

УДК 616.831-005.4-02-036.88:616-005.6/.7:616.151.5

В.Ю. ШАНДЮК

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

## Аналіз летальних випадків при атеротромботичному та кардіоемболічному ішемічному інсульті з урахуванням показників системи фібринолізу

### Резюме

Проаналізовано летальні випадки серед хворих з атеротромботичним та кардіоемболічним підтипами ішемічного інсульту, розглянуто основні причини летальності. У вказаних пацієнтів проведена оцінка вихідного рівня неврологічного дефіциту та його зв'язку з показниками системи фібринолізу.

**Ключові слова:** летальність, система фібринолізу, атеротромботичний ішемічний інсульт, кардіоемболічний ішемічний інсульт

На сьогоднішній день однією з найактуальніших медичних та соціальних проблем є судинні захворювання головного мозку. За даними ВООЗ, у розвинутих країнах світу щорічно реєструють від 100 до 300 інсультів на кожні 100 тис. населення, 30–40% хворих на інсульт помирають впродовж перших 30 днів і до 50% – протягом 1 року від початку захворювання, 20–40% хворих, що вижили, стають залежними від сторонньої допомоги (12,5% первинної інвалідності), і лише близько 10% повертаються до повноцінного життя [1]. Летальність хворих з інсультами значною мірою залежить від умов лікування в гострий період захворювання. Рання тридцятиденна летальність після інсульту складає 35%. У стаціонарах летальність складає 24%, а серед осіб, які лікувалися в домашніх умовах – 43%. Протягом року помирають майже 50% хворих [2]. Знаючи механізм розвитку даного ішемічного інсульту можна правильно на нього вплинути, що приведе до зниження летальності [3].

Важливу роль у патогенезі ішемічного інсульту відіграє дисбаланс в системах коагуляції та фібринолізу. Активація коагуляції наявна як при атеротромботичному, так і при кардіоемболічному підтипах ішемічного інсульту, як результат – утворення тромбу. На протипагу надмірній активації коагуляції спрацьовує система фібринолізу. Достатня активність фібринолітичної системи крові може зумовлювати швидку реканалізацію судини та призводить до регресу неврологічного та когнітивного дефіциту. Навпаки, внаслідок високої активності інгібіторів фібринолізу (інгібітора активатора плазміногену 1 типу, інгібітора активатора плазміногену 2 типу,  $\alpha_2$ -антиплазміну,  $\alpha_2$ -макроглобуліну) реканалізація судин може сповільнюватись та призводити до незворотних ішемічних змін у тканині головного мозку, що, в свою чергу зумовлює тяжкі наслідки ішемічного інсульту (Guidelines for the management of atrial fibrillation 2010).

**Мета роботи** – провести аналіз летальних випадків при атеротромботичну та кардіоемболічну ішемічних інсультах з урахуванням показників системи фібринолізу.

### Матеріали та методи дослідження

Проведено спостереження 149 пацієнтів (75 (50,3%) чоловіків та 74 (49,7%) жінки) в гострий період ішемічного інсульту на 1, 7 та

14 доби. З них 76 пацієнтів мали атеротромботичний підтип (36 жінок і 40 чоловіків) та 73 пацієнти – кардіоемболічний підтип (38 жінок і 35 чоловіків) ішемічного інсульту. Вік хворих на момент обстеження варіював від 39 до 94 років, та в середньому становив  $72,25 \pm 9,9$  років. Дослідження виконувалося на базі I та II неврологічних відділень Київської міської клінічної лікарні № 4.

Атеротромботичний підтип ішемічного інсульту (АТІ) був діагностований у 76 хворих за наявності атеросклеротичних змін екстракраніальних або інтракраніальних судин та за відсутності даних щодо ознак іншого підтипу інсульту.

Кардіоемболічний підтип ішемічного інсульту (КЕІ) діагностували у 73 хворих: за наявності фібриляції передсердь – у 67 хворих (пароксизмальної форми у 6 хворих та постійної – у 61 хворого), перенесеного гострого інфаркту міокарда в анамнезі – у 5 хворих та наявності ревматичної вади серця – у 1 хворого. У 5 хворих діагностовано поєднання фібриляції передсердь та перенесеного гострого інфаркту міокарда.

Оцінку тяжкості неврологічного дефіциту проводили за шкалою тяжкості інсульту Національних інститутів здоров'я NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) на 1, 7, 14 доби і через 12 місяців. Рівень повсякденної життєвої активності оцінювали за індексом Бартель, когнітивні функції – за короткою шкалою оцінки психічного статусу (Mini Mental State Examination – MMSE) на 7, 14 доби та через 12 місяців.

З метою вивчення стану фібринолітичної ланки системи гемостазу у пацієнтів з АТІ та КЕІ проводили забір венозної крові та вивчали основні її параметри (тканинний активатор плазміногену (ТАП), інгібітор тканинного активатора плазміногену 1 типу (ПАІ-1), плазміноген (ПГ),  $\alpha_2$ -антиплазмін, загальний час лізису еуглобулінів, ХІІа-залежний фібриноліз (Хагеман-залежний фібриноліз)) на 1 добу та через 12 місяців.

### Результати та їх обговорення

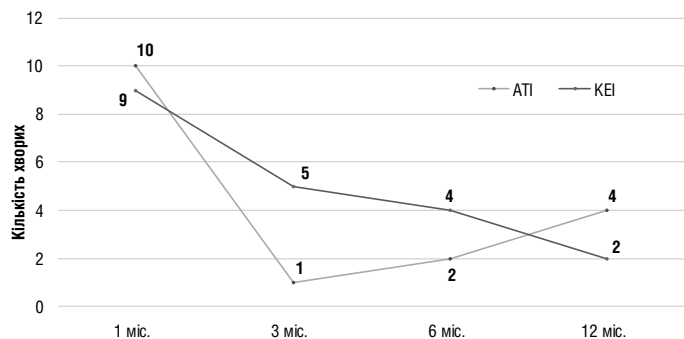
Із 149 хворих, що були включені до дослідження, 37 (24,8%) померли протягом 12 місяців спостереження, з них 17 (22,4%) хворих з АТІ та 20 (27,4%) хворих з КЕІ. Розподіл хворих, що померли, за статтю наведений в таблиці 1.

**Таблиця 1.** Розподіл хворих з атеротромботичними та кардіоемболічними інсультами, що померли, за статтю

Діагноз	Чоловіки	Жінки	Всього
АТІ	7	10	17
КЕІ	9	11	20
Всього	16	21	37

Середній вік померлих хворих з АТІ становив  $76,5 \pm 2,3$  роки та достовірно не відрізнявся від віку хворих з КЕІ –  $75,2 \pm 2,4$  роки.

Досліджуваний період спостереження ми умовно поділили відповідно до стадій (періодів) перебігу ішемічного інсульту (рис. 1): 1 місяць (гострий період), 3 місяці, 6 місяців (ранній відновний період), 12 місяців (пізній відновний період).

**Рис. 1.** Розподіл хворих з атеротромботичними та кардіоемболічними інсультами за періодами перебігу ішемічного інсульту

Завдяки отриманим даним ми розрахували показник летальності серед обох досліджуваних підтипів ішемічного інсульту та виявили, що найвища летальність як серед хворих з АТІ так і серед хворих з КЕІ спостерігалася у гострий період ішемічного інсульту (протягом 1 місяця) – госпітальна летальність, яка становила 13,2% та 12,3% відповідно.

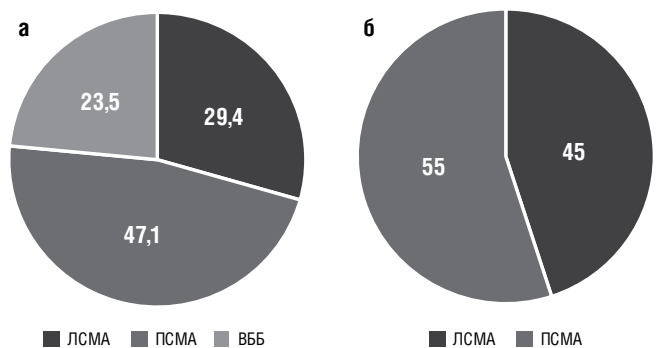
Також ми розрахували показник однорічної летальності, який був на 38,4% вищим у хворих на КЕІ (17,2%), порівняно з хворими на АТІ (10,6%).

Були ретельно проаналізовані причини всіх летальних випадків серед хворих з АТІ та КЕІ – виявлено, що найбільша кількість хворих як з АТІ, так і з КЕІ мали повторний ішемічний інсульт (у 13 хворих з АТІ та у 13 хворих з КЕІ) (табл. 2.).

**Таблиця 2.** Розподіл хворих з атеротромботичними та кардіоемболічними інсультами за причиною смерті

Причина смерті	АТІ	КЕІ
Повторний ішемічний інсульт	13	13
ТЕЛА	1	2
Пневмонія	3	1
Рак прямої кишки	0	1
Інфаркт міокарда	0	3
Всього	17	20

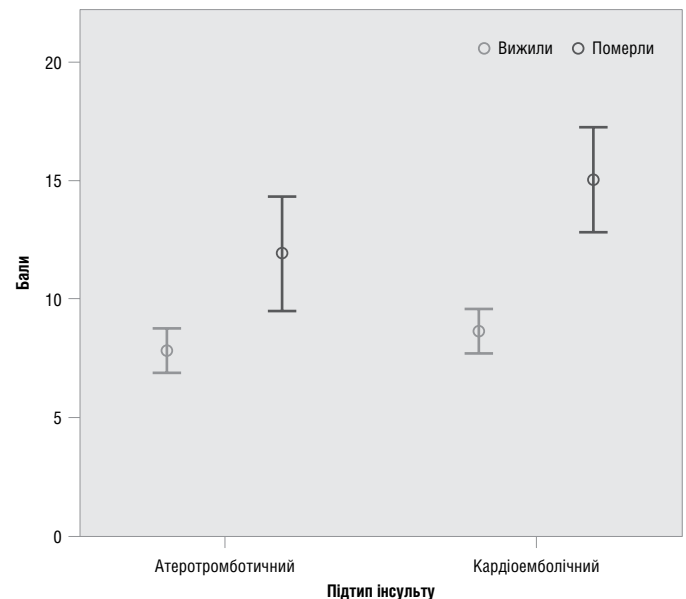
У хворих, що померли, вогнище ішемії частіше локалізувалося в басейні правої середньої мозкової артерії (СМА) (у 8 (47,1%) хворих з АТІ та у 11 (55%) хворих з КЕІ) (рис. 2), рідше – в басейні лівої СМА (у 5 (29,4%) хворих з АТІ та у 9 (45%) хворих з КЕІ), найрідше – у судинах вертебробазиллярного басейну (ВББ) (у 4 (23,5%) хворих з АТІ).

**Рис. 2.** Розподіл хворих з атеротромботичним інсультом (а) та кардіоемболічним інсультом (б) залежно від уражених басейнів

Примітка. ЛСМА – ліва середня мозкова артерія, ПСМА – права середня мозкова артерія, ВББ – вертебробазиллярний басейн.

На наступному етапі ми порівняли вихідний неврологічний дефіцит у хворих обох досліджуваних груп та встановили, що у хворих з КЕІ був гірший середній бал за шкалою NIHSS ( $15,1 \pm 1,1$  бали, 95% СІ 12,8–17,3), але достовірно не відрізнявся від такого у хворих з АТІ ( $11,9 \pm 1,2$  бали, 95% СІ 9,5–14,4,  $F=3,9$ ,  $p=0,0056$ ).

Далі ми порівняли вихідний неврологічний дефіцит хворих, що померли, та хворих, які вижили (рис. 3). У групі обстежених з АТІ середній бал неврологічного дефіциту у хворих, що померли ( $11,8 \pm 1$  бали, 95% СІ 9,6–14), був достовірно вищим, порівняно з хворими, що вижили ( $7,8 \pm 0,5$  бали, 95% СІ 6,9–8,8,  $F=15,1$ ,  $p<0,0001$ ). У групі обстежених з КЕІ середній бал неврологічного дефіциту у хворих, що померли, також був достовірно вищим ( $14,9 \pm 1,1$  бали, 95% СІ 12,7–17), порівняно з хворими, що вижили ( $8,7 \pm 0,5$  бали, 95% СІ 7,7–9,6,  $F=38$ ,  $p<0,0001$ ).

**Рис. 3.** Порівняння середнього бала вихідного неврологічного дефіциту у хворих, що вижили, та у хворих, що померли, у досліджуваних підтипах ішемічного інсульту

На наступному етапі ми порівняли показники фібринолітичної активності крові хворих з АТІ та КЕІ, зіставивши показники хворих, що померли, та хворих, які вижили. Як видно з таблиці 3, у пацієнтів з АТІ була виявлена вірогідна відмінність серед хворих, що помер-

**Таблиця 3.** Зіставлення показників фібринолітичної активності крові у хворих з атеротромботичним інсультом, що вижили та померли

Показник фібринолізу	Летальність	M	SE	95% довірч. інт.		F	p
				н.м.	в.м.		
ПАІ-1	ні	0,0935	0,00563	0,0823	0,1048	0,018	0,893
	так	0,0919	0,01032	0,0701	0,1138		
ТАП	ні	0,0602	0,00211	0,0560	0,0644	0,980	0,325
	так	0,0557	0,00423	0,0467	0,0647		
Загальний час лізису еуглобулінів	ні	7,4712	0,32940	6,8118	8,1306	0,434	0,512
	так	7,0647	0,03202	6,9968	7,1326		
Хагеман-залежний фібриноліз	ні	20,3051	0,30889	19,6868	20,9234	1,961	0,166
	так	19,4706	0,27275	18,8924	20,0488		
ПГ	ні	85,85	0,953	84,94	88,75	5,166	0,026
	так	82,89	1,729	78,63	85,96		
α2-антиплазмін	ні	84,12	1,418	81,28	86,96	6,899	0,010
	так	92,24	2,998	85,88	98,59		

Примітка. ПАІ-1 – інгібітор тканинного активатора плазміногену 1 типу, ТАП – тканинний активатор плазміногену, ПГ – плазміноген.

**Таблиця 4.** Зіставлення показників фібринолітичної активності крові у хворих з кардіоемболічним інсультом, що вижили та померли

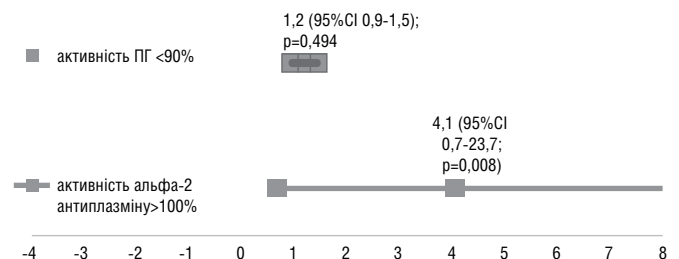
Показник фібринолізу	Летальність	M	SE	95 % дов. інт.		F	P
				н.м.	в.м.		
ПАІ-1	ні	0,1022	0,01127	0,0786	0,1257	7,932	0,006
	так	0,1342	0,00557	0,1231	0,1454		
ТАП	ні	0,0433	0,00260	0,0381	0,0485	7,413	0,008
	так	0,0302	0,00380	0,0222	0,0381		
Загальний час лізису еуглобулінів	ні	8,2698	0,10355	8,0620	8,4776	1,639	0,205
	так	8,4900	0,04968	8,3860	8,5940		
Хагеман-залежний фібриноліз	ні	23,4340	0,38240	22,6666	24,2013	4,184	0,045
	так	24,7500	0,25000	24,2267	25,2733		
ПГ	ні	85,70	1,464	82,76	88,64	1,863	0,177
	так	89,95	3,282	83,08	96,82		
α2-антиплазмін	ні	84,19	1,451	81,28	87,10	0,208	0,650
	так	82,90	2,534	77,60	88,20		

ли та вижили, за показниками рівня ПГ (у хворих, що померли, 82,89±1,72 % та у хворих, що вижили, 85,85±0,95 %, F=5,166, p=0,026) та рівня α2-антиплазміну (у хворих, що померли, 92,24±2,99 % та у хворих, що вижили, 84,12±1,41%, F=6,89; p=0,010).

При зіставленні показників фібринолітичної активності крові у хворих з КЕІ, що померли та вижили, ми виявили достовірну різницю в показниках фібринолізу: рівня ПАІ-1 (у хворих, що померли 0,1342±0,00557 у.о./мл, та у хворих, що вижили, 0,1022±0,01127 у.о./мл, F=7,932, p=0,006) та ТАП (у хворих, що померли, 0,0302±0,00380 у.о./мл, у хворих, що вижили, та 0,0433±0,00260 у.о./мл, F=7,413, p=0,008), а також часу Хагеман-залежного фібринолізу (у хворих, що померли 24,7500±0,25000 хв та у хворих, що вижили, 23,4340±0,38240 хв, F=4,184, p=0,045).

Враховуючи виявлені вірогідні відмінності активності ПГ та α2-антиплазміну серед хворих з АПІ, що вижили та померли, з метою визначення відносного ризику летальних випадків у хворих зі зниженою активністю ПГ (<90%) та підвищеною активністю α2-антиплазміну (>100 %) ми провели визначення відносного ризику (рис. 4). Встановлено, що відносний ризик летального наслідку

у хворих зі зниженою активністю плазміногену (<90 %) вірогідно не відрізняється від аналогічного показника у хворих з нормальною або підвищеною його активністю та становить 1,199 (95 % CI 0,959–1,499;  $\chi^2=1,721$ ; p=0,162). Водночас, у хворих з АПІ та підвищеною активністю α2-антиплазміну (>100 %) відносний ризик летального наслідку вірогідно вищий та становить 4,085 (95 % CI 0,705–23,658;  $\chi^2=10,237$ ; p=0,008).



**Рис. 4.** Відносний ризик летального наслідку залежно від активності плазміногену та α2-антиплазміну

Розрахувати відносний ризик летальних наслідків KEI не вдалось через неможливість поділу хворих на групи з підвищеним рівнем ПАІ-1 ( $\geq 0,9$  у.о.), зниженим рівнем ТАП ( $< 0,1$  у.о.) та подовженим часом Хагеман-залежного фібринолізу, враховуючи недостатню кількість хворих в одній з підгруп для кожного параметра.

## Висновки

Показник госпітальної летальності у хворих на АТІ становив 13,2 %, у хворих на KEI – 12,3 %, але показник однорічної летальності був значно вищим у хворих на KEI (17,2 %), порівняно з хворими на АТІ (10,6 %).

Серед причин летальних випадків, як у хворих на АТІ, так і в хворих на KEI найчастіше зафіксовано повторний ішемічний інсульт (у 13 хворих з АТІ та у 13 хворих з KEI).

У хворих, що померли, вогнище ішемії найчастіше локалізувалося в басейні правої СМА (47,1 % хворих з АТІ та 55 % хворих з KEI), рідше в басейні лівої СМА (29,4 % хворих з АТІ та 45 % хворих з KEI), найрідше – у судинах ВББ (23,5 % хворих з АТІ).

Вихідний неврологічний дефіцит у хворих з KEI був тяжчим (15,1 $\pm$ 1,1 бали, 95 % СІ 12,8–17,3), але достовірно не відрізнявся від такого у хворих з АТІ (11,9 $\pm$ 1,2 бали, 95 % СІ 9,5–14,4, F=3,9, p=0,0056). На 7 та на 14 добу достовірної різниці між обома досліджуваними підтипами ішемічного інсульту виявлено не було (p>0,05).

У хворих з АТІ та з KEI виявлено пригнічення фібринолітичного потенціалу крові. Показники – рівень ТАП, загальний час лізису еуглобулінів, час Хагеман-залежного фібринолізу та активність ПГ – були достовірно гіршими у хворих з KEI, порівняно з хворими з АТІ (p<0,005).

При проведенні кореляційного аналізу Пірсона у хворих з АТІ був виявлений достовірний зворотний кореляційний взаємозв'язок між рівнем ПГ та вихідним рівнем неврологічного дефіциту (r=-0,593, p=0,012). У хворих з KEI достовірних кореляційних взаємозв'язків між показниками фібринолітичної активності крові та вихідним рівнем неврологічного дефіциту виявлено не було.

## Резюме

### Анализ летальных исходов при атеротромботическом и кардиоэмболическом ишемическом инсульте с учетом показателей системы фибринолиза

В.Ю. Шандюк

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев

Проанализированы летальные случаи среди больных атеротромботическим и кардиоэмболическим подтипами ишемического инсульта, рассмотрены основные причины летальности. У данных пациентов была проведена оценка исходного уровня неврологического дефицита и его связи с показателями системы фибринолиза.

**Ключевые слова:** летальность, система фибринолиза, атеротромботический ишемический инсульт, кардиоэмболический ишемический инсульт

У хворих з АТІ, що вижили та померли, при порівнянні показників фібринолітичної активності крові була виявлена вірогідна відмінність активності ПГ (у хворих, що померли, 82,89 $\pm$ 1,72 %; у хворих, що вижили, 85,85 $\pm$ 0,95 %, F=5,16, p=0,026) та активності  $\alpha$ 2-антиплазміну (у хворих, що померли, 92,24 $\pm$ 2,99 %; у хворих, що вижили, 84,12 $\pm$ 1,41 %, F=6,89, p=0,010).

При порівнянні показників фібринолітичної активності крові у хворих з KEI, що вижили та померли, ми виявили достовірну різницю таких показників фібринолізу: рівня ПАІ-1 (у хворих, що померли, 0,1342 $\pm$ 0,005 у.о./мл; у хворих, що вижили, 0,1022 $\pm$ 0,011 у.о./мл, F=7,932, p=0,006), ТАП (у хворих, що померли, 0,0302 $\pm$ 0,004 у.о./мл; у хворих, що вижили, 0,0433 $\pm$ 0,003 у.о./мл, F=7,413, p=0,008), а також часу Хагеман-залежного фібринолізу (у хворих, що померли, 24,7500 $\pm$ 0,25 хв; у хворих, що вижили, 23,4340 $\pm$ 0,38 хв, F=4,184, p=0,045).

Встановлено, що відносний ризик летального наслідку у хворих зі зниженою активністю плазміногену (<90 %) вірогідно не відрізняється від такого у хворих з нормальною або підвищеною його активністю та становить 1,199 (95 % СІ 0,959–1,499;  $\chi^2=1,721$ ; p=0,162). Водночас, у хворих з АТІ та підвищеною активністю  $\alpha$ 2-антиплазміну (>100 %) відносний ризик летального наслідку вірогідно вищий та становить 4,085 (95 % СІ 0,705–23,658;  $\chi^2=10,237$ ; p=0,008).

## Список використаної літератури

1. Галушко О. А. Интенсивная терапия острого ишемического инсульта : современные рекомендации / О. А. Галушко // Практична ангіологія. – 2012. – № 1–2.
2. Инсульт: разновидности, факторы риска, физическая реабилитация / Б. Мицкан, Г. Єдинак, З. Остапак [та ін.] // Фізичне виховання, спорт і культура здоров'я у сучасному суспільстві : збірник наукових праць. – 2012. – № 3 (19). – С. 295–302.
3. Анти тромботическая терапия как звено вторичной профилактики ишемического инсульта / Т. С. Мищенко, Е. В. Песоцкая, А. В. Линская, Л. И. Аборнева // Газета «Новини медицини та фармації» Неврологія. – 2010. – № 339. – 21 грудня.

## Summary

### Analysis of lethal cases in atherothrombotic and cardioembolic ischemic stroke taking into account the parameters of the fibrinolysis system

V.Y. Shandyuk

O.O. Bohomolets National Medical University, Kyiv

The analysis of lethal cases among patients with atherothrombotic and cardioembolic subtypes of ischemic stroke is carried out, the main causes of lethality are considered. In these patients, the baseline neurological deficits and their association with the parameters of the fibrinolysis system were evaluated.

**Key words:** Mortality, system of fibrinolysis, atherothrombotic ischemic stroke, cardioembolic ischemic stroke