушені	87,82	8,8	1,4	84,92	90,71
	когнітивне зниження	89,42	9,5	1,9	85,40	93,44
	легка постінсультна деменція	87,07	9,1	2,4	81,79	92,35
	помірна постінсультна деменція	87,24	14,7	2,9	81,13	93,35
	виражена постінсультна деменція	86,25	8,0	4,0	71,43	97,07
Активність альфа-2 антиплазмін, %	не порушені	82,87	13,3	2,1	78,48	87,26
	когнітивне зниження	83,96	8,1	1,6	80,52	87,39
	легка постінсультна деменція	84,93	6,3	1,6	81,27	88,59
	помірна постінсультна деменція	87,64*	7,4	1,4	84,57	90,71
	виражена постінсультна деменція	89,75*	4,8	2,4	78,02	89,88
Активність протеїну С, %	не порушені	83,53	22,6	6,9	69,50	97,55
	когнітивне зниження	78,17	19,0	3,8	67,13	83,20
	легка постінсультна деменція	77,71	28,8	7,7	62,03	95,40
	помірна постінсультна деменція	75,36*	26,1	7,2	60,43	90,29
	виражена постінсультна деменція	74,75*	28,4	24,2	59,73	90,77
Активність PAI-1, у.о./мл	не порушені	0,091	0,04	0,006	0,09	0,10
	когнітивне зниження	0,105	0,05	0,01	0,08	0,12
	легка постінсультна деменція	0,118	0,04	0,01	0,09	0,14
	помірна постінсультна деменція	0,120*	0,04	0,009	0,09	0,12
	виражена постінсультна деменція	0,132*	0,06	0,03	0,01	0,21
Активність t-PA, у.о./мл	не порушені	0,053	0,01	0,002	0,03	0,05
	когнітивне зниження	0,054	0,02	0,004	0,03	0,05
	легка постінсультна деменція	0,052	0,02	0,006	0,03	0,06
	помірна постінсультна деменція	0,043	0,01	0,003	0,03	0,05
	виражена постінсультна деменція	0,045	0,01	0,006	0,03	0,04
Час лізису еуглобулінів, год	не порушені	7,40	0,72	0,11	7,36	7,63
	когнітивне зниження	7,25	0,72	0,12	7,14	7,85
	легка постінсультна деменція	7,70	0,66	0,17	7,31	8,08
	помірна постінсультна деменція	8,72*	0,71	0,14	7,23	8,82
	виражена постінсультна деменція	8,77*	0,83	0,41	6,14	8,90
Хагеман-залежний фібриноліз, хв	не порушені	22,41	2,6	0,43	21,53	23,30
	когнітивне зниження	22,16	2,6	0,54	22,28	24,54
	легка постінсультна деменція	21,92	3,5	0,94	19,89	23,96
	помірна постінсультна деменція	22,16	3,0	0,60	19,91	22,40
	виражена постінсультна деменція	23,50	2,8	1,41	19,49	24,50

*Примітка: * p<0,05 порівняно з хворими з непорушеними когнітивними функціями*

Також у цих пацієнтів реєструвалась вірогідно вища активність іншого потужного інгібітора системи фібринолізу – PAI–1: у хворих з помірною постінсультною деменцією – (0,120±0,04) у.о./мл, з вираженою постінсультною деменцією – (0,132±0,132) у.о./мл, а у хворих без когнітивних порушень – (0,09±0,04) у.о./мл (p=0,037).

Активність фізіологічного антикоагулянта – протеїну С, який також позитивно впливає на процеси фібринолізу шляхом вивільнення t-PA з його комплексу з PAI–1, що приводить до збільшення фібринолітичного потенціалу плазми, також вірогідно відрізнялась: у хворих з помірною постінсультною деменцією становила (75,36±26,1) у.о./мл, у хворих з вираженою постінсультною деменцією – (74,75±28,4) у.о./мл, а у пацієнтів без когнітивних розладів – (83,53±22,6) у.о./мл (p=0,048).

Крім того, нами зареєстровано вірогідне сповільнення часу лізису еуглобулінів у хворих з помірною та вираженою деменцією, порівняно з хворими без когнітивних порушень ((8,72±0,71) год та (8,77±0,71) год відповідно; у пацієнтів без когнітивних порушень – (7,4±0,72) год (p=0,001).

Висновки

Вірогідного зв'язку між показниками активності системи фібринолізу при госпіталізації в стаціонар та вираженістю когнітивного дефіциту на 7 добу захворювання не встановлено. Підвищення активності таких інгібіторів фібринолізу, як альфа-2 антиплазмін та PAI-1 у перші години інсульту вірогідно асоціюється з розвитком помірної та тяжкої постінсультної деменції на 14 добу захворювання. Достатній рівень активності протеїну С в перші години інсульту асоціюється з повним відновленням когнітивних функцій на 14 добу захворювання, а знижений – з розвитком помірної та тяжкої деменції (83,53±22,6) у.о./мл, (75,36±26,1) у.о./мл та (74,75±28,4) у.о./мл відповідно, p=0,048). Ризик помірної та тяжкої постінсультної деменції на 14 добу захворювання також залежав від подовження часу лізису еуглобулінового згустка в перші години інсульту (8,72±0,71) год та (8,77±0,71) год відповідно, а у пацієнтів без когнітивних порушень – (7,4±0,72) год, (p=0,001).

Список використаної літератури

1. *Вєремєєнко К. Н. Протеоліз в нормі та при патології / К. Н. Вєремєєнко, О. П. Голобородько, О. І. Кізім // Здоров'я – 1988. – № 64 (8).– P. 1025–1039.*
2. *Постинсультная когнитивная дисфункция: спектр нарушений и современные подходы к их выявлению и лечению / Самосюк И. З., Фломин Ю. В., Самосюк Н. И. [и др.] // Международный неврологический журнал. – 2012. – № 8 (54). – С. 28–37.*
3. *Практическая коагулология / [Пантелеев М. А., Васильев С. А., Синауридзе Е. И. и др.] ; под ред. А. И. Воробьева. – М. : Практическая медицина, 2011. – 192 с.*
4. *Cognitive functioning after stroke: a one-year follow up study / S. M. Rasquin, J. Lodder, R. W. Ponds [et al.] // Dement. Geriatr. Cogn. Disord. – 2004. – № 18. – P. 138–144.*
5. *Flemmig M. Serine-proteases as plasminogen activators in terms of fibrinolysis / M. Flemmig, M. F. Melzig // Pharmacol. – 2012. – № 64 (8). – P. 1025–1039.*
6. *Hidden dysfunctioning in subacute sroke / A. Jaillard, B. Naegele, S. Trabucco-Miguel [et al.] // Stroke. – 2009. – № 40. – P. 2473–2479. 5*
7. *Hypofibrinolysis in atrial fibrillation / V. Roldán, F. Marín, P. Marco, [et al.] // Am. Heart. J. – 1998. – № 136. – P. 956–960.*
8. *Plasminogen activator inhibitor-1 and thrombotic cer-ebrovascular diseases / A. Tjärnlund-Wolf, H. Brogren, E.H. Lo, X. Wang // Stroke. – 2012. – № 43 (10). – P. 2833 – 2839.*
9. *Ząbczyk M. Thromboembolic events are associated with prolonged clot lysis time in patients with permanent atrial fibrillation / M. Ząbczyk, J. Majewski, J. Lelakowski // Pol. Arch. Med. Wewn. – 2011. – № 121 (11). – P. 400–407.*

ВЛИЯНИЕ ЭНДОГЕННЫХ АКТИВАТОРОВ И ИНГИБИТОРОВ СИСТЕМЫ ФИБРИНОЛИЗА НА КОГНИТИВНЫЙ ДЕФИЦИТ У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ

В.С. Мельник

В данной публикации представлены результаты исследования показателей фибринолитического звена системы гемостаза в первые сутки ишемичного инсульта и их влияние на динамику когнитивного дефицита в течение первых двух недель заболевания.

Достоверной связи между показателями активности системы фибринолиза при поступлении в стационар и выраженностью когнитивного дефицита на 7 сутки заболевания не выявлено. Повышение активности таких ингибиторов фибринолиза, как альфа-2 антиплазмин и PAI-1 в первые часы инсульта достоверно ассоциируется с развитием умеренной и тяжелой постинсультной деменции на 14 сутки заболевания. Достаточный уровень активности протеина С в первые часы инсульта ассоциируется с полным восстановлением когнитивных функций на 14 сутки заболевания, а сниженный – с развитием умеренной и тяжелой деменции. Риск умеренной и тяжелой постинсультной деменции на 14 сутки заболевания также зависел от времени лизиса еуглобулинових сгустков в первые часы инсульта.

Ключевые слова: ишемический инсульт, фибринолиз, конитивний дефицит, активаторы и ингибиторы фибринолиза

EFFECT OF ENDOGENOUS ACTIVATORS AND INHIBITORS OF FIBRINOLYSIS ON COGNITIVE IMPAIRMENT IN PATIENTS WITH ISCHEMIC STROKE

V. Melnyk

This publication presents the results of a study of indicators of fibrinolytic hemostasis in the first day of ischemic stroke and their impact on the dynamics of cognitive impeirment in the first two weeks of the disease.

Significant correlation between the indices of activity of fibrinolysis at admission and severity of cognitive impeirment on the 7th day of the disease have been identified. Increase in the activity of inhibitors of fibrinolysis, as alpha-2 antiplasmin and PAI-1 in the first hours of stroke was significantly associated with the development of moderate to severe post-stroke dementia on the 14th day of the disease. A sufficient level of activity of protein C in the first hours of stroke associated with full recovery of cognitive function on the 14th day of the disease, and reduced – with the development of moderate to severe dementia. The risk of moderate to severe post-stroke dementia on the 14th day of the strokre is also time-dependent lysis euglobul bunch in the first hours of a stroke.

Key words: ischemic stroke, fibrinolysis, cognitive impairment, activators and inhibitors of fibrinolysis