

<https://doi.org/10.47183/mes.2025-293>

УДК 616.8



РОЛЬ ИЗМЕНЕНИЙ СИСТЕМЫ ФИБРИНОЛИЗА В РАЗВИТИИ ПОСТИНСУЛЬТНЫХ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ

И.А. Кольцов^{1,2,3}, И.А. Щукин^{1,2}, М.С. Фидлер², Н.С. Карпова³, О.С. Брусов³, Ю.Е. Шилов³, Е.А. Коваленко^{1,2}, А.Н. Бойко^{1,2}¹ Федеральный центр мозга и нейротехнологий Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия³ Научный центр психического здоровья Минобрнауки России, Москва, Россия

Введение. Постинсультные когнитивные нарушения (ПИКН) представляют собой важную медицинскую и социальную проблему. Их распространенность после перенесенного инсульта достигает 74%.

Цель. Изучение взаимосвязи между интегральными параметрами, характеризующими процессы коагуляции и фибринолиза и определяемыми при помощи динамической тромбофотометрии, и формированием ПИКН для оценки возможности прогнозирования ПИКН и неблагоприятных исходов заболевания.

Материалы и методы. В исследование были включены 35 пациентов, перенесших ишемический инсульт в срок до 24 ч от начала заболевания: 20 (57,1%) женщин и 15 (42,9%) мужчин; медианный возраст 66,5 [62,3–73,3] года. Группу сравнения составили 45 условно здоровых добровольцев. Оценка состояния системы гемостаза проведена при поступлении в стационар, на 6–8 и 13–15-е сут. Исследовали интегральные показатели, оценивающие системы коагуляции, фибринолиза и гемостаза в целом с помощью метода «Фибринодинамика». Когнитивные функции оценивали на 10–14-е сут по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCA). Функциональный исход заболевания определяли по Модифицированной шкале Рэнкина (МШР) на 28-е сут. Для статистического анализа использовали программное обеспечение SPSS 27.0 (IBM, США). Ассоциации между непрерывными данными оценивали при помощи коэффициента корреляции Спирмена, одномерных и многомерных линейных регрессионных моделей. Статистически значимыми считали различие при уровне $p \leq 0,05$.

Результаты. Выявлена обратная корреляционная связь средней яркости сгустка при интегральном моделировании (НВ) процессов гемостаза при поступлении и уровнем когнитивной дисфункции по шкале MoCA ($r_s = -0,409$; $p = 0,02$); более высокие исходные значения НВ были ассоциированы с выраженными постинсультными когнитивными нарушениями. Напротив, отмечалась прямая связь исходного процесса фибринолиза образующегося сгустка (FB) и когнитивных нарушений по шкале MoCA ($r = 0,512$, $p = 0,003$); более высоким значениям FB соответствовала большая оценка по шкале MoCA и более высокий уровень когнитивных функций.

Выводы. В прогностических многомерных линейных регрессионных моделях, включавших возраст и исходную тяжесть инсульта, установлено, что каждые 11,5 усл. ед. увеличения исходной НВ или 9,8 усл. ед. снижения исходной FB соответствовали ухудшению когнитивного статуса при его оценке по MoCA на 1 балл. Пациенты с высокими исходными значениями FB имели более благоприятные функциональные исходы заболевания по МШР. Применение расширенной динамической тромбофотометрии позволяет комплексно оценивать сдвиги системы гемостаза у пациентов с ишемическим инсультом. Более высокие значения НВ и более низкие значения FB дают возможность прогнозировать неблагоприятный исход заболевания и более тяжелые ПИКН на ранних этапах, в то время как гипоактивация фибринолитической системы ассоциирована с большей тяжестью ПИКН и менее благоприятным функциональным исходом.

Ключевые слова: ишемический инсульт; цереброваскулярные болезни; гемостаз; система фибринолиза; когнитивные нарушения; динамическая тромбофотометрия; фибринодинамика

Для цитирования: Кольцов И.А., Щукин И.А., Фидлер М.С., Карпова Н.С., Брусов О.С., Шилов Ю.Е., Коваленко Е.А., Бойко А.Н. Роль изменений системы фибринолиза в развитии постинсультных когнитивных нарушений. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2025;27(2):169–175. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-293>

Финансирование: работа выполнена при поддержке Совета по грантам Президента Российской Федерации (СП-2404.2022.4).

Соответствие принципам этики: исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (протокол № 171 от 29.01.2018), добровольное информированное согласие на участие в научно-исследовательской работе подписано всеми участниками исследования.

Потенциальный конфликт интересов: А.Н. Бойко — член редакционной коллегии журнала «Медицина экстремальных ситуаций». Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ Кольцов Иван Алексеевич koltsov_ia@rsmu.ru

Статья поступила: 31.10.2024 После доработки: 19.02.2025 Принята к публикации: 28.02.2025 Online first: 08.05.2025

THE ROLE OF THE FIBRINOLYTIC SYSTEM CHANGES IN THE DEVELOPMENT OF POST-STROKE COGNITIVE IMPAIRMENT

Ivan A. Koltsov^{1,2,3}, Ivan A. Shchukin^{1,2}, Mikhail S. Fidler², Natalia S. Karpova³, Oleg S. Brusov³, Yuri E. Shilov³, Ekaterina A. Kovalenko^{1,2}, Alexey N. Boyko^{1,2}¹ Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies, Moscow, Russia² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia³ Mental Health Research Center, Moscow, Russia

Introduction. Post-stroke cognitive impairment (PSCI) is an important medical and social problem. Its prevalence after a stroke reaches 74%.

Objective. To study the relationship between integral parameters characterizing the processes of coagulation and fibrinolysis, assessed using dynamic thrombophotometry, and PSCI development to evaluate the possibility of predicting PSCI and unfavorable disease outcomes.

Materials and methods. The study included 35 patients who had suffered an ischemic stroke within 24 hours: 20 (57.1%) women and 15 (42.9%) men; the median age was 66.5 [62.3–73.3] years. The comparison group consisted of 45 conditionally healthy volunteers. Assessment of the state of the hemostasis system was carried out upon admission to the hospital, on days 6–8 and 13–15. Integral parameters evaluating the coagulation, coagulation and fibrinolysis

© И.А. Кольцов, И.А. Щукин, М.С. Фидлер, Н.С. Карпова, О.С. Брусов, Ю.Е. Шилов, Е.А. Коваленко, А.Н. Бойко, 2025

systems and hemostasis in general were calculated using the “Fibrinodynamics” method. Cognitive functions were assessed on days 10–14 using the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) scale. The functional outcome of the disease was evaluated using the Modified Rankin Scale (mRS) on day 28. The SPSS 27.0 software (IBM, USA) was used for statistical analysis. Associations between continuous data were evaluated using the Spearman correlation coefficient, univariate and multivariate linear regression models. The difference at the level of $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results. An inverse correlation was found between the average brightness of the clot during the integral modeling of hemostasis processes at admission and the level of cognitive dysfunction on the MoCA scale ($r_s = -0.409$; $p = 0.02$); higher baseline HB values were associated with severe post-stroke cognitive impairment. On the contrary, there was a direct relationship between the initial fibrinolysis of the resulting clot (FB) and cognitive impairment on the MoCA scale ($r = 0.512$, $p = 0.003$); higher values of FB corresponded to a higher score on the MoCA scale and a higher level of cognitive functions.

Conclusions. In predictive multivariate linear regression models that included age and baseline stroke severity, it was found that every 11.5 arbitrary units increase in baseline HB or 9.8 arbitrary units decrease in baseline FB corresponded to a -1 point deterioration in cognitive status when assessed by MoCA. Patients with high baseline values of FB had more favorable functional outcomes of the disease assessed using the mRS. The use of extended dynamic thrombophotometry makes it possible to comprehensively assess changes in the hemostasis system in patients with ischemic stroke. Higher HB values and lower FB values make it possible to predict an unfavorable outcome of the disease and more severe PSCI in the early stages, while the hypoactivation of the fibrinolytic system is associated with a greater severity of PSCI and a less favorable functional outcome.

Keywords: ischemic stroke; cerebrovascular diseases; hemostasis; fibrinolytic system; cognitive impairment; dynamic thrombophotometry; fibrinodynamics

For citation: Koltsov I.A., Shchukin I.A., Fidler M.S., Karpova N.S., Brusov O.S., Shilov Yu.E., Kovalenko E.A., Boyko A.N. The role of the fibrinolytic system changes in the development of post-stroke cognitive impairments. *Extreme Medicine*. 2025;27(2):169–175. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-293>

Funding: the work was carried out with the support of the Council for Grants of the President of the Russian Federation (СП-2404.2022.4).

Compliance with the ethical principles: the study was approved by the local Ethics Committee of Pirogov Russian National Research Medical University (Protocol No.171 of 29 Jan. 2018), the voluntary informed consent to participate in the research is signed by all participants of the study.

Potential conflict of interest: Alexey N. Boyko is a member of the Editorial Board of the *Extreme Medicine* journal. The other authors declare no conflict of interest.

✉ Ivan A. Koltsov koltsov_ia@rsmu.ru

Received: 31 Oct. 2024 **Revised:** 19 Feb. 2025 **Accepted:** 28 Feb. 2025 **Online first:** 8 May 2025

ВВЕДЕНИЕ

Церебральный инсульт является ведущей причиной инвалидизации в мире [1]. Современное развитие реперфузионных технологий в лечении ишемического инсульта позволило существенно улучшить исходы заболевания, в то же время постинсультные когнитивные нарушения (ПИКН) и в особенности постинсультная деменция (ПД) по-прежнему остаются значимыми состояниями, существенно ухудшающими качество жизни как самих пациентов, так и их окружения [2]. Распространенность ПИКН, по данным разных источников, составляет от 4,4 до 73% [3]. Следует отметить, что ПИКН являются неблагоприятным исходом не только ишемического, но и геморрагического инсульта [4]. Как правило, формирование стойкого симптомокомплекса ПИКН наступает в раннем восстановительном периоде, т.е. от 3 до 6 месяцев после инсульта. Помимо характерных нарушений высших корковых функций (афатических нарушений, нарушений памяти, агнозий и апраксий), связанных непосредственно с поражением определенных зон мозга, у пациентов с ПИКН прогрессируют типичные для сосудистых когнитивных нарушений (КН) симптомы: ухудшение внимания и регуляторных функций [3].

Острая церебральная ишемия представляет собой сложный каскад, состоящий из множества патофизиологических звеньев, включающих протромботическую и провоспалительную активацию как на системном, так и на локальном уровнях. С одной стороны, тромбоз крупных и мелких церебральных сосудов приводит к разной степени ишемического повреждения вещества мозга, с другой стороны, параллельно с протромботическими процессами происходит избыточное высвобождение провоспалительных цитокинов и лейкоцитарная инфильтрация ишемизированных областей мозга

[5]. Связь процессов тромбоза и воспаления принято обозначать термином «тромбовоспаление», и, согласно мнению некоторых исследователей, это является одной из причин стойких постинсультных нарушений, включая ПИКН [6, 7].

Динамическая тромбофотометрия — новый метод оценки состояния системы гемостаза, позволяющий моделировать и регистрировать *in vitro* процессы индуцированного тканевым фактором роста фибринового сгустка в условиях, приближенных к физиологическим. Особенный интерес представляет модификация метода с возможностью одновременного моделирования процессов роста и лизиса фибринового сгустка с последующим вычислением значений ряда интегральных показателей: «Фибринодинамика» (ФД) [8]. Этот метод позволяет оценивать не только активацию систем коагуляции и фибринолиза, но и смещение баланса между ними в сторону тромбообразования или гипокоагуляции. Кроме того, данный метод позволяет определить опосредованный вклад дополнительных факторов, таких как воспаление и эндотелиальная дисфункция, в общий баланс системы гемостаза в рамках концепции тромбовоспаления-иммунотромбоза [9].

В рамках предыдущего этапа научно-исследовательской работы нами было изучено состояние коагуляционного звена гемостаза у пациентов с ишемическим инсультом (ИИ) методом динамической тромбофотометрии. Отмечено, что нарастание оптической плотности фибринового сгустка и ее высокие значения можно рассматривать как вероятный прогностически значимый биомаркер раннего формирования ПИКН [10]. В настоящее время продолжается изучение перспективных направлений использования метода динамической тромбофотометрии, в частности его модификации ФД в прогнозировании ранних проявлений ПИКН.

Цель исследования — изучение взаимосвязи между интегральными параметрами, характеризующими процессы коагуляции и фибринолиза, определяемыми при помощи динамической тромбофотометрии, и формированием ПИКН для оценки возможности прогнозирования ПИКН и неблагоприятных исходов заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено неинтервенционное исследование интегральных параметров систем коагуляции, фибринолиза и гемостаза на клинических базах кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. Основную группу составили 35 пациентов, перенесших ишемический инсульт в срок до 24 часов от начала заболевания: 20 (57,1%) женщин и 15 (42,9%) мужчин. Медианный возраст составил 66,5 [62,3–73,3] года.

В качестве группы сравнения была сформирована база данных результатов лабораторных исследований 45 условно здоровых добровольцев: 20 (44,4%) мужчин и 25 (55,6%) женщин, медианный возраст которых составил 31,0 [23,5–44,5] года. Группа сравнения была создана в связи с тем, что настоящее исследование было пилотным и отмечалась необходимость сопоставления полученных результатов с условно физиологически нормальными значениями у людей из общей популяции, не страдающих хроническими заболеваниями. Включение пациентов-добровольцев в базу данных проводили в соответствии с принципами надлежащей клинической практики и подписанием информированного добровольного согласия на взятие образцов венозной крови и проведение лабораторных исследований.

Критериями включения в основную группу являлись: подтвержденный в соответствии с требованиями клинических рекомендаций¹ диагноз ИИ, поступление в стационар в срок до 24 часов от начала заболевания, возраст ≥ 40 лет (для пациентов в возрасте 40–59 лет — наличие хотя бы одного подтвержденного фактора риска ишемического инсульта в анамнезе), балл ≤ 10 по шкале инсульта Национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale — NIHSS), которая применяется для оценки неврологического статуса, локализации инсульта, дифференциальной диагностики и результатов лечения, планирования тромболитической терапии и контроля ее эффективности. Шкала NIHSS, перевод которой представлен в соответствующих клинических рекомендациях², включает ряд параметров, отражающих уровни нарушения вследствие острого цереброваскулярного заболевания: уровень сознания — уровень бодрствования, движения глазами, исследование полей зрения, определение функционального состояния лицевого нерва, оценку двигательной функции верхних конечностей, оценку координации движений, проверку чувствительности, выявление расстройства речи, выявление нарушения восприятия — гемигнорирование, или неглект, а также ориентировочный прогноз заболевания. Также критериями включения в исследование были отсутствие речевых и двигательных нарушений, препятствующих объективизации когнитивного статуса пациентов, согласие на участие в исследовании, отсутствие

анамнестических признаков наличия предшествующих инсульту КН.

Критерии невключения были следующие: поступление в стационар в срок позднее 24 часов от начала заболевания, регресс неврологической симптоматики с установленным диагнозом транзиторной ишемической атаки, выявление ишемического инсульта иной уточненной этиологии (мигренозного, гемодинамического и т.п.), наличие онкологических, терминальных, соматических или иных заболеваний, достоверно вызывающих изменения показателей гемостаза (в т.ч. тромбофилии, гемофилии, ДВС-синдрома, сепсиса и др.), беременность, отказ от участия в научно-исследовательской работе.

Для исследования лабораторных показателей использовали образцы венозной крови, полученные в соответствии с регламентом, установленным клиническими рекомендациями³.

Определение показателей гемостаза проводили в образцах цитратной периферической венозной крови в соотношении 1:10. Осуществляли двухэтапное центрифугирование до получения бестромбоцитарной плазмы (15 минут при относительном центробежном ускорении 1500 g и 5 минут при 10 000 g) с применением центрифуг CM-6M (ELMI, Латвия) и Microspin 12 (Biosan, Латвия). Для оценки состояния системы гемостаза была использована лабораторно-диагностическая система «Регистратор тромбодинамики Т-2» (Гемакор, Россия). Применяли расширенную методику с одновременным моделированием процессов коагуляции и фибринолиза [8]. На основании результатов исследования рассчитывали параметры, характеризующие функционирование систем коагуляции, фибринолиза и гемостаза в целом по формуле:

$$FB = CB - HB, \quad (1)$$

где CB (coagulation brightness, усл. ед.) — средняя яркость сгустка при моделировании процесса коагуляции; HB (hemostasis brightness, усл. ед.) — средняя яркость сгустка при интегральном моделировании процессов гемостаза;

FB (fibrinolysis brightness, усл. ед.) — параметр, характеризующий выраженность процесса фибринолиза образующегося сгустка.

В основной группе оценку состояния системы гемостаза проводили при поступлении в стационар, на 6–8 и 13–15-е сут. Кроме того, в указанные временные интервалы выполняли стандартное клиничко-инструментально-лабораторное обследование, оценивали тяжесть неврологического дефицита по шкале NIHSS. Когнитивные функции пациентов оценивали на 10–14-е сутки при помощи Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA) [11]. Функциональный исход определяли на 28-е сутки с помощью Модифицированной шкалы Рэнкина (mRS), позволяющей комплексно оценить развитие как постинсультной инвалидизации, так и летального исхода [12].

Исходная характеристика пациентов основной группы представлена в предыдущей части работы [10]. Артериальная гипертензия (любая степень) отмечалась у 27 (77,1%) пациентов, сахарный диабет 2-го типа — у 11 (31,4%), фибрилляция предсердий (любая форма) — у 9 (25,7%), стеноз инфаркт-зависимой артерии более 50%

¹ Клинические рекомендации «Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых». Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2021.

² Там же.

³ Там же.

просвета — у 14 (40,0%). Оценка NIHSS при поступлении составляла 5 баллов [4–8]. Характеристики пациентов, а также распределение патогенетических подтипов ишемического инсульта соответствовали отечественным и зарубежным литературным данным.

В группе сравнения лабораторное исследование проводили однократно.

Для статистического анализа использовали программное обеспечение SPSS 27.0 (IBM, США). Итоговый объем выборки был определен по результатам промежуточного статистического анализа данных (статистическая мощность 0,95, пороговое значение $\alpha = 0,05$). Соответствие полученных данных нормальному распределению оценивалось при помощи критерия Шапиро-Уилка. Экстремальные значения данных при их наличии исключались из расчета. Числовые данные в работе представлены в виде медианы с верхним и нижним квартилями. Для сопоставления показателей, не соответствующих нормальному распределению, применяли критерий Манна-Уитни в независимых выборках и критерий Уилкоксона в зависимых выборках. Ассоциации между непрерывными данными оценивали при помощи коэффициента корреляции Спирмена, одномерных и многомерных линейных регрессионных моделей.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования интегральных показателей коагуляции и фибринолиза в разные временные промежутки у пациентов из основной группы были сопоставлены с данными условно здоровых добровольцев; соответствующие показатели приведены в таблице. Выводы об отсутствии сопутствующих гематологических заболеваний, вызывающих значимое смещение коагулологических показателей, делали на основании отсутствия отклонений при поступлении показателей стандартной коагулограммы.

В основной группе при поступлении значения интегральных показателей СВ и НВ были сопоставимыми с группой условно здоровых добровольцев, что подтверждало схожую активность системы коагуляции и схожую функциональную активность системы фибринолиза в обеих группах (табл.). При этом у пациентов с ишемическим инсультом при поступлении отмечена тенденция к гипофибринолизу (более низким значениям параметра FB): 18,3 [10,0–31,9] против 25,3 [21,7–29,9] усл. ед., ($p = 0,068$) при сопоставлении результатов добровольцев из группы сравнения. Это характеризовало общее протромбогенное состояние при ишемическом инсульте с большей сопротивляемостью фибриновых сгустков процессу фибринолиза. Статистическая значимость различий этих показателей не была достигнута вследствие наличия в группе сравнения нескольких условно здоровых добровольцев с крайне низкими значениями FB.

К концу 1-й недели у пациентов с ишемическим инсультом отмечали резкое статистически значимое падение показателей СВ, НВ и FB до 1,3, 1,2 и 1,6% от исходных значений соответственно, со сдвигом в сторону гипокоагуляции относительно результатов у испытуемых из группы сравнения, что может быть связано с инициацией антитромботической терапии с первых дней нахождения в стационаре. Совокупно смещение всех показателей было обусловлено тем, что в основе метода лежит изучение процесса роста фибринового сгустка от поверхности, покрытой тканевым фактором, в связи с чем активная антитромботическая терапия приводила к соответствующему сдвигу всех показателей. К 13–15-м сут в основной группе пациентов отмечали постепенное восстановление общей активности системы коагуляции, но значения по-прежнему оставались ниже, чем в группе сравнения, в связи с продолжением антитромботической терапии. Учитывая соответствующее смещение, показатели пациентов из основной группы на 6–8 и 13–15-е сут с пациентами группы сравнения не сопоставлялись.

В основной группе пациентов в ходе исследования ассоциаций между показателем СВ при поступлении и когнитивным статусом выявлено не было.

У пациентов с ишемическим инсультом была проведена оценка взаимосвязи НВ при поступлении с баллом по шкале MoCA: более высоким исходным значениям НВ соответствовало более выраженное постинсультное когнитивное снижение ($r_s = -0,409$; $p = 0,02$); эти данные представлены на рисунке 1. Для уточнения данной ассоциации была построена простая линейная регрессионная модель (коэффициент регрессии $\beta = -0,106$; 95% ДИ 0,188–0,024; $p = 0,022$).

Для учета влияния дополнительных факторов (возраст и исходная тяжесть инсульта по шкале NIHSS) была построена многомерная линейная регрессионная модель (коэффициент регрессии $\beta = -0,087$; 95% ДИ от -0,159 до -0,015; $p = 0,019$). Установлено, что каждые 11,5 усл. ед. увеличения исходной НВ соответствовали ухудшению впоследствии когнитивного статуса по MoCA (внимания и концентрации, управляющих функций, памяти, языковых функций, зрительно-конструктивных навыков, абстрактного мышления, счета и ориентации) на 1 балл. К 6–8 и 13–15-м сут данная взаимосвязь показателей имела схожую направленность, но не достигла статистической значимости.

Также была проведена оценка ассоциации исходной выраженности процесса фибринолиза и когнитивной функции по шкале MoCA. Выявлено, что более высоким значениям FB соответствует большая оценка по шкале MoCA и, следовательно, более высокий уровень когнитивных функций ($r_s = 0,512$; $p = 0,003$); соответствующие данные представлены на рисунке 2.

Для детальной количественной оценки прогностической значимости данной взаимосвязи была построена

Таблица. Динамика показателей системы гемостаза в основной группе и группе сравнения

Параметр	Основная группа (n = 35)			Группа сравнения (n = 45)
	При поступлении	6–8-е сутки	13–15-е сутки	
СВ, усл. ед.	64,0 [42,4–72,8]	0,8 [0,1–7,5]*	14,9 [9,1–22,7]*	63,3 [53,7–73,6]
НВ, усл. ед.	33,9 [24,8–51,4]	0,4 [0,1–3,0]*	8,4 [6,3–7,6]*	37,4 [31,0–49,4]
FB, усл. ед.	18,3 [10,0–31,9]	0,3 [0–3,6]*	5,6 [3,4–7,6]*	25,3 [21,7–29,9]

Таблица составлена авторами по собственным данным

Примечание: * $p < 0,001$ уровень статистической значимости по сравнению со значениями при поступлении (критерий Уилкоксона).

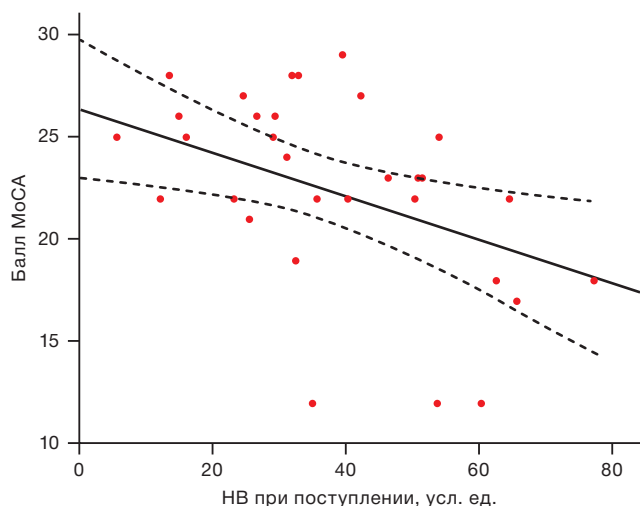


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 1. Ассоциация между интегральной оценкой активности системы гемостаза НВ и баллом по шкале MoCA

простая линейная регрессионная модель (коэффициент регрессии $\beta = 0,121$; 95% ДИ от 0,018 до 0,223; $p = 0,022$).

Для того чтобы учесть влияние возраста и исходной тяжести очаговой неврологической симптоматики по шкале NIHSS на формирование в дальнейшем когнитивных нарушений, была построена многомерная модель (коэффициент регрессии $\beta = 0,102$; 95% ДИ от 0,014 до 0,190; $p = 0,025$). Установлено, что каждые 9,8 усл. ед. сдвига исходной FB в сторону гипофибринолиза соответствовали ухудшению когнитивного статуса при его оценке по MoCA на 1 балл. Данная взаимосвязь сохранялась к 6–8 и 13–15-м сут наблюдения, но не достигала при этом статистической значимости.

Также было отмечено, что пациенты с ишемическим инсультом ($n = 17$), имеющие завышенные значения FB, которые характеризуют выраженную активность фибринолитической системы, имели более благоприятные функциональные исходы заболевания при выписке с оценкой по модифицированной шкале Рэнкина 0–1 балл по сравнению с пациентами, имевшими оценку по модифицированной шкале Рэнкина 2–6 баллов (21,2 [16,6–35,0] и 16,2 [1,9–27,4] усл. ед. соответственно; $p = 0,033$) (рис. 3).

В ходе исследования в первые сутки у пациентов с ишемическим инсультом не отмечено значимых признаков резкого смещения активности коагуляционного и фибринолитического звеньев системы гемостаза за пределы уровня «гематологической нормы». В то же время выявлена тенденция к снижению показателя FB относительно группы сравнения, что может указывать на относительное гипофибринолитическое состояние при остром ишемическом инсульте [13, 14]. Было установлено, что более высокие значения показателя НВ пациента в первые сутки инсульта потенциально связаны с большей тяжестью когнитивных нарушений по шкале MoCA. Напротив, более высокие исходные значения показателя FB пациентов, характерные для относительного гипофибринолиза, ассоциированы с меньшим когнитивным дефектом впоследствии, а также с более благоприятным функциональным исходом по модифицированной шкале Рэнкина. Сопоставимые результаты, свидетельствующие о значимости гиперкоагуляционных состояний при острых сосудистых заболеваниях, представлены и в отношении ишемической болезни сердца [15].

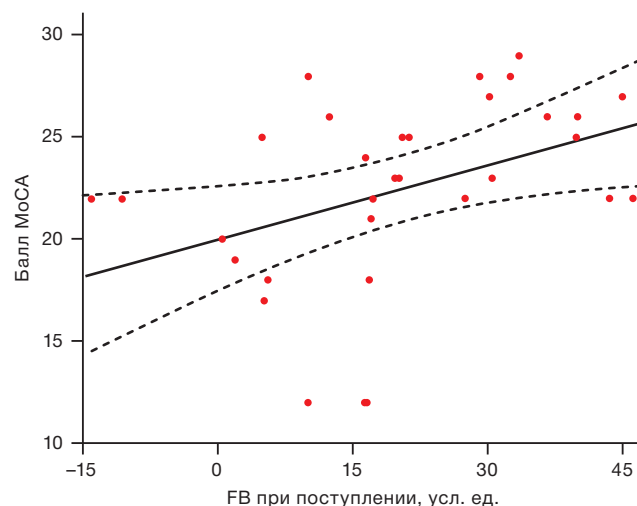


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 2. Ассоциация между интегральной оценкой фибринолиза (FB) и когнитивным статусом, оцененным по шкале MoCA

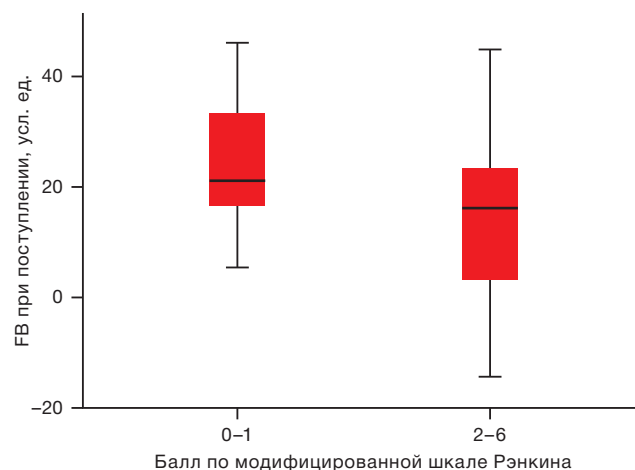


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 3. Интегральная оценка фибринолиза в зависимости от функционального исхода заболевания

Учитывая вышеизложенное, можно предположить, что важный вклад в развитие ПИКН вносит не только поражение определенного объема вещества головного мозга в результате критической ишемии, связанной с окклюзией питающего соответствующую зону сосуда [16], но и изменения на уровне микроциркуляторного русла [17], такие как развивающийся микротромбоз более мелких сосудов перифокальной ядру инфаркта области гипоперфузии [18, 19].

Пациенты, у которых процессы фибринолиза были интенсивнее, имели более благоприятные исходы. Данные, полученные в настоящей работе, соотносятся с результатами первой части нашего исследования, в которой было показано, что более высокая оптическая плотность фибринового сгустка связана с более низкими баллами по шкале MoCA у таких пациентов [10]. Следует отметить, что в последнее время появился ряд работ, в которых показана роль фибрина в запуске процессов тромбовоспаления, в частности имеются данные, что при коронавирусной инфекции фибрин, связываясь с белками вируса, образует тромбы, активирующие системную воспалительную реакцию, потенцирующую дальнейшие тромбо-тические осложнения [20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Постинсультные когнитивные нарушения, включая ПД, составляют важную медицинскую и социальную проблему. Исследование различных предикторов развития ПИКН на этапе острейшего периода инсульта представляется крайне актуальным, т.к. это может потенциально позволить разработать новые лечебные и реабилитационные подходы, способные улучшить функциональный исход у пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения.

Совокупная лабораторная оценка механизмов, лежащих в основе развития гиперкоагуляции и гипофибринолиза, с помощью метода динамической тромбофотометрии и его расширенного варианта ФД позволяет комплексно оценить сдвиги системы гемостаза у пациентов с инсультом, а также оценить совокупный вклад ряда системных и локальных эффектов, таких как тромбоз, воспаление, в активность системы гемостаза.

В настоящей работе была уточнена динамика оптической плотности фибринового сгустка при моделировании процесса фибринолиза при исследовании интегрального показателя НВ. Выявлено, что нарастание показателя оптической плотности фибринового сгустка,

характеризующего коагуляционную активность, ассоциировано с низким баллом по шкале МоСА.

В прогностических многомерных линейных регрессионных моделях, включавших возраст и исходную тяжесть инсульта, было показано, что каждые 11,5 усл. ед. увеличения исходной НВ соответствует ухудшению когнитивного статуса при его оценке по МоСА на 1 балл. Смещение на 9,8 усл. ед. исходных значений показателя ФВ в сторону гипофибринолиза было ассоциировано с ухудшением когнитивного статуса и сдвигом балла по шкале МоСА на 1. Совокупность параметров НВ и ФВ позволила прогнозировать более тяжелые ПИКН.

Таким образом, исследование системы гемостаза методом динамической тромбофотометрии и его расширенного варианта ФД представляется крайне актуальным и перспективным у пациентов с различными сосудистыми заболеваниями. Данный метод позволяет уточнить вероятность неблагоприятных исходов инсульта. Кроме того, изменения фибринолитической активности и состояния системы коагуляции напрямую связаны с активизацией процессов системного воспаления, оценка которого в совокупности с исследованием показателей динамической тромбофотометрии является перспективным, но малоизученным научным направлением.

Литература / References

- GBD 2017 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 359 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Lond Engl*. 2018;392(10159):1859–922.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32335-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32335-3)
- Jokinen H, Melkas S, Ylikoski R, et al. Post-stroke cognitive impairment is common even after successful clinical recovery. *Eur J Neurol*. 2015;22(9):1288–94.
<https://doi.org/10.1111/ene.12743>
- Rost NS, Brodtmann A, Pase MP, et al. Post-Stroke Cognitive Impairment and Dementia. *Circ Res*. 2022;130(8):1252–71.
<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.122.319951>
- Moulin S, Labreuche J, Bombois S, et al. Dementia risk after spontaneous intracerebral haemorrhage: a prospective cohort study. *Lancet Neurol*. 2016;15(8):820–9.
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)00130-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)00130-7)
- Steubing RD, Szeponowski F, David C, et al. Platelet depletion does not alter long-term functional outcome after cerebral ischaemia in mice. *Brain Behav Immun — Health*. 2022;24:100493.
<https://doi.org/10.1016/j.bbih.2022.100493>
- De Meyer SF, Langhauser F, Hauptelshofer S, Kleinschnitz C, Casas AI. Thromboinflammation in Brain Ischemia: Recent Updates and Future Perspectives. *Stroke*. 2022;53(5):1487–99.
<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.122.038733>
- Szeponowski RD, Hauptelshofer S, Vonhof SE, Frank B, Kleinschnitz C, Casas AI. Thromboinflammatory challenges in stroke pathophysiology. *Semin Immunopathol*. 2023;45(3):389–410.
<https://doi.org/10.1007/s00281-023-00994-4>
- Karpova NS, Brusov OS, Oleichik IV, Stolyarov SA, Klyushnik TP. Hemostasis System in Patients with Schizophrenia and Schizophrenia Spectrum Disorders. *Bull Exp Biol Med*. 2024;176(3):390–3.
<https://doi.org/10.1007/s10517-024-06030-1>
- Кольцов ИА, Щукин ИА, Чубыкин ВИ, Фидлер МС. Механизмы нейровоспаления и тромбовоспаления при цереброваскулярной патологии и сосудистых когнитивных нарушениях. *Терапия*. 2022;9.
Koltsov IA, Shchukin IA, Chubykin VI, Fidler M.S. Neuroinflammation And Thromboinflammation In Cerebrovascular Disease And Vascular Cognitive Impairment. *Терапия*. 2022;9 (In Russ.).
<https://doi.org/10.18565/therapy.2022.9.75-81>
- Кольцов ИА, Щукин ИА, Коваленко ЕА, Карпова НС, Шилов ЮЕ, Брусов ОС. Связь постинсультных когнитивных нарушений и изменений коагуляционного звена гемостаза. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024;124(3-2):23–9.
Koltsov IA, Shchukin IA, Kovalenko EA, Karpova NS, Shilov YE, Brusov OS. The relationship between the development of post-stroke cognitive impairment and changes in the coagulation component of hemostasis. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2024;124(3-2):23–9 (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/jnevro202412403223>
- Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, Cummings JL, Chertkow H. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(4):695–9.
<https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>
- van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*. 1988;19(5):604–7.
<https://doi.org/10.1161/01.str.19.5.604>
- Barakzie A, Jansen AJG, Ten Cate H, de Maat MPM. Coagulation biomarkers for ischemic stroke. *Res Pract Thromb Haemost*. 2023;7(4):100160.
<https://doi.org/10.1016/j.rpth.2023.100160>
- de Bruijne EL, Gils A, Rijken DC, de Maat MP, Guimarães AH, Poldermans D, Declerck PJ, Leebeek FW. High thrombin activatable fibrinolysis inhibitor levels are associated with an increased risk of premature peripheral arterial disease. *Thromb Res*. 2011;127(3):254–8.
<https://doi.org/10.1016/j.thromres.2010.11.026>
- Reddel CJ, Curnow JL, Voith J, Rosenov A, Pennings GJ, Morel-Kopp MC, Brieger DB. Detection of hypofibrinolysis in stable coronary artery disease using the overall haemostatic potential assay. *Thromb Res*. 2013;131(5):457–62.
<https://doi.org/10.1016/j.thromres.2013.03.015>
- Lee M, Yeo NY, Ahn HJ, Lim JS, Kim Y, Lee SH, Oh MS, Lee BC, Yu KH, Kim C. Prediction of post-stroke cognitive impairment after acute ischemic stroke using machine learning. *Alzheimers Res Ther*. 2023;15(1):147 (In Russ.).
<https://doi.org/10.1186/s13195-023-01289-4>

17. He Z, Sun J. The role of the neurovascular unit in vascular cognitive impairment: Current evidence and future perspectives. *Neurobiol Dis.* 2025;204:106772. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2024.106772>
18. Jacquemarcq C, Picot A, Flon J, Lebrun F, Martinez de Lizarrondo S, Naveau M, Bernay B, Goux D, Rubio M, Malzert-Fr  on A, Michel A, Proamer F, Mangin P, Gauberti M, Vivien D, Bonnard T. MRI-based microthrombi detection in stroke with polydopamine iron oxide. *Nat Commun.* 2024;15(1):5070. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-49480-x>
19. De Silva TM, Faraci FM. Microvascular Dysfunction and Cognitive Impairment. *Cell Mol Neurobiol.* 2016;36(2):241–58. <https://doi.org/10.1007/s10571-015-0308-1>
20. Ryu JK, Yan Z, Montano M, et al. Fibrin drives thromboinflammation and neuropathology in COVID-19. *Nature.* 2024;633(8031). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07873-4>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад в подготовку и написание статьи распределен следующим образом: И.А. Кольцов — формулирование цели, задач и методологии исследования, выполнение научно-исследовательских работ (сбор клинических данных), анализ данных, визуализация данных, поиск литературных источников, создание черновика рукописи и редактирование, получение финансовой поддержки проекта, обеспечение расходными материалами; И.А. Щукин — выполнение научно-исследовательских работ (сбор клинических данных), создание черновика рукописи и редактирование, анализ данных; М.С. Фидлер — выполнение научно-исследовательских работ (сбор клинических данных), создание черновика рукописи, формирование базы данных; Н.С. Карпова — формулирование методологии исследования, выполнение научно-исследовательских работ (лабораторные исследования), верификация результатов лабораторных исследований, поиск литературных источников, создание черновика рукописи и редактирование; О.С. Брусов — формулирование методологии исследования, верификация результатов лабораторных исследований, редактирование рукописи; Ю.Е. Шилов — верификация результатов лабораторных исследований, редактирование рукописи; Е.А. Коваленко — верификация клинических данных, редактирование рукописи; А.Н. Бойко — научное руководство, редактирование рукописи.

ОБ АВТОРАХ

Кольцов Иван Алексеевич, канд. мед. наук
<https://orcid.org/0000-0002-9900-4073>
koltsov_ia@rsmu.ru

Щукин Иван Александрович, канд. мед. наук
<https://orcid.org/0000-0002-6308-9706>
ivashchukin@gmail.com

Фидлер Михаил Сергеевич
<https://orcid.org/0000-0001-6464-521X>
rbmi@mail.ru

Карпова Наталья Сергеевна
<https://orcid.org/0000-0003-2061-8097>
nat_karpova@mail.ru

Брусов Олег Сергеевич, канд. биол. наук
<https://orcid.org/0000-0003-1269-679X>
oleg.brusow@yandex.ru

Шилов Юрий Евгеньевич, канд. биол. наук
<https://orcid.org/0000-0001-9301-2294>
shilov.biocem@gmail.com

Коваленко Екатерина Андреевна, канд. мед. наук
<https://orcid.org/0000-0003-0828-9868>
ekaterinakov90@mail.ru

Бойко Алексей Николаевич, д-р мед. наук
<https://orcid.org/0000-0002-2975-4151>
boiko.a@fccps.ru