

# Зв'язок між станом системи гемостазу, білковим та жировим обміном і накопиченням заліза в підкіркових гангліях у хворих на гіпертензивну та атеросклеротичну енцефалопатію

## ■ Петренко М. С.

Аспірант кафедри неврології і рефлексотерапії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

### Резюме

Накопичення заліза у мозковій тканині корелює із клінічними проявами хронічної ішемії мозку. Надмірне навантаження залізом призводить до формування вільних радикалів, та ураження нервової тканини. Основний вплив, який при цьому чинять гідроксильні радикали на нервову систему виявляється через перетворення розчинного фібриногену у нерозчинний фібрин. Існує також імовірний взаємозв'язок між функціональним станом гепатобіліарної системи та ранніми проявами серцево-судинних захворювань.

**Мета дослідження:** дослідити взаємозв'язок між параметрами системи гемостазу, показниками функціонального стану печінки, жирового та білкового обміну і характером депонування заліза в базальних ядрах головного мозку у пацієнтів із ХДС на фоні гіпертонії та церебрального атеросклерозу. Для дослідження було відібрано 80 пацієнтів у яких було діагностовано дисциркуляторну енцефалопатію. Пацієнти були розділені на дві групи в залежності від вираженості депонування заліза в базальних ядрах головного мозку. Усім пацієнтам було виконано МРТ у послідовностях T1-WI, T2-WI, TIRM, DWI, SWI. Визначення параметрів системи гемостазу та біохімічного аналізу крові проводилося в рамках загальноклінічних лабораторних обстежень. За допомогою двовибіркового t тесту, було визначено, що пацієнти із вираженою гіпоінтенсивністю базальних ядер, що виявлялася на SWI МРТ послідовностях мали вищі рівні сечовини, тригліцеридів, та подовжений тромбіновий час. За допомогою логістичної регресії із вирівнюванням за віком та

статтю рівень сечовини та довжина тромбінового часу були визначені як незалежні фактори ризику для накопичення залізовмісних молекул в базальних ядрах головного мозку досліджуваних пацієнтів. Для сечовини OR 1.87, CI 95% 1.31-2.65 (p=0,02), для тромбінового часу OR 1.55, CI 95% 1.06-2.26 (p=0,02). Для даних параметрів ризик підвищувався при оцінці пацієнтів обох груп, що мали рівні АЛТ > 15 Од/л. Для таких пацієнтів суттєво зростає зв'язок між тромбіновим часом та депонуванням заліза: OR 2.11, CI 95% 1.20-3.71 (p=0,01). Зв'язку між показниками жирового обміну, рівнем фібрину та депонуванням заліза виявлено не було. Доведено, що існує імовірний зв'язок між відкладанням заліза в базальних ядрах головного мозку у пацієнтів із хворобою дрібних судин та станом системи гемостазу, білковим обміном і функціональним станом печінки.

**Ключові слова:** хвороба дрібних судин, система гемостазу, гіпоінтенсивність підкіркових ядер, накопичення заліза в базальних гангліях.

Відомим є зв'язок між станом системи гемостазу та когнітивною сферою у пацієнтів із хворобою дрібних судин (ХДС). Патолофізіологічний механізм цього явища опосередковується в основному впливом фібрину [ 1, 12, 20].

Епізоди гострої гіпоксії/ішемії головного мозку або ж стан хронічної ішемії мозку провокують патологічні механізми циркуляції фібрину та зумовлюють його відкладання в нервовій тканині [1, 13]. Плазмін, що формується у церебральному екстраваскулярному просторі також може чинити нейротоксичний вплив шляхом активації

металопротеїназ [9]. Поширеною також є гіпотеза про роль заліза у розвитку нейродегенеративних захворювань та хвороби дрібних судин (ХДС) [13, 10, 26]. Нейрональне залізо представлено переважно у формі нейромеланіну і є необхідним для нейрометаболізму, надмірна ж його кількість може бути шкідливою [5, 30]. Накопичення заліза у мозковій тканині із віком пов'язано із когнітивною дисфункцією та руховими порушеннями [28]. При цьому уражаються переважно мікроглія та астроцити, в олігодендроцитах подібна тенденція не простежується.

Наразі вважається, що в нейронах залізо-феритинові комплекси спершу накопичуються у тілі клітині з подальшим транспортом по аксону. За відсутності патологічного процесу феритин ферментується у лізосомах, а залізо використовується у подальших реакціях [19]. З віком механізм транспорту порушується, що і призводить до накопичення заліза. За недостатньої оксигенації мозку локально підвищуються рівні лактату, який в свою чергу зменшує здатність трансферину зв'язувати залізо, надлишок якого виділяється в токсичній формі [21].

У дослідженнях *in vitro* було виявлено, що вільне залізо або надмірне навантаження залізом призводить до формування вільних радикалів, пероксидного окиснення ліпідів та ураження нервової тканини [22, 31].

Основний вплив, який при цьому чинять гідроксильні радикали на нервову систему виявляється саме через перетворення розчинного фібриногену у нерозчинний фібрин [8, 14]. Також, залізо у складі хлориду феруму потенціє агрегацію еритроцитів, що веде до тромбоутворення та хронічного запального процесу, зумовлюючи ішемію [2, 18, 27].

Таким чином, у пацієнтів із хронічною ішемією мозку, імовірно, існує зв'язок між станом системи гемостазу та характером відкладання залізовмісних молекул у головному мозку. Разом із тим збільшується кількість наукових робіт, які вказують на імовірний взаємозв'язок між функціональним станом гепатобіліарної системи та ранніми проявами серцево-судинних захворювань [3, 7, 11, 29]. Представлені дослідження вказують на зв'язок між детоксикаційною функцією печінки і ризиком розвитку інсульту та інфаркту, при чому оцінка у даних дослідженнях проводилася з корекцією за факторами, що відображали стан серцево-судинної системи [17, 24, 25]. Існує також імовірний зв'язок між показниками функціонального стану печінки та важкістю і характером перебігу ішемічного інсульту [22].

Наразі наявні дослідження, що виявляють вплив показників системи гемостазу та гепатобіліарної системи на вираженість клінічних та нейровізуалізаційних проявів ХДС на фоні гіпер-

тонічної хвороби та церебрального атеросклерозу [15, 16, 17]. Характер депонування заліза у головному мозку пацієнтів із ХДС також корелює із вираженістю клінічних проявів даної нозології. Дані про зв'язок накопичення залізовмісних молекул в підкіркових гангліях із параметрами системи гемостазу, білкового, жирового обміну та функціонального стану печінки майже не представлені в науковій літературі.

### Мета дослідження

Дослідити взаємозв'язок між параметрами системи гемостазу, показниками функціонального стану печінки, жирового та білкового обміну і характером депонування заліза в базальних ядрах головного мозку у пацієнтів із ХДС на фоні гіпертонії та церебрального атеросклерозу.

### Матеріали і методи дослідження

Для дослідження були відібрані хворі, які знаходились на лікуванні в КЛ «Феофанія» Державного управління справами.

#### Критерії включення:

1. Скарги, які вказували на імовірну ХДС на тлі гіпертонічної хвороби та церебрального атеросклерозу, а саме: транзиторні ішемічні атаки в анамнезі, скарги на зниження пам'яті та рухові порушення.

2. Вік старший за 60 років.

3. Наявність більше ніж одного фактору ризику розвитку хронічної ішемії мозку (включаючи гіпертонію, цукровий діабет, дисліпідемію, ішемічну хворобу серця, порушення серцевого ритму).

4. Наявність гіперінтенсивності білої речовини або лакунарних інфарктів на МРТ знімках.

#### Критерії виключення:

1. Наявність перенесеного ішемічного інсульту менше, ніж півтора роки до дати дослідження, що проявився руховим або мовним дефіцитом.

2. Наявність гіперінтенсивності білої речовини на МРТ знімках, що зумовлені не ХДС (розсіяний склероз, синдром CADASIL, хвороба Фабрі).

3. Наявність геморагічного інсульту в анамнезі.

4. Наявність системних захворювань сполучної тканини, злоякісних новоутворень та хронічних запальних захворювань в стадії загострення.

За наведеними критеріями було відібрано 80 пацієнтів. Всі пацієнти пройшли базове клінічне обстеження, включно із оцінкою соматичного та неврологічного статусу.

В рамках загальноклінічного лабораторного дослідження венозної крові натще були одержані наступні показники: гемоглобін (г/л), фібриноген (г/л), тромбіновий час (секунд), протромбіновий час (секунд), холестерин (ммоль/л), тригліцериди (ммоль/л), сечовина (ммоль/л), креатинін (мкмоль/л), аланінамінотрансфераза (АЛТ) (Од/л), аспартатамінотрансфераза (АСТ) (Од/л).

В залежності від враженості депонування заліза в базальних ядрах пацієнти були розділені на дві групи. До першої групи увійшли пацієнти із вираженими відкладаннями заліза в базальних ядрах: в області блідої кулі, лушпини, чорної субстанції та червоного ядра загалом налічувалося більше 100 гіпоінтенсивних вокселів ( $SI < 200$ ).

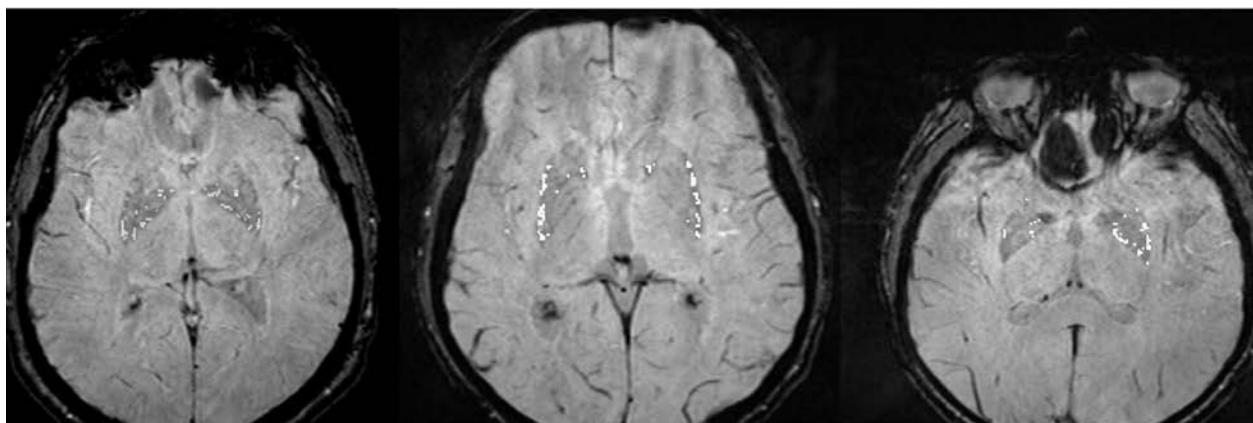
До другої групи увійшли пацієнти без виражених відкладань заліза в базальних ядрах: загалом менше 100 гіпоінтенсивних ( $SI < 200$ ) вокселів білатерально в області блідої кулі, лушпини, чорної субстанції та червоного ядра (рис. 1, 2).

МРТ поводитися в режимах T1-WI, T2-WI, TIRM, DWI, SWI. Для визначення рівня гіпоінтенсивності підкіркових структур білатерально: лушпини, блідої кулі, червоного ядра, чорної субстанції (Right PU, Left PU, Right GP, Left GP, Right SN, Left SN, Right NR, Left NR) проводився аналіз МРТ знімків SWI послідовностей, одержаних за допомогою МР томографа Siemens 1.5 Тл

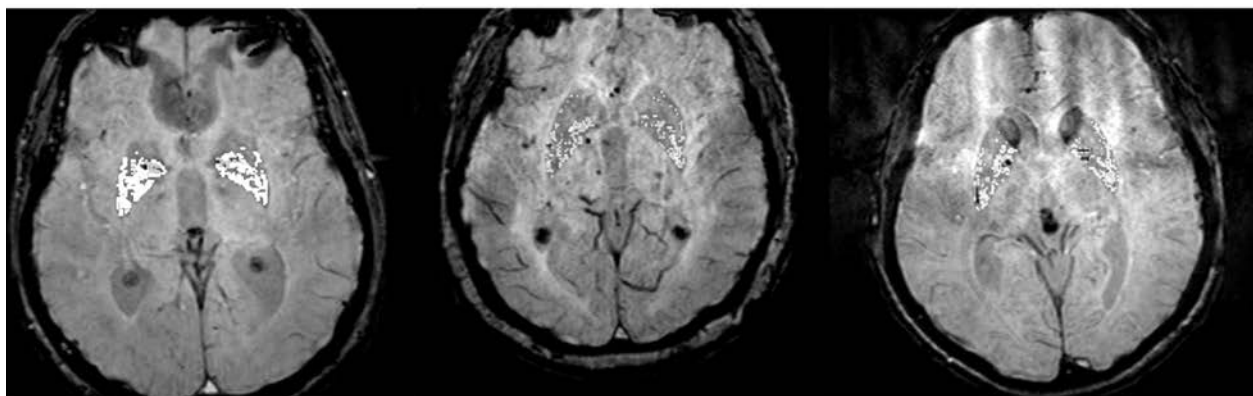
MAGNETOM Espree. Сканування проводилось паралельно до передньо-задньої комісуральної лінії із використанням тривимірної очищеної градієнт-ехо послідовності високого розширення із наступними параметрами: TR/TE, 49/40; товщина зрізу – 2 мм; поле зору 20,1×23,0 см.

За допомогою програми 3D Slicer 4.7.0-2017-06-06 (із використанням плагінів segment editor та segment statistics) проводився вибір області інтересу (OI) та оцінка рівня інтенсивності вибраних структур: білатерально лушпини, блідої кулі, чорної субстанції, червоного ядра. В процесі аналізу визначалася загальна кількість вокселів у зазначених структурах, що мали низький рівень (менше ніж 200 ppm) інтенсивності сигналу (SI).

При аналізі знімків та вибору області інтересу оминався край досліджуваної структури, для оцінки вибиралися зрізи із найбільш анатомічно чіткими контурами та із найбільшим ступенем гіпоінтенсивності.



**Рис. 1.** SWI МРТ зображення із виділенням найбільш гіпоінтенсивних ділянок ( $SI < 200$ ). На знімках представлені досліджувані із незначним відкладанням залізовмісних молекул (менше 100 гіпоінтенсивних вокселів загалом).



**Рис. 2.** SWI МРТ зображення із виділенням найбільш гіпоінтенсивних ділянок ( $SI < 200$ ). На знімках досліджувані із вираженим відкладанням залізовмісних молекул (Більше 100 гіпоінтенсивних вокселів загалом).

Обробка знімків виконана за допомогою програмного забезпечення 3D Slicer 4.7.0-2017-06-06 із використанням плагінів segment editor та segment statistics.

Статистична обробка даних: демографічні дані, лабораторні показники та показники МРТ дослідження представлені у вигляді середнього значення ± стандартне відхилення. Статистична значимість міжгрупових відмінностей визначалася за допомогою двовибіркового t тесту. Можливий взаємозв'язок між показниками біохімічного аналізу крові та/або коагулограми і наявністю у пацієнта виражених відкладень заліза в базальних ядрах проводився за допомогою логістичної регресії із корегуванням за віком та статтю. Результати представлені у вигляді відношення шансів (OR) та 95% довірчого інтервалу (95% CIs). Параметри, вплив яких виявився суттєвим були оцінені повторно окремо для пацієнтів із значеннями АЛТ >15 од/л. Статистична обробка даних виконувалась із використанням програмного забезпечення SPSS 23.0 (IBM, Armonk, New York). Одержані дані вважались статистично значимими при значенні  $p < 0,05$ . Дане дослідження було схвалено етичною комісією Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика. Письмова інформована згода на участь у дослідженні була отримана від всіх досліджуваних пацієнтів.

**Результати роботи**

В першу групу увійшло 50 пацієнтів, які мали виражені відкладання заліза в базальних

ядрах. Середній вік пацієнтів в цій групі склав 75,8±8,0 років, а кількість гіпоінтенсивних вокселів 503,3±273,4. До групи контролю увійшло 30 пацієнтів середній вік яких склав 70,9±8,8, а кількість гіпоінтенсивних вокселів 109,9±59,7. Загалом спостерігалася тенденція до більш вираженого депонування заліза у старших пацієнтів. Лабораторні показники та дані аналізу МРТ знімків наведені в табл. 1.

При порівнянні двох груп статистично значимими виявилися відмінності у варіабельностях показників сечовини 7,05±2,05 та 5,15±1,69 відповідно у першій та другій групі ( $p < 0,001$ ) та тромбінового часу 17,03±1,67 і 16,14±0,85 ( $P = 0,001$ ). Різниця у варіабельності рівня тригліцеридів також виявилася статистично значимою, 1,77±0,87 1,35±0,61 ( $P = 0,022$ ) відповідно у першій та другій групах.

За допомогою моделі логістичної регресії із корегуванням за віком та статтю рівень сечовини та тромбіновий час були визначені як незалежні фактори ризику вираженого відкладання заліза у підкіркових ядрах головного мозку. Для тромбінового часу OR 1.55, CI 95% 1.06-2.26 ( $p = 0,02$ ), для сечовини OR 1.87, CI 95% 1.31-2.65 ( $p = 0,02$ ) (табл. 2).

Таблиця 1

**Демографічні дані, лабораторні показники та показники МРТ дослідження**

Показник	Всі пацієнти n=80	1 група: кількість гіпоінтенсивних вокселів >100 (n=50, ч-23)	2 група: кількість гіпоінтенсивних вокселів < 100 (n=30, ч-17)	P
Вік, років	74,91±8,40	75,8±8,0	70,9±8,8	0,002*
SWI, кількість вокселів	425,98±292,09	503,3±273,4	109,9±59,7	<0,001*
Гемоглобін, г/л	136,35±12,97	135,8±11,6	139,1±18,6	0,370
Сечовина, ммоль/л	6,71±2,11	7,05±2,05	5,15±1,69	<0,001*
Креатинін, мкмоль/л	95,29±26,49	95,61±27,7	93,74±19,7	0,769
Холестерин, ммоль/л	5,21±1,13	5,16±1,07	5,40±1,39	0,392
Тригліцериди, ммоль/л	1,69±0,84	1,77±0,87	1,35±0,61	0,022*
АЛТ, Од/л	20,15±11,48	19,65±11,96	22,38±9,0	0,327
АСТ, Од/л	20,01±12,10	20,35±13,07	18,48±6,17	0,524
Протромбіновий час, сек.	16,58±2,79	16,78±2,98	15,71±1,41	0,113
Тромбіновий час, сек.	16,87±1,59	17,03±1,67	16,14±0,85	0,001*
Фібрин, г/л	3,15±0,72	3,1±0,73	3,20±0,69	0,720

Показники подані як середнє значення ± стандартне відхилення.  
\*  $p < 0,05$



Таблиця 2

**Зв'язок між гіпоінтенсивністю підкіркових структур на SWI МРТ послідовності та показниками коагулограми, жирового, білкового обміну і функціональним станом печінки**

Показник	OR (95% CI)	P
Гемоглобін	0,98 (0,94-1,02)	0,31
Сечовина	1,87 (1,31-2,65)	<0,01*
Креатинін	1,003 (0,98-1,02)	0,76
Загальний холестерин	0,82 (0,53-1,27)	0,39
Тригліцериди	2,15 (0,95-4,87)	0,06
АЛТ	0,98 (0,94-1,01)	0,32
АСТ	1,01 (0,96-1,06)	0,52
Протромбіновий час	1,32 (0,94-1,55)	0,12
Тромбіновий час	1,55 (1,06-2,26)	0,02*
Фібрин	0,98(0,46-1,75)	0,77

Відношення шансів та 95% довірчі інтервали скореговані за віком та статтю

\* p < 0,05

Рівні трансаміназ, показники жирового обміну та рівень фібрину за даними даного дослідження не мали статистично значимого впливу на відкладання заліза.

Повторний аналіз обох груп лише серед пацієнтів із рівнями АЛТ вищими за 15 од/л виявив значне посилення впливу факторів ризику, особливо для тромбінового часу OR 2.11, CI 95% 1.20-3.71 (p = 0,01) (табл. 3).

**Висновки**

У даному дослідженні було виявлено, що у пацієнтів із хворобою дрібних судин, що виникає на фоні гіпертонії та церебрального атеросклерозу існує імовірний зв'язок між відкладанням заліза в базальних ядрах головного мозку та станом системи гемостазу і білковим обміном. Прямого

зв'язку між функціональним станом печінки та депонуванням заліза в головному мозку в рамках даного дослідження виявлено не було, але був виявлений опосередкований зв'язок за рахунок підвищення впливу інших факторів.

**Обговорення**

Дегенеративні та запальні процеси в головному мозку супроводжуються підвищенням рівня фібриногену. Взаємодіючи із еритроцитами, фібриноген зумовлює їх сегментацію та/і агрегацію. Дані деяких досліджень пов'язують рівні фібриногену та стан системи гемостазу загалом із вираженістю гіперінтенсивності білої речовини, що виявляється на T2 зважених МРТ знімках пацієнтів із хронічною ішемією мозку, а також із порушенням когнітивної сфери на фоні ХДС [1, 7, 13, 33, 34].

Таблиця 3

**Зв'язок між гіпоінтенсивністю підкіркових структур на SWI МРТ послідовності та показниками тромбінового часу і сечовини**

Показник	OR (95% CI)	P
Сечовина	1,88 (1,17-3,00)	0,008
Тромбіновий час	2,11 (1,20-3,71)	0,01

Відношення шансів та 95% довірчі інтервали скореговані за віком та статтю і визначені для спостережень із рівнем АЛТ>15 Од/л

В рамках даного дослідження не було виявлено зв'язку між рівнем фібриногену та характером депонування заліза в мозку. З іншого боку, більш високі показники тромбінового часу, що були виявлені у пацієнтів із вираженим відкладанням заліза в базальних ядрах можуть відображати складніший зв'язок між церебральним метаболізмом та функціональним станом системи гемостазу. На користь цієї гіпотези свідчать дані дослідження в якому було виявлено, зв'язок між нейровізуалізаційними рисами ХДС та поліморфізмом генів фібриногену. Зв'язку ж із кількісними показниками рівня фібриногену і фібрину виявлено не було [32]. Також представлено дослідження, в якому була встановлена тенденція щодо подовження протромбінового часу у пацієнтів із великою кількістю церебральних мікрокрововиливів [15].

Вплив функціонального стану печінки на вираженість дегенеративного процесу при ХДС може бути зумовлений тим, що фактори згортання крові а також ендogenous антикоагулянти і антиагреганти синтезуються переважно печінкою. Той факт, що в рамках даного дослідження рівень сечовини виявився пов'язаним із характером відкладання заліза, вірогідно зумовлений переважно тваринним походженням заліза, що надходить до організму людей досліджуваної популяції. Разом із тим, точна взаємодія перерахованих факторів залишається невідомою і потребує подальшого вивчення.

### Список літератури

1. Svyrydova N.K. (2016) Kohnityvni ta emotsiyno-osobystisni porushennia u khvorykh na hipertenzivnu entsefalopatiiu. Stan mozkovoho krovoobihu pry arterialnii hipertenzii (naukovyi ohliad ta osobysti sposterezhenia) [Cognitive and emotional-personal disorders in patients with hypertensive encephalopathy. Condition of cerebral circulation in arterial hypertension (scientific review and personal observations)] *Mezhdunarodnyi nevrolohycheskyi zhurnal*, no 1(79), pp. 123-130.  
[https://scholar.google.com.ua/citations?user=M0m9l3gAAAAJ&hl=uk#d=gs\\_md\\_citation%26hl%3Duk%26user%3DM0m9l3gAAAAJ%26citation\\_for\\_view%3DM0m9l3gAAAAJ%3AeJXPG6dFmWUC%26tzm%3D-120](https://scholar.google.com.ua/citations?user=M0m9l3gAAAAJ&hl=uk#d=gs_md_citation%26hl%3Duk%26user%3DM0m9l3gAAAAJ%26citation_for_view%3DM0m9l3gAAAAJ%3AeJXPG6dFmWUC%26tzm%3D-120)
2. Barr, J. D., Chauhan, A. K., Schaeffer, G. V., Hansen, J. K., and Motto, D. G. (2013) Red blood cells mediate the onset of thrombosis in the ferric chloride murine model / *Blood.*, no 121, pp. 3733-3741
3. Brea A., Mosquera D., Martín E., et al. (2005) Nonalcoholic fatty liver disease is associated with carotid atherosclerosis: a case-control study / *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, no 25, pp. 1045-1050
4. Chetelat G. (2013) Alzheimer disease: Abeta-independent processes-rethinking preclinical AD / *Nat.Rev.Neurol.*, no 9 (3), pp. 123-124
5. Connor J. R., Menziew S. L., St. Martin S. M., Mufson E. J. (1990) Cellular distribution of transferrin, ferritin and iron in normal and aged human brains / *J. Neurosci. Res.*, no 27, pp. 595-611
6. Davalos D., Ryu J. K., Merlini M., et al. (2012) Fibrinogen-induced perivascular microglial clustering is required for the development of axonal damage in neuroinflammation / *Nat. Commun.*, no 27 (3), pp. 12-27
7. Fracanzani A.L., Burdick L., Raselli S., et al. (2008) Carotid artery intima-media thickness in non-alcoholic fatty liver disease / *Am. J. Med.*, no 121, pp. 72-78
8. Gutteridge J. M. (1992) Iron and oxygen radicals in brain / *Ann Neurol.*, no 32, pp. 16-21
9. Kaur J., Zhao Z., Klein G. M., Lo E. H., Buchan A. M. (2004) The neurotoxicity of tissue plasminogen activator? / *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, no 24, pp. 945-963
10. Kell D. B. (2010) Towards a unifying, systems biology understanding of large-scale cellular death and destruction caused by poorly liganded iron: Parkinson's, Huntington's, Alzheimer's, prions, bactericides, chemical toxicology and others as examples / *Arch. Toxicol.*, no 84, pp. 825-889
11. Kim D., Choi S. Y., Park E. H., et al. (2012) Nonalcoholic fatty liver disease is associated with coronary artery calcification / *Hepatology.*, no 56, pp. 605-613
12. Kling M. A., Trojanowski J. Q., Wolk D. A., Lee V. M. A., Arnold S. E. (2013) Vascular disease and dementias: paradigm shifts to drive research in new directions / *Alzheimers Dement.*, no 9, pp. 76-92
13. Lipinski B., Pretorius E. (2013) The role of iron-induced fibrin in the pathogenesis of Alzheimer's disease and the protective role of magnesium / *Front. Hum. Neurosci.*, no 7, pp. 6-11
14. Lipinski B., Pretorius E. (2012) Novel pathway of iron induced blood coagulation: implications for diabetes mellitus and its complications / *Pol. Arch. Med. Wewn.*, no 122, pp. 115-122.
15. Liu J. (2017) Association between Coagulation Function and Cerebral Microbleeds in Ischemic Stroke Patients with Atrial Fibrillation And/or Rheumatic Heart Disease / *Aging and Disease.*, no 8, pp. 131-135.
16. Marti F. J., Valencia C., Pujol J., Garcia S. C., Marti V. J. L. (2002) Fibrinogen and the Amount of Leukoaraiosis in Patients with Symptomatic Small-Vessel Disease / *Eur. Neurol.*, no 48, pp. 185-190.
17. Petta S., Tuttolomondo A., Gagliardo C., et al. (2016) The Presence of White Matter Lesions Is Associated With the Fibrosis Severity of Nonalcoholic Fatty Liver Disease / *Medicine (Baltimore)*, no 95, pp. 34-46.
18. Pretorius E., Bester J., Vermeulen N. Lipinski B. (2013) Oxidation inhibits iron-induced blood coagulation / *Curr. Drug Targets.*, no 14, pp. 13-19.

19. Rouault T.A. (2001) Iron on the brain // *Nat Genet.*, no 28, pp. 299-300
20. Scott J.D., Robertson M., Rumley A., Welsh P. (2010) Activation of Hemostasis and Decline in Cognitive Function in Older People / *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.*, no 30, pp. 605-611
21. Stankiewicz J., Panter S.S., Neema M. et al. (2007) Iron in chronic brain disorders: Imaging and neurotherapeutic implications / *Neurotherapeutics.*, no 4 (3), pp. 371-386
22. Szweda P. A., Friguet B., Szweda L. I. (2002) Proteolysis, free radicals, and aging / *Free Radic. Biol. Med.*, no 33(1), pp. 29-36
23. Tan G., Lei C., Hao Z., et al. (2016) Liver function may play an uneven role in haemorrhagic transformation for stroke subtypes after acute ischaemic stroke / *Eur J Neurol.*, no 23, pp.597-604
24. Targher G., Bertolini L., Padovani R., et al. (2007) Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients / *Diabetes Care.*, no 30, pp. 1212-1218.
25. Targher G., Bertolini L., Padovani R., et al. (2006) Relations between carotid artery wall thickness and liver histology in subjects with nonalcoholic fatty liver disease / *Diabetes Care.*, no 29, pp. 1325-1330
26. Thomas M., Jankovic J. (2004) Neurodegenerative disease and iron storage in the brain / *Curr. Opin. Neurol.*, no 17(4), pp. 437-442
27. Tripathy D., Sanchez A., Yin X. Luo J., Martinez J., Grammas P. (2013) Thrombin, a mediator of cerebrovascular inflammation in AD and hypoxia // *Front. Aging Neurosci.*, no 1, pp. 15-19.
28. Wills A.J., Sawle G.V., Guilbert P.R., Curtis A.R. (2002) Palatal tremor and cognitive decline in neuroferritinopathy / *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.*, no 73, pp. 91-92.
29. Yilmaz Y., Kurt R., Yonal O., et al. (2010) Coronary flow reserve is impaired in patients with nonalcoholic fatty liver disease: association with liver fibrosis / *Atherosclerosis.*, no 11, pp. 181-190.
30. Zecca L., Youdim M.B.H., Riederer P., Conner J.R., Crichton R.R. (2004) Iron, brain ageing and neurodegenerative disorders / *Nat. Rev. Neurosci.*, no 5, pp. 863-873
31. Zheng W., Monnot A. D. (2012) Regulation of brain iron and copper homeostasis by brain barrier systems: implication in neurodegenerative diseases / *Pharmacol. Ther.*, no 133(2), pp. 177-188.
32. van Oijen M., Cheung E.Y.L., Geluk C.E.M., et al. (2008) Haplotypes of the fibrinogen gene and cerebral small vessel disease: the Rotterdam scan study / *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry.*, no 79, pp. 799-803
33. E.L. Macheret, N.K. Murashko, A.V. Pysaruk (2000) Metody dyahnostyky vehetatyvnoi dysfunksyy [Methods of diagnosing vegetative dysfunction] *Ukrainskyi medychnyi chasopys*, no 2, pp. 16.  
[https://scholar.google.com.ua/citation?suser=M0m9l3gAAAAJ&hl=uk#d=g\\_s\\_md\\_cita-d&p=&u=%2Fcitations%3Fview\\_op%3Dview\\_citation%26hl%3Duk%26user%3DM0m9l3gAAAAJ%26citation\\_for\\_view%3DM0m9l3gAAAAJ%3Aux6o8ySG0sC%26tzom%3D-180](https://scholar.google.com.ua/citation?suser=M0m9l3gAAAAJ&hl=uk#d=g_s_md_cita-d&p=&u=%2Fcitations%3Fview_op%3Dview_citation%26hl%3Duk%26user%3DM0m9l3gAAAAJ%26citation_for_view%3DM0m9l3gAAAAJ%3Aux6o8ySG0sC%26tzom%3D-180)
34. Murashko N.K. (2006) Dystyrykuliatorna entsefalopatiia ta dementsiia: alhorytm diahnostyky i likuvannia [Discirculatory encephalopathy and dementia: an algorithm for diagnosis and treatment] *Ukr. med. chasopys*, no 55, pp. 33-37.  
[https://scholar.google.com.ua/citations?user=M0m9l3gAAAAJ&hl=uk#d=gs\\_md\\_cita-d&p=&u=%2Fcitations%3Fview\\_op%3Dview\\_citation%26hl%3Duk%26user%3DM0m9l3gAAAAJ%26citation\\_for\\_view%3DM0m9l3gAAAAJ%3Ad1gkVwhDpl0C%26tzom%3D-120](https://scholar.google.com.ua/citations?user=M0m9l3gAAAAJ&hl=uk#d=gs_md_cita-d&p=&u=%2Fcitations%3Fview_op%3Dview_citation%26hl%3Duk%26user%3DM0m9l3gAAAAJ%26citation_for_view%3DM0m9l3gAAAAJ%3Ad1gkVwhDpl0C%26tzom%3D-120)

---

**Связь между состоянием системы гемостаза, белковым, жировым обменом и накоплением железа в подкорковых ганглиях у больных гипертензивной и атеросклеротической энцефалопатией**

**Петренко М. С.**

Аспирант кафедры неврологии и рефлексотерапии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика

---

**Резюме**

Накопление железа в мозговой ткани коррелирует с клиническими проявлениями хронической ишемии мозга. Чрезмерная нагрузка железом приводит к формированию свободных радикалов, и поражению нервной ткани. Основное влияние, которое при этом оказывают гидроксильные радикалы на нервную систему проявляется через преобразование растворимого фибриногена в нерастворимый фибрин. Существует также возможная взаимосвязь между функциональным состоянием печени и ранними проявлениями сердечно-сосудистых заболеваний.

**Цель исследования:** оценить взаимосвязь между параметрами системы гемостаза, показателями функционального состояния печени, жирового и белкового обмена и характером депонирования железа в базальных ядрах головного мозга у пациентов с ХДС на фоне гипертонии и церебрального атеросклероза. Для исследования были отобраны 80 пациентов с диагностированной дисциркуляторной энцефалопатией. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от выраженности депо-

нирования железа в базальных ядрах головного мозга. Всем пациентам была выполнена МРТ в последовательностях T1-WI, T2-WI, TIRM, DWI, SWI. Определение параметров системы гемостаза и биохимического анализа крови проводилось в рамках общеклинических лабораторных исследований.

**Результаты исследования:** помощью двовыборочного t теста, было определено, что пациенты с выраженной гипointенсивностью базальных ядер, имели более высокие уровни мочевины, триглицеридов, и удлиненное тромбиновое время. С помощью логистической регрессии с коррекцией по возрасту и полу уровень мочевины и длина тромбинового времени были определены как независимые факторы риска для накопления железосодержащих молекул в базальных ядрах головного мозга исследуемых пациентов. Для мочевины риск составил OR 1.87, CI 95% 1.31-2.65 ( $p = 0,02$ ), для тромбинового времени OR 1.55, CI 95% 1.06-2.26 ( $p = 0,02$ ). Для данных параметров риск повышался при оценке только пациентов с уровнем АЛТ > 15 Ед / л. Для таких пациентов существенно возрастала связь между тромбиновым временем и депонированием железа: OR 2.11, CI 95% 1.20-3.71 ( $p = 0,01$ ). Связи между показателями жирового обмена, уровнем фибрина и депонированием железа обнаружено не было.

**Выводы:** существует вероятная связь между откладыванием железа в базальных ядрах головного мозга у пациентов с болезнью мелких сосудов и состоянием системы гемостаза, белковым обменом и функциональным состоянием печени.

**Ключевые слова:** Болезнь мелких сосудов, система гемостаза, гипointенсивность подкорковых ядер, накопление железа в базальных ганглиях.

## Relationship between the state of coagulation system, protein and fat metabolism, and Brain iron deposition in patients with cerebral small vessel disease

**Petrenko M.**

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

### Summary

Brain iron deposition correlates with clinical manifestations of cerebral small vessel disease. Excessive iron load leads to the formation of free radicals, and nervous tissue damage. The

main damaging effect of hydroxyl radicals is due to conversion of soluble fibrinogen to insoluble fibrin. There is also a possible relationship between the functional state of the liver and the early manifestations of cardiovascular disease. Objective: to investigate the relationship between the parameters of coagulation system, liver functional state, fat and protein metabolism, and brain iron deposition in patients with cerebral small vessel disease in the presence of hypertension and cerebral atherosclerosis. Materials and methods: 80 patients with diagnosed cerebral small vessel disease were selected. Patients were divided into two groups, depending on the severity of brain iron deposition. All patients underwent MRI in the T1-WI, T2-WI, TIRM, DWI, and SWI sequences. Determination of the coagulation system parameters and the biochemical analysis were carried out during routine blood test. Results: using a double-sample t test, it was determined that patients with severe brain iron deposition had higher levels of urea, triglycerides, and prolonged thrombin time. With the logistic regression analysis adjusted by the age and sex, levels of urea and the length of thrombin time were determined as the independent risk factors for severe brain iron deposition. For urea OR 1.87, CI 95% 1.31-2.65 ( $p = 0.02$ ), for thrombin time OR 1.55, CI 95% 1.06-2.26 ( $p = 0.02$ ). For these parameters, the risk increased when assessing only patients with ALT levels > 15 U / l. For such patients, the relationship between thrombin time and brain iron deposition increased significantly: OR 2.11, CI 95% 1.20-3.71 ( $p = 0.01$ ). In this study no relationship was found between the indicators of fat metabolism, levels of fibrin and iron deposition. There is a probable relationship between the brain iron deposition and the state of coagulation system, protein metabolism and liver functional state in patients with cerebral small vessel disease.

**Key words:** small vessel disease, coagulation system, basal ganglia hypointensity, brain iron deposition.