

ОРИГІНАЛЬНА СТАТТЯ

УДК 616.831-005.1-085.273.53+615.273.53

ЦИРКАДНІСТЬ СИСТЕМИ ФІБРИНОЛІЗУ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНИЙ ІНСУЛЬТ



Мельник Володимир Степанович,
melnykv@ukr.net

Мельник В.С.

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

Ключові слова: ішемічний інсульт, фібриноліз, циркадні зміни.

Вступ. Останнім часом відродився інтерес до вивчення циркадності виникнення гострих серцево-судинних захворювань та більш глибокого вивчення добової залежності процесів тромбоутворення. Відомо, що в ранкові часи реєструються схильність до гіперкоагуляції, що проявляється в збільшенні агрегаційної активності тромбоцитів, підвищенні концентрації ФГ, в'язкості крові, зниженні фібринолітичної активності плазми (2, 6, 9). Ряд проведених досліджень підтвердили гіпотезу про ранкове підвищення ризику розвитку тромботичних ускладнень (3). Так, стало відомо, що агрегація тромбоцитів індукована АДФ та тромбіном підвищується в ранкові часи після пробудження (6). Рівень фібриногену (ФГ) стійко підвищений між 6.00 ранку і 12.00 годинами, а антитромботична активність в цей період знижена (4). Фібринолітичній активності плазми крові також притаманна циркадна варіабельність. Andreotti і співавт. продемонстрували циркадні відхилення активності фібринолітичних факторів системи крові, з піком активності інгібітора активатора плазміногену 1 типу (PAI-1) в ранкові часи (1). Також встановлено найбільшу активність ферментів згортання крові між 6.00 і 12.00 годинами, яка незалежить від фізичної активності пацієнта. Активація плазміногену (ПГ) піддається циркадним коливанням зі спадом в ранкові часи, коли імовірність розвитку гострого інсульту, інфаркту міокарда чи раптової смерті є найбільшою. Ранкова гіперкоагулябельність і гіпофібриноліз пояснюються підвищеною активністю VII фактора згортання крові та концентрації PAI-1 (5,7). В нещодавньому дослідженні на 20 добровольцях було показано, що пік утворення PAI-1 спостерігається о 06:30 ранку та є до восьми разів більшим ніж під час фізичних навантажень (8).

Мета дослідження. Вивчити особливості змін в системі фібринолізу у хворих на ішемічний інсульт, залежно від часу виникнення перших симптомів захворювання.

Матеріал та методи. Проведено дослідження активності системи фібринолізу у 123 хворих на ішемічний інсульт, з яких 65 (52,8%) жінок та 58 (47,2%) чоловіків, середнім віком $72,6 \pm 11,5$ роки.

Хворі перебували на стаціонарному лікуванні в неврологічних відділеннях №1 та №2 КМКЛ №4. Діагноз ішемічного інсульту було підтверджено нейровізуалізаційно (КТ-, або МРТ-головного мозку).

Всі хворі або їх родичі надали згоду на участь в клінічному дослідженні.

При поступленні до стаціонару, одразу після підписання інформованої згоди, у пацієнтів набирали венозну кров з наступним її центрифугуванням та виділенням плазми з метою оцінки основних параметрів системи фібринолізу (концентрації t-PA та PAI-1, активності плазміногену та б2-антиплазміну, визначення часу лізису еуглобулінів та Хагеман-залежного фібринолізу).

Контрольну групу становили 20 пацієнтів, співставних за віком та основними демографічними показниками, без гострих порушень мозкового кровообігу.

Результати та їх обговорення. За вихідним рівнем неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS хворі розділялись наступним чином: у 46 (37,4%) хворих діагностовано легкі неврологічні порушення ($6,7 \pm 1,5$ бала), у 44 (35,8%) - середнього ступеню тяжкості ($10,7 \pm 1,3$ бала), у 14 (11,4%) – тяжкий неврологічний дефіцит ($13,7 \pm 0,6$ бала) та у 19 (15,4%) хворих зареєстровані надто тяжкий неврологічний дефіцит ($17,8 \pm 2,6$ бала).

У більшості хворих спостерігалось достовірне зниження концентрації t-PA до $0,048 \pm 0,021$ у.о./мл (контроль - $0,23 \pm 0,006$, $p < 0,01$), на фоні збільшення концентрації PAI-1 до $0,106 \pm 0,046$ у.о./мл (контроль - $0,034 \pm 0,005$, $p < 0,01$). Активність протеїну С, який є інгібітором генерації Ха фактора та тромбіну, за рахунок інактивації Va та VIIa факторів шляхом обмеженого протеолізу, а також зв'язує PAI-1 –

становила $80,32 \pm 4,97\%$, що достовірно нижче контрольних значень ($99,8 \pm 0,5\%$, $p < 0,05$). Активність ключового проферменту системи фібринолізу ПГ достовірно не відрізнялась від контрольних значень та становила $87,24 \pm 0,97\%$ (контроль $99,1 \pm 0,5\%$, $p > 0,05$). Також не відрізняється й активність основного інгібітора плазміну б2-антиплазміну - $84,72 \pm 9,77\%$ (контроль $99,7 \pm 0,5\%$, $p > 0,05$). Час лізису еугло-

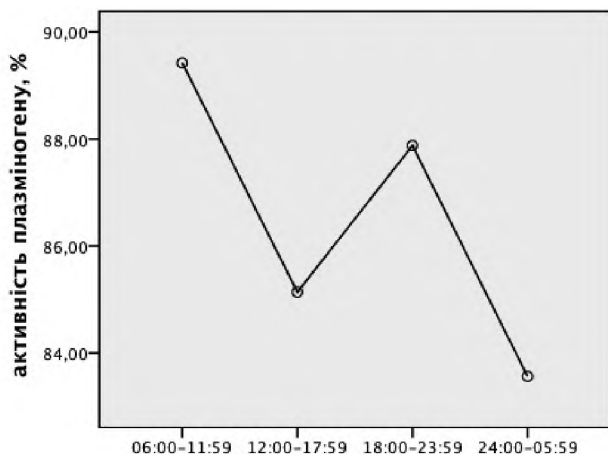


Рис. 1. Активність ПГ в різні часові проміжки, %.

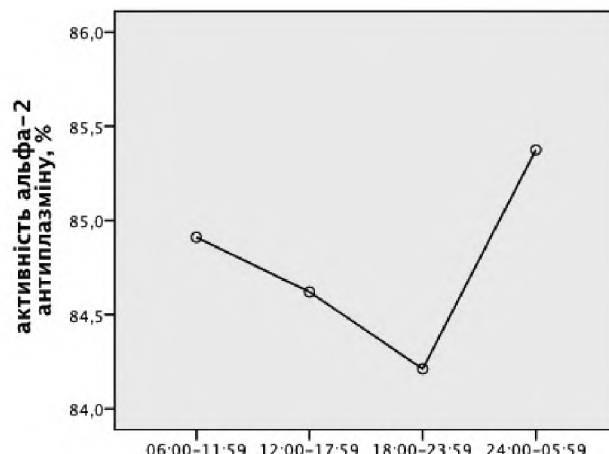


Рис. 2. Активність альфа-2 антиплазміну в різні часові проміжки, %.

Таблиця 1.

Співставлення показників системи фібринолізу у хворих з різним часом виникнення перших симптомів інсульту

показник	частина доби	M	m	SE	95% довірчий інтервал		p
					нижня межа	верхня межа	
активність ПГ, %	06:00-11:59	89,42	13,55	2,02	85,35	93,49	0,042
	12:00-17:59	85,14	5,37	0,99	83,10	87,18	
	18:00-23:59	87,88	8,84	1,54	84,74	91,01	
	24:00-05:59	83,56	6,11	1,53	80,31	86,82	
активність альфа-2 антиплазміну, %	06:00-11:59	84,91	12,34	1,84	81,20	88,62	0,981
	12:00-17:59	84,62	6,96	1,29	81,97	87,27	
	18:00-23:59	84,21	10,04	1,75	80,65	87,77	
	24:00-05:59	85,38	4,86	1,24	82,84	87,91	
активність протеїну С, %	06:00-11:59	76,96	25,6	5,0	66,63	87,30	0,128
	12:00-17:59	70,09	37,4	7,9	53,51	86,67	
	18:00-23:59	91,89	37,7	8,7	73,68	110,11	
	24:00-05:59	93,57	36,4	12,4	74,44	182,71	
концентрація PAI-1, у.о./мл	06:00-11:59	0,113	0,05	0,01	0,099	0,128	0,587
	12:00-17:59	0,106	0,05	0,01	0,089	0,124	
	18:00-23:59	0,099	0,05	0,01	0,082	0,116	
	24:00-05:59	0,104	0,03	0,01	0,086	0,122	
концентрація t-PA, у.о./мл	06:00-11:59	0,045	0,02	0,003	0,039	0,052	0,377
	12:00-17:59	0,046	0,02	0,003	0,038	0,054	
	18:00-23:59	0,050	0,02	0,003	0,043	0,058	
	24:00-05:59	0,055	0,02	0,005	0,044	0,066	
Час лізису еуглобулінів, год	06:00-11:59	7,97	0,71	0,11	7,76	8,19	0,019
	12:00-17:59	7,74	0,73	0,13	7,47	8,02	
	18:00-23:59	7,54	0,67	0,12	7,30	7,78	
	24:00-05:59	7,44	0,69	0,17	7,07	7,81	
Хагеман-залежний фібриноліз, хв.	06:00-11:59	23,09	2,79	0,41	22,25	23,93	0,006
	12:00-17:59	22,45	3,12	0,58	21,26	23,64	
	18:00-23:59	21,24	2,57	0,45	20,33	22,15	
	24:00-05:59	20,69	2,77	0,69	19,21	22,16	

булінового згустку був значно подовжений та в середньому становив $7,73 \pm 0,72$ год (контроль – $1,5 \pm 0,5$, $p < 0,01$). Також був подовжений час Хагеман-залежного фібринолізу – до $22,13 \pm 2,92$ хв (контроль – 7 ± 2 , $p < 0,01$).

При співставленні даних показників у пацієнтів, які захворіли в різні проміжки доби, були встановлені певні циркадні особливості. Достовірні відмінності були зареєстровані для активності ПГ ($p = 0,042$), часу лізису еуглобулінів ($p = 0,019$) та Хагеман-залежного фібринолізу ($0,006$) в різні проміжки доби, інші показники вірогідних відмінностей не показали (таб. 1.).

Найвища активність ПГ реєструвалася у хворих, в яких ішемічний інсульт виник з 06:00 до 11:59 ($89,42 \pm 13,5\%$, $95\% \text{ CI } 85,35-93,49$) та з 18:00 до 23:59 ($87,88 \pm 8,8\%$, $95\% \text{ CI } 84,74-91,01$), найнижча активність – з 24:00 до 05:59 ($83,56 \pm 6,1\%$, $95\% \text{ CI } 80,31-86,82$) (рис. 1.).

Активність альфа-2 антиплазміну також мала певні відмінності - найвища активність зареєстрована з 24:00 до 05:59 ($85,38 \pm 4,7\%$, $95\% \text{ CI } 82,84-87,91$), найнижча з 18:00 до 23:59 ($84,21 \pm 10,0\%$, $95\% \text{ CI } 80,65-87,77$) (рис. 2.).

Найвища активність протеїну С зареєстрована у пацієнтів, що захворіли в вечірні та нічні часи. Так, з

18:00 до 23:59 даний показник становив $91,89 \pm 37,7\%$ ($95\% \text{ CI } 73,68-110,11$) та з 24:00 до 05:59 – $93,57 \pm 36,4\%$ ($95\% \text{ CI } 74,44-182,71$). У хворих, що захворіли вранці з 06:00 до 11:59 середній рівень активності протеїну С становив $76,96 \pm 25,6\%$ ($95\% \text{ CI } 66,63-87,30$). Найменшу активність даного показника зареєстровано у пацієнтів, захворівших з 12:00 до 17:59 – $70,09 \pm 37,4\%$ ($95\% \text{ CI } 53,51-86,67$).

У пацієнтів, що захворіли з 06:00 до 11:59 був зареєстрований найменший середній рівень активатора фібринолізу t-PA $0,045 \pm 0,02$ у.о./мл ($95\% \text{ CI } 0,039-0,052$) (рис. 3) та найвищі концентрації його інгібітора PAI-1 $0,113 \pm 0,05$ у.о./мл ($95\% \text{ CI } 0,099-0,128$) (рис. 4.). Пригнічення системи фібринолізу в даний час, було підтверджено найдовшим часом лізису еуглобулінів ($7,97 \pm 0,71$ год, $95\% \text{ CI } 7,76-8,19$) (рис. 5.) та Хагеман-залежного фібринолізу ($23,09 \pm 2,79$ хв, $95\% \text{ CI } 22,25-23,93$) (рис. 6.).

Висновки. Активність система фібринолізу у хворих на ішемічний інсульт має певні циркадні особливості. Найвища активність плазміногену, на фоні знижених концентрацій t-PA та підвищеного вмісту PAI-1, реєструється у пацієнтів, які захворіли з 06:00 до 11:59. Наведені зміни

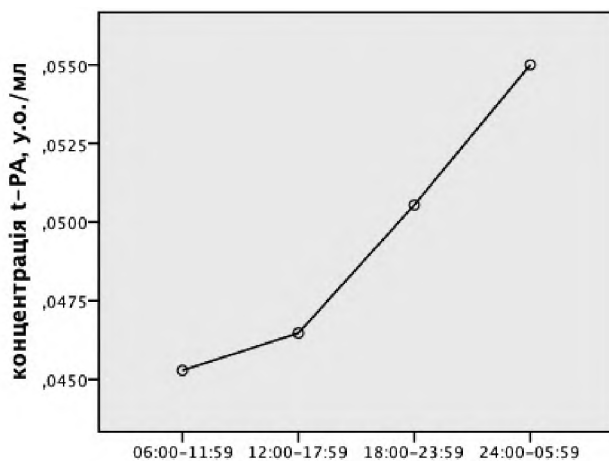


Рис. 3. Середні рівні концентрації t-PA в різні часові проміжки, у.о./мл

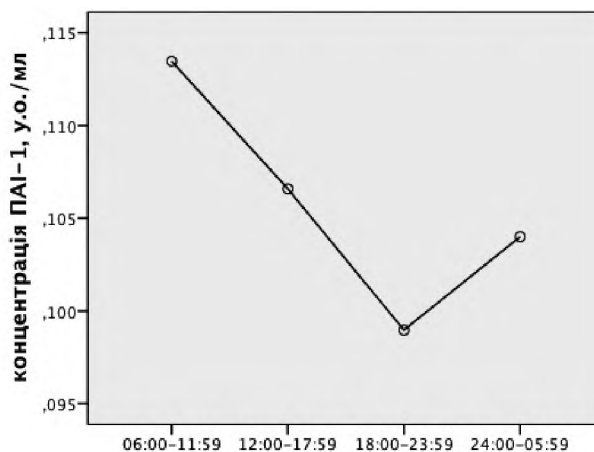


Рис. 4. Середні рівні концентрації PAI-1 в різні часові проміжки, у.о./мл

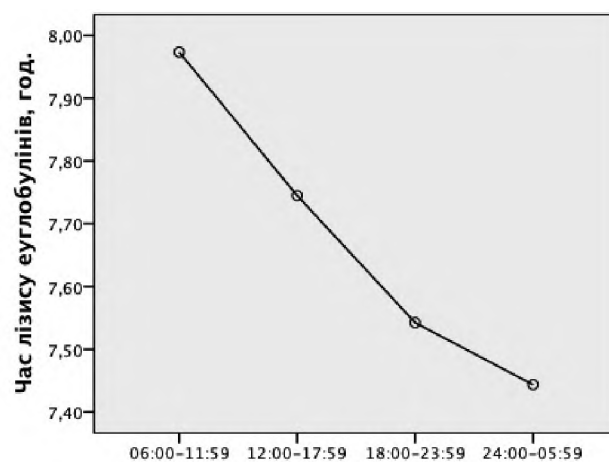


Рис. 5. Середній час лізису еуглобулінів в різні часові проміжки, год.

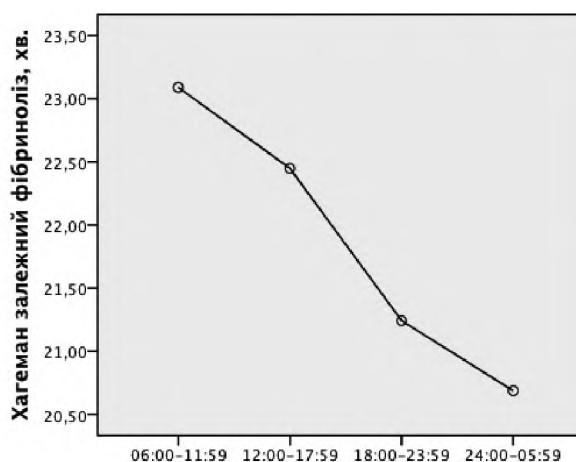


Рис. 6. Середній час Хагеман-залежного фібринолізу в різні часові проміжки, хв.

зумовлюють значне подовження часу лізису еуглобулінового згустку та Хагеман-залежного фібринолізу.

Конфлікт інтересів.

Автор заявляє, що не має конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

Джерела фінансування.

Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації.

ЛІТЕРАТУРА

1. Andreotti F, Davies G, Hackett D, Khan M. et al. Major circadian variations in fibrinolytic factors and possible relevance to time of onset of myocardial infarction, sudden cardiac death and stroke. *Am.J.Cardiol.* 1988; 62: 635-637.
2. Bertolucci C., Pmotti M., Colognesi I. et al. Circadian Rhythms in Mouse Blood Coagulation. *JBiol Rhythms* 2005; 20: 219-224.

ЦИРКАДНОСТЬ СИСТЕМЫ ФИБРИНОЛИЗА В ПЕРВЫЕ ЧАСЫ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Мельник В.С.

Национальный медицинский университет

имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

Резюме. Проведено исследование активности системы фибринолиза в 123 больных с ишемическим инсультом, из которых 65 (52,8%) женщин и 58 (47,2%) мужчин, средний возраст 72,6 ± 11,5 года. Оценивали основные параметры системы фибринолиза (концентрации t-PA и ПАИ-1, активности плазминогена и б2-антиплазмина, определение времени лизиса зуглобулинов и Хагеман-зависимого фибринолиза). Самая высокая активность плазминогена регистрировалась у пациентов, у которых ишемический инсульт возник с 06:00 до 11:59 (89,42 ± 13,5%, 95% CI 85,35-93,49) и с 18:00 до 23:59 (87,88 ± 8,8%, 95% CI 84,74-91,01), самая низкая активность - с 24:00 до 5:59 (83,56 ± 6,1%, 95% CI 80,31-86,82). Активность альфа-2 антиплазмина также имела определенные отличия - самая высокая активность зарегистрирована с 24:00 до 5:59 (85,38 ± 4,7%, 95% CI 82,84-87,91), самая низкая с 18:00 до 23 59 (84,21 ± 10,0%, 95% CI 80,65-87,77). У пациентов заболевших с 06:00 до 11:59 был зарегистрирован наименьший средний уровень активатора фибринолиза t-PA 0,045 ± 0,02 у.е. / мл (95% CI 0,039-0,052) и высокие концентрации его ингибитора PAI-1 0,113 ± 0,05 у.е. / мл (95% CI 0,099-0,128). Угнетение системы фибринолиза в данный промежуток суток, было подтверждено увеличением времени лизиса зуглобулинов (7,97 ± 0,71 ч, 95% CI 7,76-8,19) и Хагеман-зависимого фибринолиза (23,09 ± 2,79 мин, 95 % CI 22,25-23,93). Самая высокая активность плазминогена, на фоне пониженных концентраций t-PA и повышенного содержания ПАИ-1, регистрируется у пациентов, заболевших с 06:00 до 11:59. Приведенные изменения обуславливают значительное удлинение времени лизиса зуглобулинового сгустка и Хагеман-зависимого фибринолиза.

Ключевые слова. Ишемический инсульт, фибринолиз, циркадные изменения.

3. Brezinski D.A., Tofler G.H., Muller J.E. et al. Morning increase in platelets agregability. Association with assumption of the upright posture. *Circulation* 1988; 78:35-40.

4. Broadhurst P., Kelleher C., Hughes L. et al. Fibrinogen, factor VII clotting activity, and coronary artery disease severity. *Atherosclerosis* 1990; 85:169-73.

5. Chris G., Kostner K. Plasmin activation system in restenosis: role in pathogenesis and clinical prediction? // *J Tromb Trombolysis*. — 1999. — № 3. — P. 277-285.

6. Eisenberg P.R., Ghigliotti G. Platelet-dependent and procoagulant mechanisms in arterial thrombosis. *Int. J. Card.* — 1999.-Vol. 68.- P. S3 - S10.

7. Kapiotis S., Jilma B., Qjehenberger P. et al. Morning hypercoagulability and hypofibrinolysis: diurnal variations in circulating activated factor VII, prothrombin fragment F1+2, and plasmin-plasmin inhibitor complex // *Circulation* 1997; 96:19-21.

8. Scheer F.A., Shea S.A. Human circadian system causes a morning peak in prothrombotic plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) independent of the sleep/wake cycle. // *Blood*. 2014.- 23.- 123(4).- P.590-593.

9. Takeda N., Maemura K. Circadian clock and vascular disease. // *Hypertens. Res.*- 2010.- 33(7).- P. 645-651.

CIRCADIAN FIBRINOLYSIS SYSTEM IN THE FIRST HOURS OF ISCHEMIC STROKE

V.S. Melnyk

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Summary. The research activity of fibrinolysis in 123 patients with ischemic stroke, of which 65 (52.8%) women and 58 (47.2%) males, mean age 72,6 ± 11,5 years. Main parameters evaluated fibrinolysis system (t-PA concentration and PAI-1 activity and plasminogen b2-antiplasmin, euglobulin lysis time determination and Hageman-dependent fibrinolysis). The highest activity of plasminogen was detected in patients who have ischemic stroke arose from 06:00 to 11:59 (89,42 ± 13,5%, 95% CI 85,35-93,49) and from 18:00 to 23: 59 (87,88 ± 8,8%, 95% CI 84,74-91,01), the lowest activity - from 24:00 to 5:59 (83,56 ± 6,1%, 95% CI 80, 31- 86.82). The activity of alpha-2 antiplasmin also had some differences - the highest activity was registered from 24:00 to 5:59 (85,38 ± 4,7%, 95% CI 82,84-87,91), lowest at 18:00 59 to 23 (84,21 ± 10,0%, 95% CI 80,65-87,77). In cases patsentov from 06:00 to 11:59 was recorded the lowest average level of fibrinolysis activator t-PA 0,045 ± 0,02 USD / MI (95% CI 0,039-0,052) and high concentrations of its inhibitor PAI-1 0,113 ± 0,05 USD / MI (95% CI 0,099-0,128). Inhibition of fibrinolysis, was confirmed by the increase in lysis time euglobulin (7,97 ± 0,71 hours, 95% CI 7,76-8,19) and Hagemann-dependent fibrinolysis (23,09 ± 2,79 m, 95% CI 22,25-23,93). The activity of the fibrinolysis system in patients with ischemic stroke tsirkazhdni has certain peculiarities. The highest activity of plasminogen, amid lower t-PA concentration and high content of PAI-1 is registered in patients stricken from 06:00 to 11:59. These changes are responsible for a significant extension of the clot lysis time euglobulin and Hagemann-dependent fibrinolysis.

Key words. Ischemic stroke, fibrinolysis circadian variation.