

Мельник В.С.<sup>1</sup>,  
Шандюк В.Ю.<sup>1</sup>,  
Соколова Л.І.<sup>1</sup>,  
Савчук О.М.<sup>2</sup>

## ВПЛИВ ПОРУШЕНЬ ФІБРИНОЛІТИЧНОЇ ЛАНКИ ГЕМОСТАЗУ НА ДИНАМІКУ КОГНІТИВНОГО ДЕФІЦИТУ В ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ

<sup>1</sup> Національний медичний університет імені О.О.Богомольця

<sup>2</sup> ННЦ Інститут біології, Національний університет імені Тараса Шевченка

**Резюме:** Робота присвячена вивченню когнітивного дефіциту у хворих з кардіоемболічним інсультом з порушенням системи фібринолізу. Когнітивні порушення впливають на темпи відновлення порушених неврологічних функцій. Так когнітивний дефіцит виявили у 75% хворих на кардіоемболічний інсульт та 77,2% хворих на атеротромботичний інсульт, який гірше відновлювався у хворих на кардіоемболічний інсульт на 14-ту добу захворювання (18,5±0,7 бала та 23,3±0,7 бала відповідно,  $p=0,045$ ). Зворотній кореляційний взаємозв'язок між показником загального часу лізису еуглобулінового згустка плазми крові та балом шкали MMSE на 7-му добу захворювання та між концентрацією ПАІ-1 та рівнем когнітивного дефіциту на 14-ту добу захворювання у хворих з кардіоемболічним інсультом є очікуваним та вказує на порушення системи фібринолізу у хворих з кардіоемболічним інсультом.

**Ключові слова.** кардіоемболічний інсульт, фібринолітична система крові, когнітивні порушення.

Цереброваскулярні захворювання 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 інвалідації пацієнтів [1, 2]. МІ є провідною причиною інвалідності не тільки внаслідок впливу на рухові та чутливі функції, а й через післяінсультну когнітивну дисфункцію (ПІКД). З підвищенням ризиком ПІКД асоціюються старший вік, низький рівень освіти, тяжкі попередні патологічні зміни у паренхімі мозку, цукровий діабет, фібриляція передсердь і особливо повторні інсульти [3].

Частота розвитку когнітивних порушень у післяінсультний період може досягати 82% [8]. Через 2 тижні після перенесеного інсульту та чи інша ступінь когнітивних порушень була виявлена у 91% хворих [6].

У пацієнтів з кардіоемболічним та атеротромботичним підтипами ішемічного інсульту розвиваються більш виражені когнітивні порушення, ніж у хворих з криптогенним та лакунарним підтипами ішемічного інсульту [5].

Згідно інших джерел шлях від фібриляцію передсердь (ФП) до розвитку когнітивних порушень та деменції може бути як прямим так і через інсульт, як проміжний варіант. За результати мета-аналізу вихідна оцінка когнітивних порушень в до і після інсультний період включала: 10% хворих мали деменцію до появи інсульту, у 10% хворих деменція розвинулася незабаром після першого інсульту та ще 30% хворих мали деменцію після повторного інсульту [7].

Результати мета-аналізу, що включав 21 наукове дослідження, показав, що існує достовірний зв'язок між ФП та когнітивними розладами незалежно від інсульту в анамнезі [9].

ФП характеризується швидким розвитком когнітивної дисфункції, включаючи проблеми з увагою, пам'яттю та мовою, що виникає у 2 рази частіше у хворих з ФП, причому незалежно від наявності інсульту в анамнезі. Поширеність деменції у хворих з діагностованою протягом останніх 5 років ФП складає 10,5%, можливими причинами якої є церебральна мікроемболізація внаслідок відсутності механічної активності лівого передсердя та створення умов до утворення та міграції емболів до судин головного мозку, а також варіабельність перфузії мозку внаслідок варіабельності ритму серця з розвитком асимптомних церебральних інфарктів [4].

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

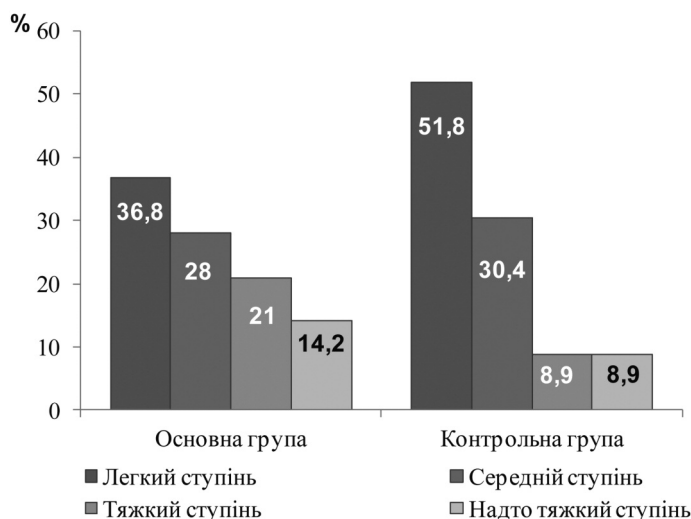


Рис. 1. Вихідний рівень неврологічного дефіциту у хворих з ішемічним інсультом

**Матеріал та методи**

У ході роботи було проведено комплексне клініко-неврологічне обстеження 113 пацієнтів (57 жінок та 56 чоловіків) у гострий період ішемічного інсульту. Пацієнти були розподілені на дві групи. Основну групу становили 57 (29 жінок та 28 чоловіків) хворих з кардіоемболічним інсультом (КЕІ). До контрольної групи ввійшли 56 (28 жінок та 28 чоловіків) хворих з атеротромботичним інсультом.

Вік хворих на момент огляду варіював від 43 до 91 років, складаючи в середньому  $73,62 \pm 8,9$  років. Чоловіків було 56 (49,6%), жінок – 57 (50,4%).

Хворі перебували на стаціонарному лікуванні в I та II неврологічних відділеннях Київської міської клінічної лікарні №4. Діагноз ішемічного інсульту був підтверджений нейровізуалізаційно (КТ- або МРТ-головного мозку).

Всі хворі або їх родичі були попереджені та давали згоду на участь у клінічному дослідженні.

Кардіоемболічний підтип ішемічного інсульту був діагностований за наявністю у хворого миготливої аритмії: постійної (у 45 хворих), пароксизмальної (у 6 хворих) форми або перенесеного гострого інфаркту міокарда в анамнезі (у 10 хворих) та їх поєднання (у 5 хворих).

Діагноз МА вважали достовірним, якщо даний стан був підтверджений на електрокардіограмі (ЕКГ) або за наявності пароксизмальної форми МА зафіксовано у амбулаторній карті та пароксизмом МА перед розвитком ішемічного інсульту. Перенесений інфаркт міокарда теж був підтверджений на ЕКГ у вигляді постінфарктного кардіосклерозу та задокументований у амбула-

торній картці.

Дослідження вищих психічних функцій проводили скринінговим методом за допомогою шкали MMSE, яка включає 12 завдань, які відображають основні показники когнітивних функцій. Оцінюються: орієнтування в часі та місці, рахунок, слухомовна пам'ять, назва предметів за показом, поворення фрази, розуміння команди, читання, письмо і малюнок. Дана методика досить проста та зручна в використанні в повсякденній практиці. Згідно поставленої мети, ми використали наступну оцінку рівня балів MMSE-30-26 - когнітивні функції не порушені, 25-23 – когнітивне зниження, 22-20 – легка постінсультна деменція, 19 помірною постінсультною деменцією, 12 – виражена постінсультна деменція. Обстеження проводилося на 7-му та на 14-ту добу перебування хворого в стаціонарі. Доведено високу надійність тесту, тоді як його чутливість у достатній мірі не вивчена.

При поступленні до стаціонару безпосередньо проводили забір венозної крові з наступним її центрифугуванням та виділенням плазми, формених елементів крові та оцінку основних біохімічних параметрів гемостазу (концентрацію тканинного активатора плазміногену, інгібітора тканинного активатора плазміногену, активність плазміногена та 2-антиплазміну, загальний час лізису еуглобулінової фракції плазми крові, XIа-залежний фібриноліз).

Для обробки цифрового матеріалу використовували пакет програм базової статистики SPSS Statistics 17.0. Достовірність отриманих результатів оцінювали за допомогою критерію 2 (критерій узгодженості Пірсона).

**Результати та їх обговорення**

При поступленні до стаціонару неврологічний дефіцит у хворих основної та контрольної груп, хоча й в середньому відповідав середньому ступеню тяжкості, показав достовірну відмінність між групами — у хворих з КЕІ був більш виражений та за шкалою NIHSS становив  $11,3 \pm 0,6$  бала, а у хворих з атеротромботичним інсультом —  $9,1 \pm 0,6$  бала ( $p=0,048$ ).

За ступенем тяжкості неврологічного дефіциту найбільша кількість хворих з ішемічним інсультом мали неврологічні порушення легкого ступеня (у 21 (36,8%) хворого з основної та у 29 (51,8%) хворих контрольної груп), менша кількість хворих мали неврологічні порушення важкого (у 8 (14,2%) хворих основної та у 5 (8,9%) хворих контрольної груп) та надто важкого ступенів (у 12 (21%) хворого основної та 5 (8,9%) хворого контрольної груп).

На 7-му добу захворювання ми проаналізували когнітивні функції у обстежених хворих, нами було встановлено, що на середній бал за шкалою MMSE у пацієнтів основної та контрольної груп в середньому відповідав помірній деменції та достовірно не відрізнявся ( $p=0,26$ ).

Так, у пацієнтів з КЕІ середній бал за шкалою MMSE становив  $19,5 \pm 6,2$  бала: у 13 (22,8%) хворих когнітивних порушень виявлено не було ( $29,3 \pm 1,5$  бала за шкалою MMSE), у 25 (43,9%) хворих діагностовано когнітивне зниження ( $21,7 \pm 3,4$  бала), у 8 (14%) - деменцію легкого ступеня ( $15,3 \pm 2,8$  бала), у 7 (12,3%) - деменцію помірною ступеня, у 4 (7%) хворих - тяжку деменцію ( $5,8 \pm 4,7$

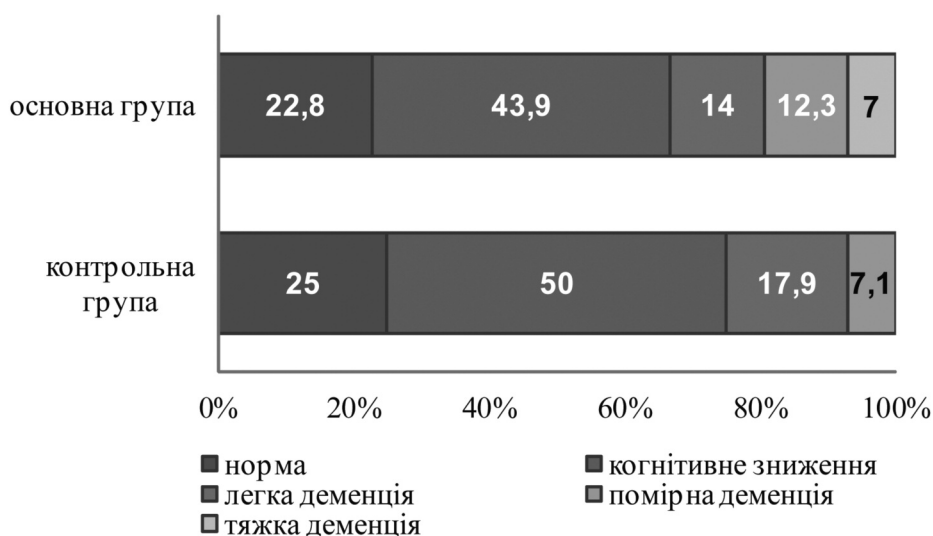
бала за шкалою MMSE) (рис. 2.).

У хворих з атеротромботичним інсультом середній бал за шкалою MMSE становив  $19,9 \pm 0,8$  балів за шкалою MMSE, що відповідає помірній деменції. При детальному аналізі отриманих даних було встановлено, що 14 (25%) хворих когнітивні порушень не мали ( $29,7 \pm 4,2$  бала), у 28 (50%) хворих діагностовано когнітивне зниження ( $26,3 \pm 3,6$  бала), у 10 (17,9%) хворих - деменцію легкого ступеня ( $23,3 \pm 1,5$  бала), а у 4 (7,1%) хворих діагностовано деменцію помірною ступеня ( $17 \pm 2,1$  бала).

На 14-ту добу захворювання у хворих з КЕІ зареєстровано достовірно вираженіший когнітивний дефіцит порівняно з пацієнтами з атеротромботичним інсультом. Так середній бал за шкалою MMSE хворих основної групи дорівнював  $18,5 \pm 0,7$  бала, що відповідає деменції помірною ступеня вираженості, в той час як у хворих контрольної групи він відповідав когнітивному зниженню  $23,3 \pm 0,7$  ( $p=0,045$ ).

У хворих основної групи середній бал за шкалою MMSE становив  $18,5 \pm 0,8$  бала, що відповідає помірній деменції. Збільшилась частка пацієнтів, які не мали когнітивного дефіциту до 18 (31,6%) хворих ( $29,8 \pm 0,1$  бала), у 26 (45,6%) хворих зареєстровано когнітивне зниження ( $26 \pm 0,8$  бала), у 7 (12,3%) хворих - деменцію легкого ступеня ( $22,8 \pm 2,1$  бала), у 4 (7%) хворих - деменцію помірною ступеня ( $15 \pm 2,3$  бала), у 4 (3,5%) хворих - тяжку деменцію ( $7,8 \pm 0,1$  бала) (рис. 3.).

У хворих контрольної групи середній бал за шкалою MMSE становив  $23,3 \pm 0,7$  бала, що відповідає когнітивному зниженню. Так у 17 (30,4%)



**Рис. 2.** Ступінь вираженості когнітивного дефіциту у хворих досліджуваних груп на 7-му добу захворювання

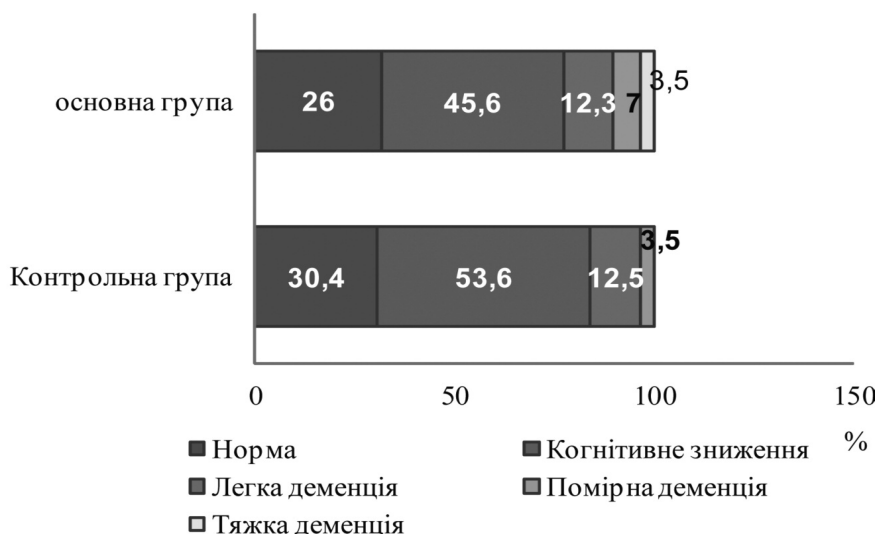


Рис. 3. Ступінь вираженості когнітивного дефіциту у хворих досліджуваних груп на 14-ту добу перебування в стаціонарі

хворих когнітивних порушень не виявлено ( $29,9 \pm 2,1$  бала за шкалою MMSE), збільшилась частка хворих з когнітивним зниженням - 30 (53,6%) пацієнтів ( $27,8 \pm 0,6$  бала). Тільки у 7 (12,5%) хворих діагностували деменцію легкого ступеня ( $23,4 \pm 2,3$  бала) та у 2 (3,5%) - деменцію помірного ступеня ( $18,5 \pm 1,6$  бала), хворих, які мали тяжку деменцію виявлено не було.

Враховуючи той факт, що достатня активність фібринолітичної системи крові може зумовлювати швидку реканалізацію судини внаслідок розщеплення фібрину під дією плазміну, який утворюється з плазіногену та призводить до регресу неврологічного та когнітивного дефіциту, а внаслідок високої активності інгібіторів фібринолізу (інгібітор активатора плазіногену типу 1, інгібітор активатора плазіногену типу 2,  $\alpha 2$ -антиплазмін,  $\alpha 2$ -макроглобулін) реканалізація судин може сповільнюватись та призводити до незворотніх іше-

мічних змін в тканині головного мозку, що в свою чергу зумовлює неблагоприємні наслідки ішемічного інсульту, ми проаналізували кореляційний взаємозв'язок між показниками фібринолітичної активності крові та рівнем когнітивного дефіциту за шкалою MMSE на 7-му та на 14-ту добу перебування хворого в стаціонарі (таб. 1).

В результаті проведеного аналізу встановлено зворотній кореляційний взаємозв'язок ( $r = -0,303$   $p < 0,05$ ) між показником загального часу лізису еуглобулінового згустка плазми крові та балом шкали MMSE на 7-му добу захворювання у хворих з KEI (табл. 1), який втрачався на 14-ту добу захворювання. У хворих контрольної групи подібного кореляційного взаємозв'язок не було встановлено. Також ми встановили зворотній кореляційний взаємозв'язок між показником ПАІ-1 та рівнем когнітивного дефіциту на 14-ту добу перебування в стаціонарі у хворих основної групи ( $r = -0,285$   $p < 0,05$ ) (табл. 2).

Таблиця 1

Співставлення рівня когнітивного дефіциту та показника загального часу лізису еуглобулінового згустка плазми крові у хворих досліджуваних груп ( $M \pm m$ )

Основна група		Контрольна група	
Когнітивний дефіцит, за шкалою MMSE	Загальний час лізису еуглобулінів, год.	Когнітивний дефіцит, за шкалою MMSE	Загальний час лізису у еуглобулінів, год.
Норма	$8,4 \pm 0,2$	Норма	$7,3 \pm 0,4$
Когнітивні порушення	$8,1 \pm 0,6$	Когнітивні порушення	$7,1 \pm 1,3$
Легка деменція	$8,3 \pm 0,5$	Легка деменція	$7,4 \pm 1,1$
Помірна деменція	$8,7 \pm 0,3$	Помірна деменція	$7,2 \pm 1,3$
Тяжка деменція	$9,1 \pm 0,5$	Тяжка деменція	$7,0 \pm 0,8$

Таблиця 2

Співставлення рівня когнітивного дефіциту та показника ПАІ-1 у хворих досліджуваних груп (M±m)

Основна група		Контрольна група	
Когнітивний дефіцит, за шкалою MMSE	Концентрація ПАІ-1, у.о.	Когнітивний дефіцит, за шкалою MMSE	Концентрація ПАІ-1, у.о.
Норма	0,149±0,3	Норма	0,092±0,6
Когнітивні порушення	0,150±0,3	Когнітивні порушення	0,093±1,6
Легка деменція	0,153±0,7	Легка деменція	0,091±1,3
Помірна деменція	0,155±0,3	Помірна деменція	0,092±1,9
Тяжка деменція	0,159±0,5	Тяжка деменція	0,091±0,2

**Висновки**

В результаті проведеного дослідження було встановили, що на 7-му добу перебування в стаціонарі 75% хворих на кардіоемболічний інсульт та 77,2% хворих на атеротромботичний інсульт мали когнітивний дефіцит, який на 14-ту добу захворювання гірше відновлювався у хворих на кардіоемболічний інсульт (18,5±0,7 бала та 23,3±0,7 бала відповідно,  $p=0,045$ ). Також було встановлено зворотній кореляційний взаємозв'язок між показником загального часу лізису еуглобулінового згустка плазми крові та балом шкали MMSE на 7-му добу захворювання та між концентрацією ПАІ-1 та рівнем когнітивного дефіциту на 14-ту добу захворювання у хворих з кардіоемболічним інсультом.

## ВЛИЯНИЕ НАРУШЕНИЙ ФИБРИНОЛИТИЧЕСКОГО ЗВЕНА ГЕМОСТАЗА НА ДИНАМИКУ КОГНИТИВНОГО ДЕФИЦИТА В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Мельник В.С.<sup>1</sup>, Шандюк В.Ю.<sup>1</sup>, Соколова Л.И.<sup>1</sup>, Савчук А.Н.<sup>2</sup>

**Резюме:** Работа посвящена изучению когнитивного дефицита у больных с кардиоэмболическим инсультом с нарушением системы фибринолиза. Когнитивные нарушения влияют на темпы восстановления нарушенных неврологических функций. Так когнитивный дефицит обнаружили у 75% больных кардиоэмболическим инсультом и у 77,2% больных атеротромботическим инсультом, который хуже восстанавливался у больных с кардиоэмболическим инсультом на 14-е сутки заболевания (18,5 ± 0,7 балла и 23,3 ± 0,7 балла соответственно,  $p=0,045$ ). Обратная корреляционная взаимосвязь между показателем общего времени лизиса еуглобулинового сгустка плазмы крови и баллом шкалы MMSE на 7-е сутки заболевания и между концентрацией ПАИ-1 и уровнем когнитивного дефицита на 14-е сутки заболевания у больных с кардиоэмболическим инсультом является ожидаемым и указывает на нарушения системы фибринолиза у больных с кардиоэмболическим инсультом.

**Ключевые слова:** кардиоэмболический инсульт, фибринолитическая система крови, когнитивные нарушения.

## DISORDERS OF FIBRINOLYTIC SYSTEM OF HEMOSTASIS IMPACT ON COGNITIVE DEFICITS DYNAMICS IN ACUTE ISCHEMIC STROKE

Melnik V. S.<sup>1</sup>, Shandyuk V. U.<sup>1</sup>, Sokolova L. I.<sup>1</sup>, Savchuk A. N.<sup>2</sup>

**Summary:** The work is devoted to the study of cognitive deficits in patients with cardioembolic stroke with fibrinolytic disorders. Cognitive impairment impact on the rate of recovery of disturbed neurological function. Since cognitive deficits found in 75 % of patients with cardioembolic stroke and in 77,2 % of patients with atherothrombotic stroke, which is badly recovered in patients with cardioembolic stroke on the 14th day of the disease ( $18,5 \pm 0,7$  mark and  $23,3 \pm 0,7$  mark, respectively,  $p = 0,045$ ). Valid correlation contact between the total time of lysis clot of blood plasma and MMSE score scale on the 7th day of the disease and between the concentration of levels PAI -1 and cognitive deficits on the 14th day of the disease in patients with cardioembolic stroke is expected and indicates breach of fibrinolysis in patients with cardioembolic stroke.

**Key words.** cardioembolic stroke, fibrinolytic system, cognitive impairment.

### Список использованной литературы

1. Міщенко Т.С., Зозуля Ю.П. Проблеми судинно-церебральної патології та шляхи їх вирішення // Журнал НАМН України.— 2011.— Т 17, № 1.— С. 19-25.
2. Пашковська Н.В., Пашковський В.М. Сучасні підходи до лікування та профілактики ішемічного інсульту у хворих на цукровий діабет // Практична ангіологія.— №2/1.— 2012.— С. 41-53.
3. Самосюк И.З., Фломин Ю.В., Самосюк Н.И., Гаврылив И.Р., Александренко В.А. Постинсультная когнитивная дисфункция: спектр нарушений и современные подходы к их выявлению и лечению // Международный неврологический журнал.— 2012.— №8 (54).— С. 28-37.
4. 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.
5. Усольцева Н.И. Динамика двигательных и нейропсихологических функций в остром и раннем восстановительном периоде ишемического инсульта: Автореф. Дис.канд. мед. наук: 14.01.15.— Москва.— 2011.— 25с.
6. Jaillard A., Naegele B., Trabucco-Miguel S., Le Bas J.F., Hommel M. Hidden dysfunctioning in subacute stroke // Stroke.— 2009.— № 40.— P. 2473-2479.
7. Miljenka-Jelena Juralski, Sandra Morovi, Sonja Anti, Iris Zavoreo and Vida Demarin Stroke and Dementia in Atrial Fibrillation Atrial Fibrillation // Basic Research and Clinical Applications Edited by Prof. Jong-II Choi.— January, 2012.
8. 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.
9. Stern S.A., Mansour M.S., Ruskin J.N. Cognitive Impairment Associated With Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis Kalantarian // Ann Intern Med.— 2013.— № 158.— P. 338-346.