

**МИНИСТЕРСТВО ВЫСШЕГО И СРЕДНЕГО СПЕЦИАЛЬНОГО  
ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН**

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН**

**САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
ИНСТИТУТ**

*На правах рукописи*

**АБДУСАЛАМОВА АМИРА АБДУСАЛАМОВНА**

**РАЗЛИЧНЫЕ ПОДТИПЫ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА  
И ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЕ ПОДХОДЫ К ИХ ЛЕЧЕНИЮ**

Специальность 5А720109 неврология

**МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ**

**На соискание степени магистра по неврологии**

**Научный руководитель:**

**д.м.н., профессор Джурабекова А.Т.**

**Самарканд - 2014**

## ОГЛАВЛЕНИЕ

	<b>Стр.</b>
<b>Введение</b>	<b>5-6</b>
<b>Глава 1. Обзор литературы</b>	<b>7-22</b>
1.1. Ишемический инсульт: концепция гетерогенности и дизрегуляции системы гемостаза	7-12
1.2. Состояние гемостаза и функции эндотелия при ишемических инсультах	13-22
<b>Глава 2. Материал и методы исследования</b>	<b>23-38</b>
2.1. Краткая клиническая характеристика обследованных больных	23-27
2.2. Характеристика биохимических методов исследований	28-35
2.3. Оценка клинических симптомов и оценки тяжести состояния у пациентов с ишемическими инсультами в зависимости от его патогенетической гетерогенности	36-37
2.4. Статистические методы	38
<b>Глава 3. Результаты собственных исследований</b>	<b>39-57</b>
3.1. Клинико-неврологическая характеристика больных с ишемическим инсультом в зависимости от его патогенетической гетерогенности	39-46
3.2. Эндотелиально-гемостатические взаимодействия в острейшем периоде ишемического инсульта	47-51
3.3. Оценка состояния NO-системы в тромбоцитах больных с гетерогенными подтипами ишемического инсульта	52-57
<b>Глава 4. Результаты лечения ишемического инсульта</b>	<b>58-79</b>
4.1. Влияние различных методов терапии на активность NO системы тромбоцитов у больных с различными формами ишемического инсульта	58-69
4.2. Динамика агрегации тромбоцитов и антиагрегационной	70-71

активности сосудистой стенки у пациентов в острейшем периоде ишемического инсульта в зависимости от его патогенетической гетерогенности на фоне оптимизации терапии с применением Тиоцетама

- 4.3. Динамика клинико-неврологических показателей у пациентов в острейшем периоде ишемического инсульта в зависимости от его гетерогенности на фоне оптимизации терапии с применением Тиоцетама 72-74

<b>Заключение</b>	<b>75-79</b>
<b>Выводы</b>	<b>80</b>
<b>Практические рекомендации</b>	<b>81</b>
<b>Список использованной литературы</b>	<b>82-100</b>

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

<b>АДФ-АТ</b>	— АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов
<b>АСБ</b>	— атеросклеротическая бляшка
<b>АТ</b>	— агрегация тромбоцитов
<b>АПФ</b>	— ангиотензин-превращающий фермент
<b>АТИ</b>	— атеротромботический инсульт
<b>ВББ</b>	— вертебробазилярный бассейн
<b>ВСА</b>	— внутренняя сонная артерия
<b>век</b>	— время свертываемости по Ли-Уайту
<b>ГДИ</b>	— гемодинамический инсульт
<b>КЭИ</b>	— кардиоэмболический инсульт
<b>ЛИ</b>	— лакунарный инсульт
<b>МП</b>	— манжеточная проба
<b>МСКТ</b>	— мультиспиральная компьютерная томография головного мозга
<b>ОТП</b>	— обогащенная тромбоцитами плазма
<b>ПТИ</b>	— протромбиновый индекс
<b>РКС</b>	— ретракция кровяного сгустка
<b>СМА</b>	— средняя мозговая артерия
<b>ФАП</b>	— фибринолитическая активность плазмы крови
<b>ФВ</b>	— фактор Виллебранда
<b>ФГ</b>	— фибриноген
<b>ФСБ</b>	— фосфатно-солевой буфер
<b>ХИМ</b>	— хроническая ишемия мозга
<b>ЦДС</b>	— цветное дуплексное сканирование магистральных артерий
<b>МАГ</b>	головой
<b>ESS</b>	— European Stroke Scale
<b>Ht</b>	— гематокрит

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность проблемы.** Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) являются важнейшей медико-социальной проблемой, что обусловлено их высокой долей в структуре заболеваемости и смертности населения, а также значительными показателями временных трудовых потерь и первичной инвалидности [5, 6, 20]. Ежегодно в мире около 9 млн человек страдают цереброваскулярными заболеваниями, среди которых основное место занимают инсульты, каждый год поражающие от 5,6 до 6,6 млн человек и уносящие 4,6 млн жизней [20, 22, 26, 49, 114]. Летальность в остром периоде инсульта достигает 39%, увеличиваясь к концу первого года жизни после перенесенного инсульта на 11-12% [37, 40]. К труду возвращаются не более 15% выживших, а 20-25% больных до конца жизни нуждаются в посторонней помощи [47].

В республике Узбекистан ежегодно отмечается до 40 тыс. случаев ОНМК. Не менее трети инсультов приводят к летальному исходу в остром периоде, а в течение последующего года этот показатель увеличивается еще на 10-15% [6, 31, 67]. Причины высокой летальности клиницисты связывают как с недостаточной изученностью патогенеза ишемического инсульта (ИИ) [5, 32, 66], так и узким спектром выбора патогенетически обоснованных и эффективных лекарственных средств [4, 7, 31, 96, 72, 105].

В последние годы развернулась широкая дискуссия как в республике Узбекистан [5, 100], так и зарубежом [110, 150, 151, 152, 153] о важности роли эндотелиальной дисфункции (ЭД) в патогенезе ИИ.

**Цель исследования:** оценка состояния гемостаза у больных с ишемическим инсультом в зависимости от его патогенетической гетерогенности с последующей разработкой дифференцированного подхода к лечению.

**Задачи исследования:**

1. Провести оценку тяжести неврологической симптоматики с использованием шкал NIHSS, ESS и Скандинавской шкалы у больных с ИИ в зависимости от его патогенетической гетерогенности.
2. Определить корреляционные связи между показателями, характеризующими функцию эндотелия с параметрами в системе сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у больных с ИИ в зависимости от его патогенетических подтипов.
3. Провести патогенетическое обоснование препарата Тиоцетам с учетом его влияния на степень ЭД и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, и разработать алгоритм дифференцированного включения в комплексную терапию больных с различными патогенетическими подтипами ИИ.

**Научная новизна.** Впервые в клинической ангионеврологии показано, что, несмотря на значительный полиморфизм и гетерогенность ИИ, существуют универсальные патогенетические механизмы нарушения эндотелиально-гемостатических взаимодействий, лежащие в основе их развития. Установлено, что выявленные признаки ЭД тесно взаимосвязаны со значительными изменениями гемореологии, свертывающей, противосвертывающей и фибринолитической систем крови для выявления которых наиболее информативной является МП, и преобладают у пациентов с ИИ (по сравнению с хронической ишемией мозга (ХИМ)). Обнаружена сопряженность степени ЭД с тяжестью клинического течения заболевания и патогенетического подтипа ИИ. Установлены связи между показателями, характеризующими функцию эндотелия с параметрами в системе тромбоцитарно-сосудистого гемостаза у больных с различными гетерогенными подтипами ИИ с оценкой дифференцированного влияния препарата Тиоцетам.

**Публикации по теме:**

## **Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

### **1.1. Ишемический инсульт: концепция гетерогенности и дизрегуляции системы гемостаза**

Основной причиной развития ишемических нарушений мозга является ишемия, связанная со сложным каскадом взаимодействия компонентов крови, эндотелия, нейронов, глии и экстрацеллюлярных пространств мозга. При этом различная степень вовлеченности тех или иных составляющих результирует в чрезвычайном разнообразии механизмов реализации ишемических инсультов [20, 37, 66, 114, 117].

Фундаментальное значение изменений систем крови как основы для жизнедеятельности мозга и осуществления важнейших неврологических функций является главной целью многих выполненных и продолжающихся научных исследований. В то же время значение изменений системы гемореологии и гемостаза недооценивалось до последнего времени в силу ряда объективных (недостаточное внедрение в клиническую практику современных методов определения молекулярных маркеров гемостаза и исследования реологических свойств крови, отсутствие нейровизуализационной верификации поражения головного мозга и др.) и субъективных причин. На сегодняшний день в литературе описаны те или иные изменения систем гемореологии и гемостаза при нарушениях мозгового кровообращения [1, 33], признается их роль в возникновении и прогрессировании многих форм сосудистой патологии головного мозга. Изменение гемодинамики в магистральных артериях головы, особенно в местах со сдвигом скоростей в результате структурно-функциональных повреждений сосудистой стенки, может усугубляться ухудшением реологических свойств крови и активацией её гемостатического потенциала

[34, 56, 58, 77, 100], что способствует развитию тромбоза и тромбоэмболии [88, 91].

Внедрение в широкую клиническую практику основных положений-концепций гетерогенности ишемического инсульта, отражающей многообразие этиопатогенетических механизмов развития ишемического инсульта, обеспечило обоснованный дифференцированный подход к тактике лечения и профилактики различных подтипов ОНМК [19, 23, 57, 96, 98]. Согласно данной концепции различают следующие механизмы развития ишемических инсультов [22]:

1. Атеротромботический - 34%: атеротромбоз - 21%, артерио-артериальная эмболия - 13%, гемодинамический;
2. Кардиогенный: кардиоэмболия-22%, гемодинамический-15%;
3. Лакунарный - 22% малые глубинные инфаркты: атеросклеротические, гипертонические;
4. Гемореологическая микроокклюзия-7%:
  - а) преимущественное вовлечение тромбоцитарно-сосудистого звена;
  - б) преимущественное вовлечение плазменного звена с преобладанием:
    - коагуляционных нарушений
    - антикоагулянтных нарушений
    - фибринолитических нарушений
5. Неопределенный.

При атеротромботическом инсульте, развивающемся на фоне атеросклероза экстракраниальных и крупных интракраниальных артерий, инфаркт мозга связан с увеличением размеров атеросклеротической бляшки, стенозирующей просвет сосуда. Стенозы бывают обычно сочетанными и располагаются одновременно в системах сонных, позвоночных и основной артерий [62]. Внечерепные отделы сосудистой системы мозга поражаются более интенсивно, раньше и значительно чаще (почти в 3 раза), чем внутричерепные ее участки. При этом атеросклеротические стенозы в

экстракраниальных отделах внутренних сонных и позвоночных артерий располагаются обычно проксимально и имеют нередко сегментарный характер [43, 61]. Типичным местом развития атероматозного процесса в артериях являются участки их деления (бифуркация сонной артерии), извитости (сифон внутренней сонной артерии) или слияния (основная артерия), что объясняется наличием локального гемодинамического напряжения и повреждением эндотелиальной выстилки внутреннего слоя артерии [78]. В ранней стадии формирования бляшки процесс сопровождается активацией, адгезией и агрегацией тромбоцитов, которые "запускают" коагуляцию и пристеночный тромбоз, и атеротромботическая бляшка увеличивается в объеме вплоть до полной закупорки просвета артерии (атеротромбоз) [62].

Также свежие тромботические массы могут подвергаться полному лизису либо фрагментации с формированием тромбоэмбол, устремляющийся с током крови в более мелкие дистальные артерии (артериоартериальная эмболия) [8, 55].

У пациентов со стенозирующими и/или окклюзирующими поражениями магистральных артерий головы может возникнуть декомпенсация центральной гемодинамики и резкое истощение церебрального гемодинамического резерва, что, в свою очередь, приводит к развитию очаговой ишемии мозга вследствие значительного снижения гемоперфузии в бассейне кровоснабжения окклюзированной артерии или в зонах смежного кровоснабжения с другими мозговыми артериями из-за недостатка коллатерального кровотока (гемодинамический инсульт) [106, 124].

Гемодинамический инсульт развивается также вследствие сосудистой мозговой недостаточности, в основе которой может лежать сердечная патология, приводящая к снижению минутного объема сердца при инфаркте миокарда, при хронической кардиальной патологии - "немые" эпизоды ишемии миокарда, синдроме слабости синусового узла с транзиторной

брадиаритмией, а также атриовентрикулярной блокаде. Данные изменения приводят к снижению минутного объема сердца за счет дополнительного уменьшения ударного объема левого желудочка и за счет урежения частоты сердечных сокращений [123].

При кардиоэмболическом инсульте нередко источниками тромбоемболов являются полости и клапанный аппарат сердца при ИБС, инфекционно-воспалительных заболеваниях, малых аномалиях, врожденных пороках, опухоли, идиопатических нарушениях [48, 125]. Установлено также, что наиболее частой причиной кардиоцеребральной эмболии является патология полостей сердца, которая способствует формированию более крупных по размеру эмболов, обуславливающих возникновение преимущественно больших очагов церебральной ишемии [88]. Ведущим самостоятельным фактором внутрикамерного тромбообразования является пароксизмальная мерцательная аритмия неревматической этиологии. Несколько реже в качестве причины кардиоцеребральной эмболии выступает патология клапанов сердца, приводящая к развитию преимущественно средних и малых по размеру ишемических очагов поражения головного мозга. Основной клапанной патологией, индуцирующей формирование внутрисердечного эмболического субстрата, являются ревматизм, инфекционный эндокардит и пролапс митрального клапана с наличием измененных створок [11, 64].

Лакунарный инсульт развивается в 15-25% случаев. Плазморрагии, фибриноидный некроз, облитерирующий гиалиноз, липогиалиноз, тромбоз артериолярного звена сосудистого русла наиболее характерны для артериальной гипертонии, хотя встречаются и при атеросклерозе. При этом формируются малые глубинные очаги, размером от 7 до 15 мм в диаметре [27]. Наиболее часто поражаются глубокие перфорирующие артерии из бассейна передней, средней мозговых артерий и передней ворсинчатой артерии. Локализация ЛИ в области внутренней капсулы, зрительного бугра

и варолиева моста почти всегда приводит к развитию инсульта [63]. Более грубый неврологический дефицит и течение по типу завершеного инсульта наблюдаются при поражении белого вещества, т.е. проводящих путей - внутренней капсулы, лучистого венца, а также варолиева моста [59].

Развитие учения об изменении жидкостно-динамических свойств крови, а также о патологии эндотелия в реализации ишемического инсульта всё больше подтверждает возможность образования патологическими тромбоцитарными и эритроцитарными агрегатами, отдельными ригидными форменными элементами крови эмболии и так называемой гемореологической окклюзии сосудов. Гематологические нарушения, которые индуцируют тромботическую тенденцию, повышают общий риск развития ишемического инсульта и могут непосредственно явиться причиной церебральной ишемии у больных без других факторов риска. Более того, приблизительно 1% всех заболевших и до 4% молодых больных с ишемическими инсультами в качестве основной причины заболевания имеют гематологические расстройства и/или коагулопатию, предрасполагающую к развитию тромбоза мозговых артерий [56, 57]. Иначе говоря, существуют теоретические и практические предпосылки для рассмотрения как самостоятельного подтипа инсульта, развившегося по механизму гемореологической микроокклюзии [58, 77]. Основными клиническими критериями, которого являются: отсутствие или минимальная выраженность сосудистого заболевания установленной этиологии (атеросклероз, артериальная гипертензия, васкулит, васкулопатия); наличие значительных гемореологических изменений и нарушений в системе гемостаза; выраженная диссоциация между клинической картиной (умеренный неврологический дефицит, небольшой размер инфаркта) и значительными гемореологическими нарушениями; относительная доброкачественность клинического течения, отсутствие общемозговых симптомов, быстрый регресс неврологической симптоматики (по типу "малого" инсульта) [15, 19].

Идиопатические инсульты или инсульты с неопределенной этиологией, несмотря на развитие и внедрение высокоинформативных методов исследования, продолжают занимать достаточно высокий процент среди всех ишемических инсультов (до 40%) [19].

Таким образом, центральным патофизиологическим механизмом ишемического инсульта независимо от причин (как при окклюзии крупных, так и мелких церебральных сосудов) является усиление гемостатической активации вплоть до развития тромбоза, приводящего к нарушению мозгового кровообращения. Иначе говоря, в развитии ишемических цереброваскулярных заболеваний существенное значение имеют тесно связанные с изменениями реологии крови нарушения в системе гемостаза, которые усиливают процессы атерогенеза [14], потенцируют течение инсультов, усугубляя необратимые постишемические повреждения мозга [23].

Несмотря на наличие очевидных свидетельств ведущего механизма развития инсульта особенности изменений гемореологии и гемостаза при гетерогенных подтипах ИИ изучены недостаточно. Распознавание степени гемостатической активации при любом подтипе инсульта может помочь более точной диагностике (особенно в случаях отсутствия возможности проведения инструментальных исследований) и последующей патогенетической интервенции.

## **1.2. Состояние гемостаза и функции эндотелия при ишемических инсультах**

Несмотря на значительное разнообразие, все ИИ развиваются в условиях однонаправленных изменений гемореологии и гемостаза. Внешнее единообразие клинической картины инсульта скрывает неоднородность этиологических причин и патогенетических факторов его развития. Различия в уровнях маркеров гемостатической активации используются для уточнения особенностей патофизиологии гетерогенных подтипов инсульта [119, 126]. Предложена классификация, основанная на различиях в гемореологическом и гемостатическом профиле изучаемых нарушений при хронических формах нарушений мозгового кровообращения [150, 132]. При этом авторами рассмотрены основные гемореологические показатели без учета состояния тромбоцитарной функции. Единичны работы с описанием состояния тех или иных гемореологических и гемостатических детерминант при гетерогенных подтипах ишемического инсульта [37, 51, 53]. Так, лакунарный инфаркт мозга развивается на фоне "бедной" реологической картины [57], проявляемой, по мнению одних авторов, лишь повышенной агрегационной активностью эритроцитов [23] или повышенными значениями гематокрита [1]. В единичных публикациях, отражающих состояние как гемореологии, так и свертывающей, противосвертывающей и фибринолитической систем крови при гетерогенных подтипах инсульта, приводятся противоречивые результаты - активация коагуляционной системы, резкое и умеренное повышение активности тромбоцитарного звена гемостаза [118, 145], нормальная функция тромбоцитов [114] и даже отсутствие выраженных различий в гемостатических параметрах [117].

Необходимо особо отметить, что все эти компоненты продуцируются и опосредуют свое действие на эндотелии сосудистой стенки. Большинство из нарушений гемостаза ассоциируется с дисфункцией сосудистого

эндотелия [113], который признается физиологической поверхностью для осуществления процессов регуляции кровообращения [111]. В связи с этим маркеры эндотелиальной дисфункции могут рассматриваться не только как маркеры его поражения, но и как факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [130]. Общеизвестно, что сосудистая стенка является местом, где взаимодействуют нервные, гуморальные и метаболические процессы, а также реализуют своё действие многие из лекарственных препаратов. Поэтому изучение всех сторон функциональной активности сосудистой стенки, и частности, его эндотелиальной выстилки - одна из составляющих успешного лечения многих сердечно-сосудистых заболеваний. Функциональные расстройства тех или иных звеньев атромбогенной активности эндотелия описываются при различной патологии сосудистой системы. Так, снижение эндотелийзависимого фибринолиза при проведении функциональной "манжеточной" пробы обнаружено у больных с коронарным атеросклерозом и инфарктом миокарда, причем, по мнению J.A. Moreno et al. [130]), это обусловлено преимущественно увеличением уровня антиактиватора плазминогена. Отсутствие адекватного фибринолитического ответа после проведения этой же функциональной пробы отмечено также при раннем атеросклерозе нижних конечностей [137].

Клинические исследования функционального состояния эндотелия сосудов при цереброваскулярных заболеваниях немногочисленны [34, 41, 61, 65]. Состояние атромбогенной активности эндотелия сосудистой стенки при гетерогенных ишемических НМК практически не освещено. Описываются различные уровни маркеров эндотелиального повреждения при инсультах с поражением крупных и мелких артерий мозга (атеротромботическом и лакунарном подтипах) [137]. Сбалансированность регуляторных механизмов, поддерживающих гемостатический гомеостаз, обеспечивается благодаря нормальному функционированию эндотелия, в частности, его атромбогенной активности. При тромбоокклюзирующем процессе в сосудах мозга

образуется массивное количество тромбина, для которого недостаточен протективный эффект имеющихся ингибиторов протеаз плазмы [159]. В связи с этим тромбин начинает воздействовать на эндотелиальные клетки посредством раздражения специфичных тромбиновых рецепторов. Эндотелий сосудистой стенки играет важную роль в регуляции процессов тромбообразования благодаря инактивации тромбина при помощи выделяемых из собственных клеток различных производных. Антиагрегационная активность эндотелия обеспечивается в основном благодаря синтезу оксида азота, простаглицина (и/или подобных веществ) [1, 94]. Образование гемостатической пробки начинается с контакта тромбоцитов с тромбогенной поверхностью (адгезия); последующий рост тромба зависит от взаимодействия тромбоцитов друг с другом (агрегация). На поверхности тромбоцитов имеются рецепторы адгезии, взаимодействующие с адгезивными экстрацеллюлярными белками (фибронектин, коллаген, фибриноген, тромбоспоидин, ламинин, фВ и др.) [93, 103].

ФВ опосредует начальный контакт тромбоцитов с субэндотелием, синтезируется в эндотелии и мегакариоцитах [22] ФВ секретируется в плазму и субэндотелий, а также депонируется в тельцах Вейбеля-Паладе в эндотелиоцитах [34]. При повреждении сосудистой стенки, вышедший из эндотелиоцитов ФВ связывается с субэндотелиальным матриксом (1-й этап), подвергается конформационным изменениям (2-й этап) и связывается с рецептором (гликопротеином Ib) тромбоцитов (3-й этап). Это связывание, которое является началом адгезии тромбоцитов, приводит к увеличению входа ионов кальция и экспрессии гликопротеина P<sub>2b</sub>/P<sub>2a</sub>. Фактор Виллебранда взаимодействует с этими рецепторами; этот этап завершается распространенной, необратимой адгезией и агрегацией тромбоцитов. Особо следует отметить значение гемодинамических факторов для адгезии тромбоцитов с участием ФВ [54]. Адгезия тромбоцитов, опосредованная ФВ,

происходит наиболее интенсивно при высоких скоростях сдвига, т.е. в артериях. При многих заболеваниях, сопровождающихся острым и хроническим повреждением эндотелия (сахарный диабет, атеросклероз), уровень ФВ в крови значительно повышается, что рассматривается как показатель дисфункции эндотелия. Увеличение синтеза и секреции ФВ наблюдается под влиянием адреналина, вазопрессина [43]. К факторам, стимулирующим адгезию и агрегацию тромбоцитов и образующимся в эндотелии, относятся также фактор активации тромбоцитов, АДФ, тромбоксан А<sub>2</sub>.

При длительном воздействии повреждающих факторов происходит постепенное нарушение функционирования эндотелия [51]. Причинами эндотелиальной дисфункции могут быть различные факторы [32]: ишемия/гипоксия тканей; возрастные изменения; свободнорадикальное повреждение; дислиппротеинемия (гиперхолестеринемия); действие цитокинов; гипергомоцистеминемия; гипергликемия; гипертензия; эндогенные интоксикации (почечная печеночная недостаточность, панкреатит и др.); экзогенные интоксикации (курение и др.).

В широком смысле, эндотелиальная дисфункция может быть определена как неадекватное (увеличенное или сниженное) образование в эндотелии различных биологически активных веществ. В то же время ряд авторов приводит более «узкое» определение эндотелиальной дисфункции, как состояния эндотелия, при котором имеется недостаточная продукция NO [25, 33, 56] поскольку NO принимает участие в регуляции практически всех функций эндотелия и, кроме того, является фактором, наиболее чувствительным к повреждению. Важнейшим фактором нарушения образования и/или биодоступности NO является избыточное образование свободных радикалов, что наблюдается при многих заболеваниях [21, 67, 95]. Самостоятельное действие на дисфункцию эндотелия могут оказывать липопротеиды низкой плотности, никотин [42, 31, 98]. При этом точный

механизм, приводящий к дисфункции, остается во многом неясным и в настоящее время является предметом широкого изучения [27, 87, 56]. По скорости образования в эндотелии различных факторов (что связано во многом и с их структурой), а также по преимущественному направлению секреции этих веществ (внутриклеточная или внеклеточная) можно разделить вещества эндотелиального происхождения на следующие группы [34].

1. Факторы, постоянно образующиеся в эндотелии и выделяющиеся из клеток в базолатеральном направлении или в кровь (NO, простациклин). Скорость образования этих факторов связана с быстро меняющимися условиями регуляции, в частности, с изменением напряжения сдвига или действием вазоактивных веществ. Почти любое повреждение эндотелия сопровождается либо нарушением синтеза, либо биодоступности этой группы веществ. В то же время образование NO и простациклина может увеличиваться при действии на эндотелий липополисахарида и цитокинов. При этом в эндотелии образуется индуцибельная NO-синтаза и циклооксигеназа-2, что приводит к значительному повышению выработки NO, простациклина: эти изменения могут свидетельствовать об активации эндотелия [128].
2. Факторы, накапливающиеся в эндотелии и выделяющиеся из него при стимуляции (ФВ, P-селектин, t-PA). При действии биологически активных веществ, таких как гистамин, тромбин, активированные фрагменты системы комплемента, цитокины и др., происходит высвобождение ФВ и t-PA в кровь и перемещение на мембрану эндотелиоцита P-селектина с незначительным поступлением его в кровь (растворенный P-селектин) [145]. Эти факторы могут попадать в кровь не только при стимуляции эндотелия, но и при его активации и повреждении.

3. Факторы, синтез которых в нормальных условиях практически не происходит, однако резко увеличивается при активации эндотелия (эндотелии-1, ICAM-1, VCAM-1, E-селектин, PAI-). Эти факторы либо экспрессируются на эндотелиоцитах (ICAM-1, VCAM-1, E-селектин) и частично выделяются в кровь (растворенные ICAM-1, VCAM-1, E-селектин), либо преимущественно секретируются и поступают в кровь (эндотелии-1, PAI) [157, 164].
4. Факторы, синтезируемые и накапливающиеся в эндотелии (тканевой фактор, t-PA) либо являющиеся мембранными белками эндотелия (тромбомодулин, рецептор протеина С). Высвобождение этих факторов в кровь наблюдается при повреждении эндотелия [165].

Как правило, в конкретной клинической ситуации имеется сразу несколько вариантов изменения функциональной активности эндотелия, поэтому в крови присутствуют самые различные эндотелиальные факторы. В связи с этим, все вышеописанные изменения нередко объединяются термином «дисфункция эндотелия».

Выделяют 4 механизма, через которые опосредуется ДЭ [45, 67, 71]:

1. нарушение биодоступности NO (считается, что именно это играет ключевую роль в наступлении дисфункции эндотелия под влиянием известных факторов риска ее развития - артериальной гипертензии, курение, дислипидемий, диабета) вследствие:
  - снижения синтеза NO вследствие инактивации NO-синтазы
  - уменьшения плотности на поверхности эндотелиальных клеток рецепторов (в частности, мускариновых и брадикининовых), раздражение которых в норме приводит к образованию NO
  - увеличения деградации NO - разрушение NO наступает прежде, чем вещество достигнет места своего действия (во время оксидативного стресса);
2. повышение активности АПФ на поверхности эндотелиальных клеток;

3. увеличение выработки эндотелиальными клетками эндотелина-1 и других вазоконстрикторных веществ;
4. нарушение целостности эндотелия (деэндотелизация интимы), в результате чего циркулирующие вещества, непосредственно взаимодействуя с гладкомышечными клетками, вызывают их сокращение.

При сосудистых заболеваниях снижается способность эндотелиальных клеток высвобождать релаксирующие факторы, тогда как образование сосудосуживающих факторов продолжается, или усиливается, т.е. формируется дисфункция эндотелия [23]. Вещества, которые в нормальных условиях являлись вазодилататорами, при дисфункции эндотелия не способны больше оказывать сосудорасширяющее действие. Происходит постепенное истощение и извращение компенсаторной сосудорасширяющей способности эндотелия, и основным ответом сосудистой стенки на обычные стимулы становятся вазоконстрикция и пролиферация эндотелиоцитов [74]. В патологических условиях также нарушается баланс между секрецией эндотелием веществ с про- и антикоагулянтными свойствами [65]. ДЭ имеет значение в развитии тромбоза, неоангиогенеза, ремоделирования сосудов, внутрисосудистой активации тромбоцитов и лейкоцитов и т.д. [21], является одним из универсальных механизмов патогенеза артериальной гипертензии, атеросклероза, сахарного диабета, ишемической болезни сердца, ЦВЗ [21, 97, 54, 89, 63]. Причем ДЭ не только способствует формированию и прогрессированию того или иного патологического процесса, но и само заболевание нередко усугубляет эндотелиальное повреждение [22].

Головной мозг чрезвычайно чувствителен к недостатку кислорода и глюкозы. Особенностью его метаболизма является интенсивный окислительный обмен: составляя 2% от общей массы тела, головной мозг утилизирует 20-25% получаемого организмом кислорода. Превращение 0.1% кислорода в супероксидный анион-радикал является токсичным для

нервной ткани. Чувствительность мозга определяется высоким содержанием в мембранах нервных клеток легко окисляемых полиненасыщенных жирных кислот, которые служат мишенью для активных форм кислорода (АФК), наличие катализаторов свободнорадикальных реакций - ионов металлов с переменной валентностью (меди и железа), а также низкой активностью специализированных ферментных систем и недостаточным уровнем эндогенных низкомолекулярных антиоксидантов.

В нормальных физиологических условиях содержание высокореакционных кислородных радикалов уравнивается наличием в организме эндогенной антиоксидантной системы, необходимой для контроля за продукцией АФК и предотвращения свободнорадикальных реакций. В ее состав входят как ферменты и белки, так и многочисленные низкомолекулярные антиоксиданты или соединения, препятствующие образованию свободных радикалов [128].

Оксидантным стрессом называют такое состояние ткани мозга, когда повышенный уровень АФК не компенсируется системой антиоксидантной защиты. При нарушении мозгового кровообращения активируется перекисное окисление мембранных липидов - происходит атака кислородными радикалами фосфолипидов мембран с образованием гидрофобных радикалов и нарушением целостности клеточной мембраны [90]. Перекисное окисление липидов в биомембранах активирует синтез индукторов агрегации тромбоцитов - эндоперекисей, а также синтез простагландинов и тромбоксанов [80]. Увеличение интенсивности перекисного окисления липидов в плазме крови и эндотелии приводит к подавлению фермента простациклинсинтетазы. В результате снижается секреция эндотелием простациклина - мощного естественного атромбогенного фактора, легко происходит окисление ферментов, содержащих SH-группы, активными формами кислорода. Накопление окисленных белков (маркер - карбонилированные белки) может отражать

недостатки функционирования баланса между прооксидантами, антиоксидантами, репарацией, элиминацией биологически поврежденных протеинов [142].

Поврежденные в процессе окислительного стресса белки по большей части не восстанавливаются и подлежат утилизации протеолитическими системами, уже измененными в ходе окислительных реакций. Это замедляет процессы утилизации, приводит к возрастанию содержания оксидативно модифицированных протеинов с прогрессирующим нарушением клеточных функций. При изучении содержания карбонилированных белков и липоперекисей в мозговой ткани разновозрастных крыс выявлена сильная прямая коррелятивная связь между этими показателями, отмечено их значимое повышение с возрастом. Интенсивность свободнорадикального окисления определяется как скоростью образования инициаторов свободнорадикального окисления - активных форм кислорода, так и антиоксидантной возможностью защитных систем организма, которая при патологических состояниях нарушается.

Таким образом, важное значение в развитии сосудистых заболеваний головного мозга имеют не только структурные изменения церебрального сосудистого русла, но и нарушения эндотелиально-гемостатических взаимодействий и функциональных свойств сосудистой стенки, которая считается как органом-мишенью для артериальной гипертонии и атеросклероза, так и эффектором в патогенезе данных состояний.

Анализ литературы последних лет показывает, что развитию ЭД отводится особое внимание в патогенезе цереброваскулярных расстройств. Вместе с тем, многие вопросы, касающиеся состояния функции эндотелия у больных с острым ИИ в зависимости от патогенетической гетерогенности остаются нерешенными. В литературе остаются практически невыясненными вопросы, касающиеся эффективности Тиоцетама при лечении ИИ в зависимости от его гетерогенности. Выяснение, через какие механизмы

повышается церебропротективный и ноотропный эффект «Тиоцетама» позволит повысить эффективное и адекватное назначение его, тем самым способствовать оптимизации терапии больных с цереброваскулярными расстройствами, в том числе с острыми ИИ в зависимости от его патогенетической гетерогенности. Все это послужило основанием для проведения настоящего исследования.

На современном фармакологическом рынке существует масса препаратов, которые способны в полной мере воздействовать на патологические процессы, происходящие в организме, не вызывая побочных эффектов. Идеального нейрометаболического церебропротектора не существует. Наиболее доступным методом создания безопасного высокоэффективного препарата на сегодняшний день являются комбинации известных церебропротекторов (фиксированные поликомпонентные комплексы). Один из таких препаратов - Тиоцетам, разработанный украинскими учеными. В его состав входит комбинация пирацетама и тиотриазолина. Тиоцетам, как отмечено в обзоре литературы, благодаря тиотриазолину, входящему в его состав, обладает антиоксидантным (повышение уровня каталазы; снижение уровня малонового альдегида и диеновых конъюгатов; снижение количества свободных радикалов), мембраностабилизирующим (регулирует ионный транспорт Na, K, Ca), липидстабилизирующим (снижение уровня холестерина и ЛПНП, повышение уровня ЛПВП), антиагрегационным (снижает агрегацию тромбоцитов) и иммуномодулирующим эффектами.

Учитывая столь широкий спектр воздействия препарата на клеточном, тканевом и органном уровнях, целесообразно изучить влияние Тиоцетама на показатели активности функции эндотелия и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза во взаимосвязи с тяжестью неврологической симптоматики и клиническим течением у больных с ИИ в зависимости от его патогенетической гетерогенности.

## **Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

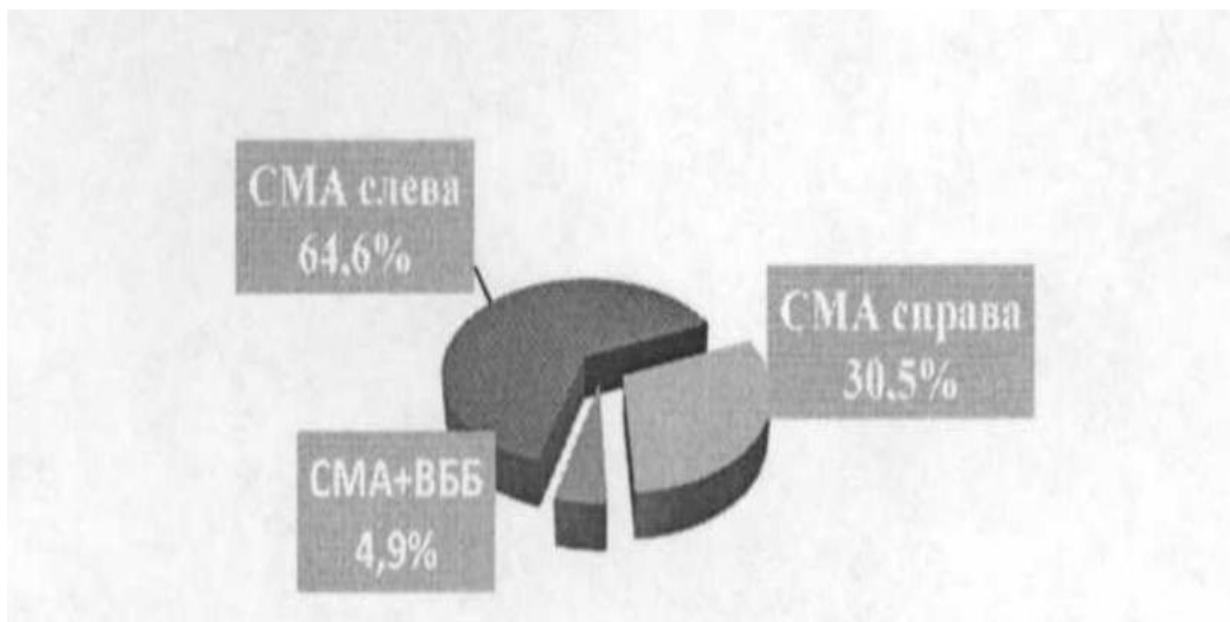
### **2.1. Краткая клиническая характеристика обследованных больных.**

Обследовано 72 пациента, находившиеся на стационарном лечении. Критериями включения больных в исследование служили: в основную группу - верифицированный ишемический инсульт 48 часов от развития симптоматики и в группу сравнения - больные с ХИМ без перенесенного ИИ. Основную группу составили 62 пациента с верифицированным первичным полушарным ИИ, в возрасте от 28 до 88 лет (средний возраст  $63 \pm 1,37$  года), из них 47,6% мужчин и 52,4% женщины, Среди обследованных больных с ИИ преобладали женщины в возрасте от 50 до 80 лет и мужчины в возрасте от 50 до 70 лет.

Группу сравнения составили 10 пациентов (средний возраст -  $60 \pm 1,5$  лет, из них 55% мужчин и 45% женщин с ХИМ. Таким образом, выделенные группы были сопоставимы по возрасту и полу.

Основная группа больных была разделена на две подгруппы. В 1-ой подгруппе больные получали стандартную терапию, в которую входило: коррекция водно-электролитного баланса и стабилизация клеточных мембран - в/в капельного вводилась магниезально-калиево-лидокаиновая смесь, с целью реперфузионной терапии - реополиглюкин 400 мл внутривенно капельно на протяжении 5-7 дней, с антикоагулянтной целью - гепарин 5000 Ед п/к x 4 раза в сутки. Все пациенты получали препараты по поводу сопутствующего заболевания (гипотензивные, антиаритмические, гиполипидемические, гипогликемические и другие средства), а также ацетилсалициловую кислоту в дозе 100 мг утром. Во II-ой подгруппе больные на фоне стандартной терапии дополнительно получали Тиоцетам 20,0- 30,0 мл в/в, кап на 200,0 мл физиологического раствора.

При распределении больных по поражению сосудистого бассейна выявлена следующая картина: ИИ в бассейне средней мозговой артерии (СМА) правого полушария головного мозга встречался - у 30,5% больных, в бассейне левой СМА - у 64,6% больных, сочетанное поражение обеих СМА и вертебро-базиллярного бассейна (ВББ) отмечалось - у 4,9% больных (рис. 2.1).



**Рис. 2.1. Распределение больных по поражению сосудистого бассейна.**

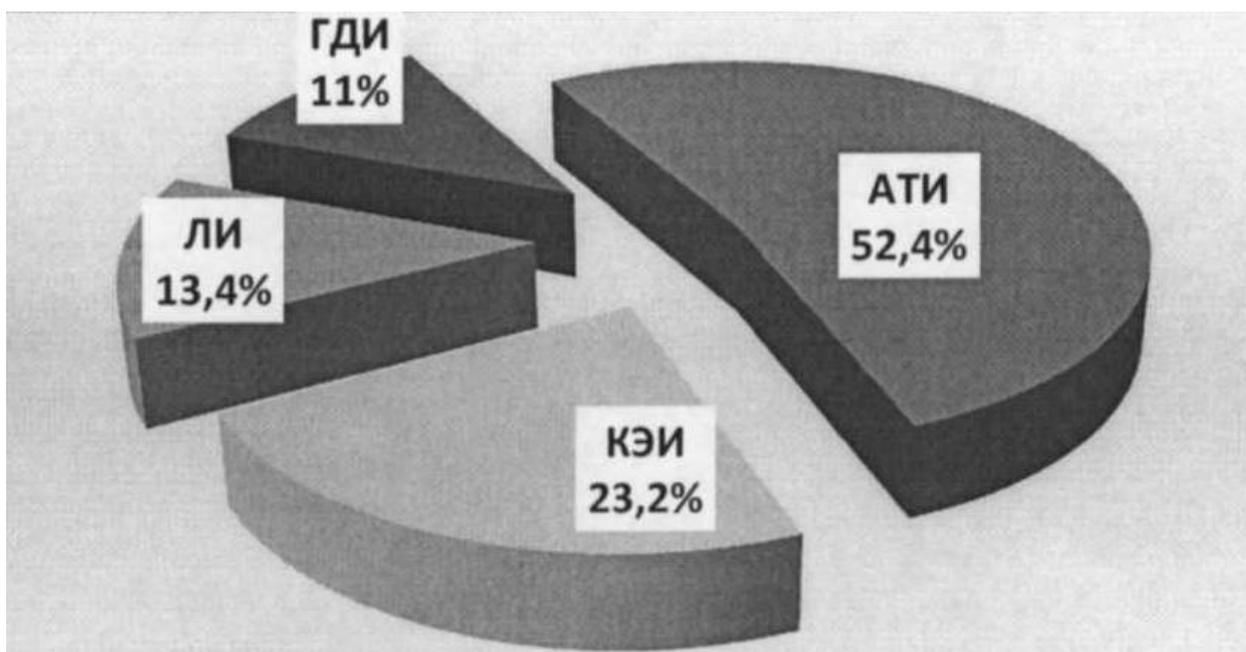
У пациентов в группе с ИИ выявлялась сопутствующая сердечно-сосудистая патология, представленная ишемической болезнью сердца: мерцательной аритмией, стенокардией напряжения 9,7% (таблица 2.1). Сахарный диабет отмечался у 22% пациентов основной и 45% пациентов группы сравнения.

Таблица 2.1.

**Распределение больных по сопутствующей сердечно-сосудистой патологии**

Патология	Количество больных, %	
	ИИ	ХИМ
Артериальная гипертензия	39%	45%
Атеросклероз	15%	40%
Фибрилляция предсердий (постоянная или пароксизмальная форма)	15%	0
Стенокардия напряжения	9,7%	15%
Постинфарктный кардиосклероз	4,9%	-
Безболевая ишемия миокарда	11%	-

В результате анализа анамнестических данных, а также проведенного клинического и инструментально-лабораторного обследования у пациентов основной группы определялся патогенетический подтип ишемического инсульта в соответствии с классификацией и методическими рекомендациями, разработанными в НИИ неврологии РАМН [64, 75]: кардиоэмболический (КЭИ) подтип - у 23,2% пациентов, атеротромботический (АТИ) у 52,4% пациентов, лакунарный (ЛИ) - у 13,4% пациентов, гемодинамический (ГДИ) у 11%. Таким образом, преобладали атеротромботический и кардиоэмболический подтипы ИИ, лакунарный и гемодинамический инсульты отмечались несколько реже, что также отражено в данных других авторов [15]. Распределение больных с ИИ по основным гетерогенным подтипам ишемического инсульта представлено в рисунке 2.2.



**Рис. 2.2** Распределение больных с ишемическим инсультом в зависимости от его гетерогенности

Основным сосудистым заболеванием у больных ишемическим инсультом в большинстве случаев было сочетание атеросклероза с артериальной гипертонией, отдельно атеросклероз или артериальная гипертония, постинфарктный кардиосклероз, безболевая ишемия миокарда. Распределение больных с ишемическим инсультом по основному сосудистому заболеванию отражено в таблице 2.2.

Основным сосудистым процессом, приведшим к развитию неврологической симптоматики у пациентов группы сравнения, был атеросклероз (15%), артериальная гипертония (50%) и их сочетание (35%).

Таблица 2.2.

**Распределение больных с ишемическим инсультом в зависимости от его гетерогенности по основному сосудистому заболеванию**

Основное заболевание	Подгруппы гетерогенных инсультов (количество больных), %			
	АТИ	КЭИ	ЛИ	ГДИ
Атеросклероз	30	18	36	55
Атеросклероз+артериальная гипертензия	60	58	-	33
Артериальная гипертензия	28	18	64	11
Ревмоваскулит сосудов ГОЛОВНОГО МОЗГА	-	16	-	-

## 2.2. Оценка клинических симптомов и оценки тяжести состояния у пациентов с ишемическими инсультами в зависимости от патогенетической гетерогенности

Для объективизации степени выраженности имеющихся клинических симптомов и оценки тяжести ИИ у пациентов основной группы были использованы следующие унифицированные международные шкалы: National Institute of Health Stroke Scale [NIHSS], European Stroke Scale [ESS], Скандинавская шкала оценки неврологического дефицита.

В основе шкалы NIHSS [Goldstein L.B. et al., 1989] лежит оценка уровня сознания, зрительных функций, двигательных и координаторных нарушений, расстройств чувствительности, аутоотопоаназогнозии и речевых нарушений. Выраженность симптомов инсульта соответствует градациям от 0 до 4 баллов, при этом в шкале приведены критерии оценки каждого симптома. Общее количество баллов варьирует от 0 до 60 баллов, при этом удовлетворительному клиническому состоянию соответствует минимальное количество баллов, а тяжелому - максимальное (табл. 2.3).

**Таблица 2.3**

**Шкала NIHSS [Goldstein L.B. et al., 1989]**

1.а	Уровень бодрствования	не изменен	0
		оглушение	1
		сопор	2
		кома	3
1.б	Ответы на вопросы	адекватные	0
		не полностью адекватны	1
		неадекватны	2
1.в	Выполнение инструкций	выполнение всех	0
		частичное выполнение	1

		неправильное выполнение	2
2.	Агнозия	отсутствует	0
		зрительная, тактильная или	1
		слуховая агнозия по гемитипу	
		агнозия более, чем одного	
		признака	2
3.	Парез взора	отсутствует	0
		ограничение взора	1
		сочетанное отведение глаз	2
4.	Поля зрения	сохранены	0
		частичная гемианопсия	1
		полная гемианопсия	2
5.	Парез лицевой мускулатуры	нет	0
		легкий	1
		частичный	2
		полный	3
6.	Движения в руке	нет пареза	0
		парез	1
		плегия	2
7.	Движения в ноге	нет пареза	0
		парез	1
		плегия	2
8.	Подошвенные рефлексы	нормальные	0
		сомнительные	1
		экстензорный	2
		двусторонние	3
9.	Атаксия конечностей	нормальные	0
		сомнительные	1

		экстензорный	2
		двусторонние	3
10.	Чувствительность	не нарушена	0
		гипестезия	1
		анестезия	2
11.	Дизартрия	нет	0
		умеренная	1
		анартрия	2
12.	Афазия	нет	0
		умеренная	1
		смешанная	2
		тотальная	3
13.	Изменения в сравнении с предыдущим осмотром	отсутствуют	О
		улучшение	Л
		ухудшение	Х
14.	Изменения в сравнении с первым осмотром	отсутствуют	О
		улучшение	Л
		ухудшение	Х

0 - состояние удовлетворительное; 3-8 - неврологические нарушения легкой степени; 9-12 - неврологические нарушения средней степени; 13-15 -тяжелые неврологические нарушения; 16-34 - неврологические нарушения крайней степени тяжести; 34 - кома. Менее 10 баллов - благоприятный исход, более 20 баллов - неблагоприятный исход.

В шкале ESS [Hantson L.et al., 1994] в диапазоне значений от 0 до 100 баллов (удовлетворительное клиническое состояние - 100 баллов) оценивается преимущественно двигательный статус больного, перенесшего

ОНМК в бассейне СМА, с отдельным подсчетом баллов для руки (в норме 24 балла) (табл. 2.4).

Таблица 2.4.

## Европейская шкала инсульта [Hantson L.et al., 1994]

Параметр	Выявление	Баллы
<b>Уровень сознания</b>	Больной тревожный, возбужденный	10
	Больной сонливый, но может быть легко пробужден незначительным прикосновением, на вопросы отвечает, команды выполняет с небольшой задержкой	8
	Больной сонлив или заторможен, для пробуждения требуется неоднократное повторение команды или сильную боль	6
	На команды не реагирует, целеустремленная реакция на боль	4
	Нет контакта с больным, на сильную боль реагирует недефинированной реакцией децеребрационная ригидность	2
	Отсутствие реакции на сильную боль	0
	<b>Понимание</b>	Пациент выполняет 3 команды
Пациент выполняет 1 или 2 команды		4
Пациент не выполняет команд		0
<b>Речь</b>	Нормальная речь	8
	Небольшое затруднение в словах, беседа возможна	6
	Беседа затруднена	4
	Только да или нет	2

	Не говорит	0
<b>Поле зрения</b>	Нормальное	8
	Дефицит	0
<b>Фиксация взора</b>	Нормальная	8
	Срединное положение глаз, взгляд в стороны невозможен	4
	Парез взора, поворот в срединное положение возможен	2
	Парез взора, поворот в срединное положение не возможен	0
<b>Мимические движения</b>	Нормальные	8
	Парез	4
	Плегия	0
<b>Рука (способность держать в вытянутом положении)</b>	способность держать в вытянутом положении 5 секунд	4
	Способность держать руку в вытянутом положении 5 секунд, но потом пронируется	3
	Рука держится до 5 секунд, потом возможно незначительное поднятие	2
	Руку невозможно удержать в вытянутом положении, но возможны движения в ней	1
	Падение руки	0
<b>Рука (поднятие)</b>	нормальное	4
	прямая рука, движения неполные	3
	согнутая рука	2
	Незначительные движения	1
	Отсутствие движений	0

<b>Движения в кисти</b>	нормальное (движения в полном объеме, сила сохранена)	8
	затрудненное движение, уменьшенная сила	6
	движение, не изолированное и/или полное	4
	движения следа	2
	никакое движение	0
	Одинаковая сила	8
<b>Пальцы</b>	снижение силы на пораженной стороне	4
	сжатие невозможно на пораженной стороне	0
<b>Нога (способность удержать)</b>	Способность удержать ногу в течение 5 секунд	4
	нога опускается к срединному положению к концу 5 секунды	2
	нога опускается на кровать, но медленно	1
	нога падает на кровать	0
<b>Нога (сгибание)</b>	нормальное	4
	сопротивление есть, сила снижена	3
	Имеется сопротивление	2
	Нет сопротивления	1
	нет движений	0
<b>Стопа</b>	нормальная (нога вытянута, движения полные, уменьшение силы нет)	8
	нога вытянута, движение в полном объеме, сила снижена	6
	Нога вытянута, движение, не полное или согнутое колено или нога в супинации	4
	Единичное движение	2
	Нет движений	0
	<b>Походка</b>	Нормальная

	Походка неправильная и/или ограниченное расстояние и/или ограниченная скорость	8
	пациент может ходить с помощью	6
	пациент может идти с физической помощью одного или более человек	4
	пациент не может идти, но может стоять с поддержкой	2
	пациент не может ни идти, ни стоять	0

В Скандинавской шкале оценки неврологического дефицита [Scandinavian Stroke Study Group, 1985] оценивается в баллах состояние сознания, наличие и выраженность речевых нарушений, движений в конечностях, походки. При отсутствии указанных нарушений максимальная оценка по данной шкале составляет 60 баллов (табл.2.5).

Таблица 2.5.

#### Скандинавская шкала (Scandinavian Stroke Study Group, 1985 г.)

<b>1. Сознание:</b> норма - 6, оглушение - 4, реакция на словесные команды - 2, кома или ступор (реакция только на боль) - 0;
<b>2. Ориентация:</b> норма во времени, месте и себе - 6, два признака из них - 4, один признак из них - 2, полная дезориентация - 0;
<b>3. Речь:</b> норма - 10, ограничение произнесения или понимания - 6, более, чем да-нет, но менее предложения - 3, только да-нет или меньше - 0;
<b>4. Движения глаз:</b> нет глазодвигательных нарушений - 4, есть глазодвигательные нарушения -2, парез взора - 0;
<b>5. Паралич лицевого нерва:</b> нет - 2, есть - 0;
<b>6. Походка:</b> > 5 метров без помощи - 12, с помощью палки - 9, с помощью другого - 6, сидение без опоры - 3, прикован к постели (креслу) - 0;

<p><b>7. Рука:</b> поднимание с нормальной силой - 6, поднимание со сниженной силой - 5, поднимание с согнутым локтем - 4, только в плоскости опоры (без преодоления силы тяжести) - 2, паралич - 0;</p>
<p><b>8. Кисть:</b> нормальная сила - 6, уменьшенная сила - 4, не может сжать пальцы в кулак - 2, паралич - 0;</p>
<p><b>9. Нога:</b> нормальная сила - 6, поднятие ноги с уменьшенной силой - 5, поднятие ноги только согнутой в колене - 4, без преодоления силы тяжести - 2, паралич - 0;</p>
<p><b>10. Стопа:</b> нет пареза - 2, парез - 0.</p>

### 2.3. Характеристика биохимических методов исследований

Для оценки выраженности ЭД были использованы методы оценки состояния активности NO - системы: определяли уровень NO, активность eNOS и ФВ.

**Уровень NO** определяли по сумме основных стабильных метаболитов (NO<sub>2</sub> и NO<sub>3</sub>) методом, описанным П.П. Голиковым и соавт. [81]. Для этого к 0,1 мл тромбоцитов, которые выделяли по методике, подробно описанной Д.В. Виноградовым и соавт. [109] добавляли 0,05 мл 5% NH<sub>4</sub>Cl и 1,5 мл раствора Гриса и инкубировали 10 мин при температуре 22 °С. Величину абсорбции измеряли при λ- 546 нм на спектрофотометре СФ-46 (Россия). В качестве стандарта использовали нитрит натрия (NaNO<sub>2</sub>).

**Активность eNOS** определяли по методу В.В.Сумбаева, И.М. Ясинской [113]. Для этого к 01 мл раствора трис-НСl-буфера, рН 7,4, в состав которого входил также CaCl<sub>2</sub> (10 мМ), 0,3 мл водного раствора L-аргинина (субстрат eNOS) в концентрации 100 мкМ и 0,1 мМ водного раствора НАДФН<sub>2</sub>. реакцию запускали внесением 0,1 мл суспензии тромбоцитов. Инкубацию проводили в течении 60 мин при температуре 37°С, а проходящую реакцию останавливали внесением пробы 0,02 мл 0,02% раствора азида натрия (NaN).

**Определение агрегации тромбоцитов под воздействием АДФ (АДФ-АТ).** Оценка агрегационной активности тромбоцитов проводилась на анализаторе агрегации тромбоцитов АТ-02 «Solar» (Белоруссия) по методу Born G. (1962), усовершенствованном O'Brien J. (1964) [9]. Данный метод основан на непрерывном измерении коэффициента светопропускания суспензии тромбоцитов под действием агрегирующего агента. В качестве индуктора агрегации использовали раствор АДФ в конечной концентрации  $0,5 \times 10^{-6}$  моль/л. Для первого исследования забор крови проводили при поступлении больного в клинику, в дальнейшем на 5-7 сутки забор крови

проводился повторно утром натошак сухой острой иглой без шприца и без наложения жгута. Первые капли крови оставляли на ватном тампоне для предотвращения попадания в пробирку тканевого тромбопластина. Затем свободно вытекающую кровь собирали в пластиковую пробирку с предварительно набранным 3,8% цитратом натрия в соотношении 9:1. Стабилизированную кровь центрифугировали в течение 10 мин со скоростью 1000 об/мин. Богатую тромбоцитами плазму отбирали для анализа в пластиковую пробирку. Оставшаяся бестромбоцитарная плазма использовалась для калибровки прибора в качестве контроля и для разведения богатой тромбоцитами плазмы до концентрации тромбоцитов до  $200-250 \times 10^9/\text{л}$ . Оценивалась скорость агрегации на 30 секунде - изменение светопропускания плазмы в течение 30 секунд после добавления агрегирующего агента, по отношению к максимальному светопропусканию бестромбоцитарной плазмы.

Основные гемостатические показатели (время свертывания крови по Ли-Уайту (ВСК), гематокрит (Ht), фибриноген (ФГ), протромбиновый индекс (ПТИ), ретракция кровяного сгустка (РКС), фибринолитическая активность плазмы (ФАП)) исследовались с помощью автоматического коагулометра ACL 9000 (Instrumentation Laboratory, США). Забор крови осуществлялся вышеуказанным способом в пробирку с антикоагулянтом в соотношении 9:1. Кровь и антикоагулянт сразу перемешивали для избегания ее частичного свертывания и центрифугировали с охлаждением в течение 10 минут при 2000 оборотах в минуту, после чего пробирки помещались в автоматический коагулометр.

Биохимические исследования крови и агрегация тромбоцитов проведены на базе клинико-диагностической лаборатории РНЦЭМП МЗРУз. (директор, д.м.н., проф. А.М.Хаджибаев).

## 2.4. Статистические методы

Статистические расчеты проводились в программной среде Microsoft Excel - 2003 и Statistica version 6,0 2003. Полученные данные отражены в диссертации в виде  $Mm \pm m$ , где  $M$  - среднее значение вариационного ряда,  $m$  - стандартная ошибка среднего значения. Достоверность различий между независимыми выборками определялась по методу Манна-Уитни и Стьюденту. В оценке динамики в парных рядах использован критерий Вилкоксона.

О взаимосвязи между признаками судили по величине корреляции: если  $r$  превышал 0,9, то такую связь расценивали в качестве выраженной, а при  $r$  ниже 0,2 связь считали слабой.

Полученные величины определяли по таблице Стьюдента и определяли критерий достоверности. Достоверность различий относительно средних значений принималась при  $P < 0,05$ .

Отклонение результатов в пределах  $\pm 3\sigma$  считалось допустимым, и результаты лабораторных тестов расценивались как удовлетворительные [13, 60].

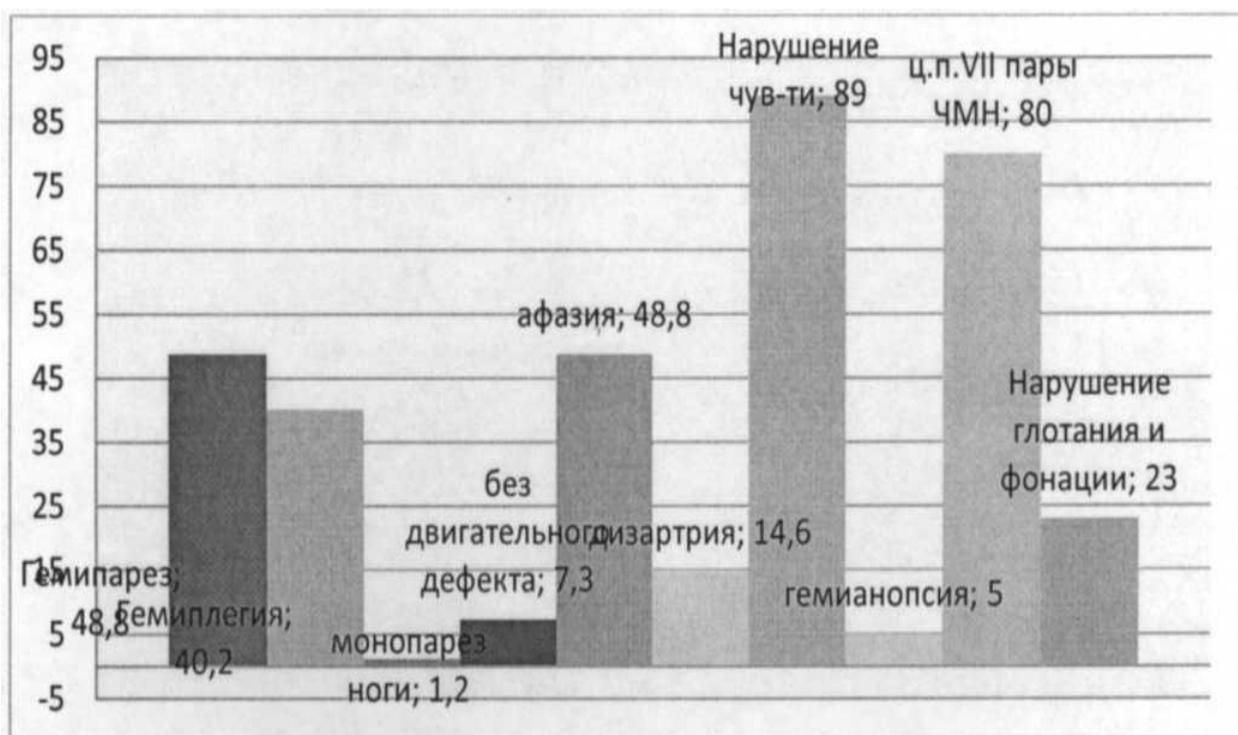
### **Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

#### **3.1. Клинико-неврологическая характеристика больных в острейшем периоде ишемического инсульта.**

При неврологическом обследовании пациентов оценивались следующие параметры: общемозговые симптомы, чувствительные и двигательные расстройства, нарушения мышечного тонуса, речи, симптомы орального автоматизма и патологические рефлексy. Оценка неврологического дефицита у больных в остром периоде ИИ проводилась в динамике: при поступлении (в первые 48 часов развития неврологической симптоматики) и на 5-7-е сутки заболевания.

В неврологическом статусе пациентов с ИИ при поступлении отмечались: двигательные нарушения - у 89% больных (гемипарез у 48,8%, изолированный парез ноги у 1,2% больного, двигательного дефекта не было у 7,3% пациентов), речевые нарушения - 63,4% пациентов (афазия у - 48,8%, у 6,1% пациентов афазия была без двигательных нарушений; дизартрия - у 14,6%), нарушения чувствительности - у 89%, патология со стороны черепно-мозговых нервов - у 90% (гемианопсия у 5%, нарушение чувствительности на лице - у 10%, парез нижней мимической мускулатуры - у 80%, нарушение глотания и фонации у - 23%) (таблица 3.1., рисунок 3.1).

Клиническая картина у пациентов группы сравнения была представлена цефалгическим синдромом у 55% пациентов, вестибулярно-атактическим синдромом у 70% пациентов, пирамидным синдромом у 85% пациентов и псевдобульбарным синдромом - у 40%.



**Рисунок 3.1. Клинико-неврологическая картина у больных с ИИ**

**Таблица 3.1.**

**Неврологический статус у больных с ишемическим инсультом**

Неврологический статус		%
Двигательные нарушения	Гемиплегия	48,8%
	Гемипарез	40,2%
	Изолированный парез ноги	1,2%
Без двигательного дефекта		7,3%
Речевые нарушения	Афазия с гемипарезом	48,8%
	Афазия без гемипареза	6,1%
	Дизартрия	14,6%
Нарушение чувствительности		89%
Гемианопсия		5%
Центральный парез лицевого нерва		80%
Нарушение глотания и фонации		23%

Установление гетерогенного подтипа ИИ проводилось в результате комплексного обследования, включающего в себя сбор анамнеза, оценку неврологического статуса и мониторинг АД, КТ мозга, стандартные методы клинико-инструментального исследования артериальной системы мозга - дуплексное сканирование магистральных артерий головы (внутренних сонных и позвоночных артерий), рентгеноконтрастная ангиография, а также электрокардиография и эхокардиография.

Больные с АТИ составили 52% от общего числа больных с ИИ, при этом в 25% случаев их причиной являлся обтурирующий атеротромбоз экстра и интракраниальных артерий, в 20% - артерио- артериальная эмболия интракраниальных артерий из их проксимальных отделов, магистральных артерий головы и дуги аорты. Больные с АТИ имели клинические проявления, определяемые локализацией и величиной инфарктов, которые были выявлены при проведении МСКТ. При проведении клинико-инструментального исследования в 69% случаях ИИ выявлена окклюзия мозговой артерии, в 31% случаях - окклюзия и эмбологенная АСБ в мозговой артерии, расположенная проксимально по отношению к области окклюзии. При этом у всех больных с инсультами не было выявлено морфологических и клинических признаков потенциально эмбологенного заболевания сердца. Дебют инсульта в 58% случаев был внезапным, с одномоментным появлением всего симптомокомплекса, в 42% случаев - ступенеобразным, с постепенным нарастанием неврологической симптоматики в течение нескольких часов или 1-2 суток. Клиническими проявлениями инфарктов данной группы в основном являлись гемипарезы и гемигипестезии, речевые нарушения (афазия и дизартрия), реже отмечались альтернирующие и бульбарный синдромы, нистагм и атаксия; в отдельных случаях имелись монопарез и гемианопсия. Инфарктам мозга предшествовали транзиторные ишемические атаки (ТИА) у 8% больных, что не является статистически значимым ( $p > 0,05$ ).

Больные с КЭИ составили 23% от общего числа больных с ИИ. Причиной больших и средних инфарктов данной группы являлась тромбоэмболия интракраниального отдела внутренней сонной артерии или её ветвей из сердца. Тромбообразование в левом желудочке сердца у больных обуславливалось мерцательной аритмией (постоянная форма), у других больных - острым инфарктом миокарда левого желудочка и постинфарктными изменениями в нём. 71% случаев в группе больных с КЭИ имели клинические проявления и КТ признаки, определяемые их локализацией и величиной. При этом в одном случае из 20% выявлены морфологические и КТ признаки инфаркта с геморрагическим компонентом, что не является статистически значимым ( $p > 0,05$ ). При проведении клинико-инструментального исследования во всех случаях ИИ выявлена окклюзия интракраниального отдела внутренней сонной артерии или ее ветвей. При этом в результате морфологического и ультразвукового исследования ни у одного из 4 больных не обнаружено АСБ во внутренней сонной артерии, суживающей ее просвет на 50% и более, а также эмбологенных АСБ в дуге аорты, общих и внутренних сонных артериях. Дебют всех ИИ был внезапным, с одномоментным появлением всего симптомокомплекса. Клиническими проявлениями ИИ данной группы являлись гемиплегия или гемипарез с расстройствами чувствительности или без таковых, афазия, а также гомонимная гемианопсия в одном из случаев. КЭИ предшествовали ТИА у одного больного из 25%, что не является статистически значимым ( $p > 0,05$ ). значимым ( $p > 0,05$ ).

Больные с ГДИ составили 11% от общего числа больных с ИИ. У пяти больных данной группы при ультразвуковом исследовании сосудов шеи выявлялся тандемный стеноз артерий каротидной системы, у 4 - их сочетание. Тандемный атеростеноз мозговых артерий обуславливал характерную величину и локализацию инфарктов данной группы. В 33% случаев ишемические очаги были малыми поверхностными (размеры от 0,5-0,6 см до

1,2-1,5 см), в 11% - средними. Эти инфаркты локализовались в коре и подлежащем белом веществе полушарий большого мозга и мозжечка и в зонах смежного кровоснабжения ветвей внутренней сонной, позвоночной и базилярной артерий. В 56% случаев ЛИ были малыми глубинными. Они обнаруживались в белом веществе полушарий мозга, внутренней капсуле, базальных ядрах и таламусе, в стволе мозга, зубчатых ядрах и белом веществе мозжечка. Только у больных с ГДИ (33%) были клинические проявления, определяемые локализацией инфаркта. Клиническими проявлениями среднего инфаркта была гемипарез, шести малых поверхностных инфарктов (рядом расположенных) - парез и гипестезия ноги. Пять малых глубинных инфарктов определили возникновение 4 лакунарных синдромов - «чистый двигательный инсульт» (гемипарез и монопарез), «чистый сенсорный инсульт», синдром «дизартрии и неловкой руки» (2 больных имели по одному инсульту, который определялся двумя рядом расположенными инфарктами). Инфаркты с клиническими проявлениями выявлены при проведении МСКТ в 76% случаев. Дебют ИИ характеризовался постепенным нарастанием неврологической симптоматики в течение нескольких часов или одних суток. Факторами снижения мозгового кровотока, которые определили дебют инсультов, являлись неадекватная амбулаторная антигипертензивная терапия и безболевая ишемия миокарда, обуславливающие развитие системной артериальной гипотонии.

ЛИ составили 13,4% от общего количества инфарктов. Инсульты данной группы в 85% случаев локализовались в полушариях мозга - в белом веществе, базальных ядрах и таламусах, в 15% - в мосту мозга и мозжечке. Только в 5 случаях (25%) больные с ЛИ имели клинические проявления, обусловленные их локализацией. Эти инфаркты выявлены при проведении МСКТ в 80%, что является статистически значимым ( $p < 0,05$ ). При ультразвуковом исследовании у больных с инсультами данной группы не

выявлен атеростеноз экстра и интракраниальных артерий, составляющий 50% и более их диаметра.

Возникновению ИИ в 3 случаях предшествовали внезапные подъемы АД до 200-210/110-120 мм рт. ст., в 2 случаях ИИ возникли у больных с длительным повышением АД до 180- 90/90- 100 мм рт. ст. Инсульт во всех случаях характеризовался постепенным нарастанием неврологической симптоматики в течение нескольких часов или одних суток. Клинически инсульты в этой группе больных проявлялись в виде лакунарных синдромов - «чистый двигательный инсульт», «чистый сенсорный инсульт», синдром «дизартрии и неловкой руки».

Степень тяжести неврологического дефицита у пациентов с ИИ определена с помощью унифицированных шкал оценки неврологического статуса, которые показали, что при поступлении тяжесть неврологической симптоматики в среднем по группе составила 7,5 балла по NIHSS, 77 баллов по ESS, 44,25 баллов по Скандинавской шкале. Оценка тяжести неврологической симптоматики пациентов с ИИ, в зависимости от гетерогенности, по вышеописанным унифицированным шкалам представлена в таблице 3.2.

Исходя из общей тяжести состояния, выраженный неврологический дефицит (более 10 баллов по шкале NIHSS и/или до 50 баллов по шкале ESS и/или до 40 баллов по Скандинавской шкале) отмечался у 9 пациентов, средняя выраженность неврологического дефицита (от 4 до 9 баллов по шкале NIHSS и/или от 51 до 70 баллов по шкале ESS и/или от 41 до 50 баллов по Скандинавской шкале) - у 16 пациентов и легкий неврологический дефицит (менее 4 баллов по шкале NIHSS и/или более 70 баллов по шкале ESS и/или более 50 баллов по Скандинавской шкале) имели 15 пациентов. Распределение больных по тяжести неврологической симптоматики в зависимости от гетерогенности ИИ представлено в таблице 3.3.

Таблица 3.2.

**Оценка тяжести неврологической симптоматики (в баллах)  
с применением унифицированных шкал при различных  
патогенетических подтипах ИИ**

Унифицированная шкала	Подгруппы больных с ИИ			
	АТИ	КЭИ	ЛИ	ГДИ
NIHSS, балл	8,6±0,45*	9,3±0,76*	5,1±0,70*	8,1±1,31*
ESS, балл	79,5±3,56*	84±2,04*	87±1,6*	80±2,02*
Скандинавская шкала, балл	53,5±1,63*	66,5±1,37*	53,5±0,6*	45,5±2,9*

*Примечание:* \* -  $P > 0,05$  по отношению к группе больных с ХИМ.

Таблица 3.3.

**Распределение больных по тяжести неврологической симптоматики в  
зависимости от гетерогенности ишемического инсульта**

Подгруппы гетерогенных инсультов	Тяжесть неврологической симптоматики, %		
	Выраженная	Средней выраженности	Легкая
АТИ	30,2	46,5	23,2
КЭИ	21,0	52,6	26,3
ЛИ	-	18,2	81,8
ГДИ	55,6	33,3	11,1
Всего	26,8	42,7	30,5

Таким образом, преобладали пациенты со средней (42,7%) и легкой (30,5%) степенью выраженности неврологического дефицита.

При анализе динамики неврологической симптоматики в течение 7 суток развития заболевания в среднем по группе пациентов с ИИ отмечалось постепенное уменьшение выраженности очаговой неврологической симптоматики; к концу острейшего периода неврологический дефицит уменьшился на 62,5% по шкале NIHSS, 19% по шкале ESS, 20,4% по Скандинавской шкале.

Среди всех пациентов с ИИ, больные с атеротромботическим инсультом при поступлении имели наибольшую выраженность неврологического дефекта. К 7-м суткам неврологический дефицит в этой группе пациентов уменьшился в среднем на 43,75% по шкале NIHSS, 27,7% по шкале ESS, 42,9% по Скандинавской шкале.

Пациенты с кардиоэмболическим и гемодинамическими инсультами при поступлении имели среднюю степень выраженности неврологического дефекта. У больных с КЭИ в течение острейшего периода отмечалось постепенное уменьшение тяжести неврологического дефицита в среднем на 80% по шкале NIHSS, 17% по шкале ESS, 21,5% по Скандинавской шкале к 7-м суткам заболевания. У пациентов с ГДИ отмечалось постепенное уменьшение тяжести неврологического дефицита в среднем на 75% по шкале NIHSS, 17% по шкале ESS, 19% по Скандинавской шкале к 7-м суткам заболевания.

Больные с лакунарным ИИ при поступлении имели наименьшую выраженность неврологического дефицита по сравнению с пациентами остальных подгрупп и к концу острейшего периода ИИ оценка по унифицированным шкалам в среднем достигла (Скандинавская шкала) или почти достигла (NIHSS, ESS) нормальных значений.

### 3.2. Эндотелиально-гемостатические взаимодействия в острейшем периоде ишемического инсульта

С целью оценки эндотелиально-гемостатических взаимодействий нами был проведен отдельно анализ состояния системы гемореологии и гемостаза по данным коагулограммы («гемостатический фон»), оценка биохимического маркера дисфункции эндотелия сосудистой стенки, после чего исследовались корреляционные связи выявленных изменений, в том числе и с тяжестью неврологической симптоматики.

При анализе коагулограммы пациентов в первые 48 часов развития ИИ установлено повышение уровня фибриногена до 4,13 г/л (концентрация фибриногена в группе сравнения составила 3,58 г/л,  $p=0,0005$ ), уменьшение протромбинового индекса до 83,5% (группа сравнения - 94,9%,  $p=0,046$ ), уменьшение фибринолитической активности плазмы крови до 9% (группа сравнения - 15,5% ,  $p=0,001$ ) (таблица 3.4).

**Таблица 3.4.**

**Основные средние параметры системы гемостаза у пациентов с острыми и хроническими нарушениями мозгового кровообращения ( $M \pm m$ )**

Показатель	ОНМК	ХИМ
АТ- АДФ%	67,5 ±3,71*	47,1±2,17
Фг, г/л	4,13±0,13*	3,58± 0,16
ПТИ, %с	83,5±5,50*	94,9 ± 5,85
ВСК, мин	11,28 ±0,58	10,48 ±0,49
Нт, %	43,1± 2,14	43,3 ±2,21
ФАП,%	9,3 ± 0,46*	15,5± 0,86

**Примечание:** \*- $p < 0,05$  по отношению к группе с ХИМ.

Таким образом, выявленные изменения могут свидетельствовать о гемостатической активации у пациентов с ишемическим инсультом (повышение фибриногена), проходящей на фоне истощения фибринолиза. Уменьшение протромбинового индекса может быть связано с повышенным потреблением протромбина и относительным уменьшением его концентрации в острейшем периоде ишемического инсульта.

При анализе изменений параметров гемореологии и гемостаза у пациентов с ишемическими инсультами в зависимости от патогенетической гетерогенности их общая направленность соответствовала данным, полученным в среднем по группе, характеризующим процессы гемостатической активации у пациентов в острейшем периоде инсульта (таблица 3.5).

**Таблица 3.5.**

**Основные параметры системы гемостаза у пациентов в зависимости от гетерогенности ишемического инсульта**

Показатель	Подгруппы гетерогенных		инсультов	
	АТИ	КЭИ	ЛИ	ГДИ
АТ- АДФ%	70,9± 2,98	82,7± 4,22	54,4 ±2,13	62,2± 2,54
Фг, г/л	4,4±0,13 * <sup>0</sup>	5,1 ±0,17 <sup>0Δ</sup>	3,7± 0,13	4,0± 0,14
ПТИ, %,с	85,7± 5,69 <sup>0</sup>	81,4± 4,09 <sup>0</sup>	102,4±6,9 <sup>Δ</sup>	81,4±2,03
ФАП, %	8,0 ± 0,46* <sup>Δ</sup>	11,5± 0,45 <sup>°</sup>	8,0± 0,69 <sup>Δ</sup>	11,5 ±0,83
ВСК, мин	11,4± 0,6	10,81±0,3	11,4± 0,28	10,73± 0,57
Нт, %	42,2±2,17	44± 2,64	43,0± 1,40	43,3± 0,57

**Примечание:** \* -  $p < 0,05$  по отношению к группе КЭИ;  $^{\circ}$  -  $p < 0,05$  по отношению к группе ЛИ;  $^{\Delta}$  -  $p < 0,05$  по отношению к группе ГДИ.

Изучение АДФ - индуцированной агрегация тромбоцитов проводилось по максимальной амплитуде волны агрегации, характеризующей максимальное изменение коэффициента пропускания между моментом внесения агрегирующего агента и моментом прекращения изменения коэффициента пропускания до перегиба кривой, которая является основной характеристикой агрегационной активности тромбоцитов. Показатели агрегации тромбоцитов статистически не отличались у пациентов в выделенных группах.

У больных с АТИ уровни гематокрита и фибриногена оставались повышенными в течение всего острейшего периода заболевания (4,4 г/л), не претерпевая существенных изменений. Агрегационные характеристики клеток крови (АТ) у больных этой подгруппы постепенно приближались к уровню показателей группы контроля в период с 1-го по 7-й день. При изучении разности полученных в результате проведения МП показателей в 1-е сутки у больных с атеротромботическим инсультом отмечалась ослабленная антиагрегантная реакция, которая к 7-м суткам сменялась парадоксальным повышением агрегации тромбоцитов

У больных с КЭИ в 1-е сутки заболевания были выявлены наибольшие среди обследованных подгрупп значения фибриногена (5,1 г/л), существенно снижавшиеся в последующие дни исследования ( $p < 0,05$ ). При проведении МП было отмечено парадоксальное повышение АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов на протяжении всего острейшего периода, что свидетельствует о резком нарушении антиагрегационной активности сосудистой стенки у этих больных.

В группе больных с гемодинамическим инсультом (ГДИ) также наблюдались значительные сдвиги изучаемых показателей гемореологии и гемостаза от нормы. При этом, в отличие от предыдущих двух подгрупп, у этих пациентов в динамике развития заболевания отмечалась более быстрая репарация измененных показателей гемореологических и гемостатических

характеристик. Антиагрегационная активность сосудистой стенки на всем протяжении острейшего периода имела правильную направленность, но менее выраженную по силе, причем наибольшей адекватности проявления этой функции достигало при выходе из острейшего периода.

Необходимо отметить, что у больных с кардиогенными - как кардиоэмболическими, так и гемодинамическими инсультами возможно аддитивное влияние на изменения гемореологии и гемостаза кардиальной патологии, способной самостоятельно приводить к тромботическим осложнениям. В то же время положительная динамика и изменений изучаемых характеристик крови, коррелирующая с прогрессом клинической симптоматики ишемического инсульта, на фоне сохраняющейся кардиальной (в основном хронической у обследованных нами больных) патологией, заставляет нас предполагать истинное влияние самого ишемизированного головного мозга.

В острейшем периоде инсульта для больных с лакунарными инсультами (ЛИ), основным сосудистым процессом у которых выступала артериальная гипертензия, характерным явилось незначительное повышение средних значений гематокрита и фибриногена ( $p < 0,05$ ). Необходимо упомянуть, что фибриноген вовлечен в формирование лейкоареоза у больных с инсультами на фоне поражения мелких церебральных артерий вследствие гипервязкости или гиперкоагуляции. При проведении МП в начале заболевания отмечалась незначительная защитная антиагрегационная реакция, которая в последующем сменялась парадоксальным проагрегантным ответом тромбоцитов (5-7-е сутки). По завершении пика биохимических сдвигов, которым богат 1-й день инсульта, в последующем происходило резкое снижение и отсутствие антиагрегационного ответа со стороны сосудистого эндотелия.

Протромбиновый индекс у пациентов с лакунарным инсультом был достоверно выше данного показателя у пациентов с атеротромботическим

( $p < 0,05$ ) и кардиоэмболическим ( $p < 0,05$ ) инсультами. Фибринолитическая активность плазмы крови была достоверно выше у пациентов с кардиоэмболическим инсультом по сравнению с другими инсультами ( $p < 0,05$ ) между группами кардиоэмболического ИИ и атеротромботического и лакунарного ИИ соответственно.

Таким образом, в острейшем периоде ишемического инсульта наблюдается резкое ухудшение показателей гемореологии, гемостаза и фибринолиза в сторону усиления процессов гемостатической активации со снижением антиагрегационной активности сосудистой стенки. Наиболее выражены эти изменения при кардиоэмболических инсультах и несколько менее при атеротромботических. Сходные данные о различиях гемореологических и гемостатических показателей при ИИ, в зависимости от их патогенетической гетерогенности, приводятся и в ряде других работ [58].

### **3.3. Оценка состояния NO-системы в тромбоцитах больных с гетерогенными подтипами ишемического инсульта.**

В настоящее время ЭД важное место в развитии тромбоза, неоангиогенеза, ремоделировании сосудов, внутрисосудистой активации тромбоцитов и лейкоцитов. Эндотелиальная выстилка сосудов регулирует местный процесс гемостаза, пролиферацию, миграцию клеток крови в сосудистую стенку и сосудистый тонус. При ЭД наблюдается дисбаланс между факторами, обеспечивающими эти процессы. Главным фактором, поддерживающим функцию эндотелия является NO, которая регулируется активностью NO-синтазы (NOS), в том числе эндотелиальной NOS (e-NOS). Под влиянием различных эндогенных факторов наблюдается дисбаланс в NO- системе, в том числе в тромбоцитах, уменьшается тромборезистентность сосудов, что может способствовать к предрасположенности к тромбозу и связанным с этим осложнениям, развитию сердечно-сосудистых заболеваний, атеросклероза, диабете, гипертонии и др. [25, 28, 44, 80]. Состояние NO-системы при ИИ, в зависимости от патогенетической гетерогенности, до конца не выяснено, что определяет актуальность проблемы, проведении исследований в этом направлении.

В связи с этим одной из задач в наших исследованиях было оценить состояние функции эндотелия по изменению уровня NO- системы в тромбоцитах у больных с ИИ в зависимости от патогенетической гетерогенности до и после проведения теста с МП.

Анализ проведенных исследований показал, что у больных с ИИ имеет место значительного снижения в тромбоцитах концентрации NO, оцениваемых по сумме основных стабильных метаболитов - NO<sub>2</sub> и NO<sub>3</sub>. По сравнению с данными в контроле уровень NO до МП был ниже: у больных с ХИМ- на 9,0 % (P<0,5), АТИ - на 39,9% (P<0,001), КЭИ - на 40,2% (P<0,001), ЛИ - на 22,1 (P<0,01) и ГДИ - на 34,4% (P<0,001). Вместе с тем, до

проведения МП мы не выявили существенного различия показателя NO между группой ХИМ и ЛИ, а также между АТИ, ЛИ и ГДИ. В связи с этим нами проведены исследования по изучению изменения уровня NO - в тромбоцитах больных с ИИ в зависимости от патогенетической гетерогенности до и после проведения функциональной МП (табл. 3.6).

Таблица 3.6

**Показатель эндотелиальной функции оцениваемой по уровню изменения концентрации NO до и после МП в тромбоцитах крови у больных с ИИ в зависимости от патогенетической гетерогенности ИИ, M±m**

Подгруппы	Показатель NO, мкмоль/л		
	До МП	После МП	Δ,%
Контрольная	18,66±0,877	19,34±1,08	+3,5
ХИМ	16,98±0,902	15,48±0,851*	-9,7
АТИ	11,22±0,794*Δ	7,63±0,498*Δ	-32,0
КЭИ	7,50±0,398*Δ○	5,11±0,295*Δv	-46,8
ЛИ	14,53±0,961*#	12,20±0,586*Δv	-19,1
ГДИ	12,24±0,789*Δ#	9,01±0,314*Δv□	-26,4

**Примечание:** \* -  $P < 0,05$  к контролю; Δ-  $P < 0,05$  к ХИМ; ○ -  $P < 0,05$  к АТИ; # -  $P < 0,05$  к КЭИ; □- $P < 0,05$  к ЛИ; v-  $P < 0,05$  к данным до МП.

Полученные результаты показали, что в контрольной группе после проведения МП уровень NO повысился на 3,5% ( $P < 0,5$ ). Вместе с тем у больных с ХИМ этот показатель понизился на 9,7% ( $P < 0,05$ ), а у больных с АТИ он превысил данные до МП - на 3,2% ( $P < 0,01$ ), КЭИ - на 46,8 ( $P < 0,001$ ), ЛИ и ГДИ - на 19,1 ( $P < 0,05$ ) и 26,4% ( $P < 0,01$ ).

Следовательно, у больных с ИИ отмечается существенное снижение экспрессии в тромбоцитах  $\text{NO}^-$  основного фактора функции эндотелия. При этом выявлено, что максимальное снижение  $\text{NO}$  в тромбоцитах было у больных с КЭИ, минимальное у больных с ХИМ.

Среди возможных причин снижения уровня  $\text{NO}$  в тромбоцитах относят угнетение активности ферментов  $\text{NO}^-$  системы и прежде всего e-NOS. В настоящее время e-NOS обнаружена во всех эндотелиальных клетках органов и системах, которая выполняет не только вазодилаторную, но и защитную функцию [90, 115]. При сравнении функции e-NOS и n-NOS показано, что именно e-NOS защищает от ишемии головной мозг, поддерживая циркуляцию крови в его сосудах [101, 104].

При воспалении и атеросклерозе низкие концентрации  $\text{NO}$  защищают эндотелиальные клетки от апоптоза [17,70].  $\text{NO}$  также ингибирует агрегацию тромбоцитов, экспрессию молекул адгезии и пролиферацию клеток гладкой мускулатуры [73, 74]. Уменьшение  $\text{NO}$  в тромбоцитах ведет к подавлению действия тромбоцитарных вазоконстрикторов (тромбоксана  $\text{A}_2$  и серотонина) [2, 58]. В тромбоцитах уменьшение уровня активности e-NOS, и как следствие, уменьшение содержания  $\text{NO}$  ведет к нарушению агрегированных тромбоцитов продуцировать АДФ, который связывается с рецепторами тромбоцитов и ингибирует аденилатциклазу, уменьшая уровень ц-АМФ [24]. Показано, что ц-АМФ ингибирует фосфолипазы  $\text{A}_2$  и  $\text{C}$ , снижает уровень  $\text{Ca}^{2+}$  в тромбоцитах и как следствие ингибирует агрегацию тромбоцитов [53]. Кроме того, установлено, что  $\text{NO}$  тромбоцитов способен ингибировать  $\alpha$ -липоксигеназу и циклооксигеназу, что также сопровождается снижением агрегации тромбоцитов [90, 99]. Следовательно, e-NOS является регулятором функциональной активности тромбоцитов. Однако при различных подтипах ИИ этот фермент до сих пор не исследовался.

Проведенные исследования показали, что в тромбоцитах крови больных с ХИМ и при гетерогенных подтипах ИИ отмечается значительное

снижение активности eNOS по сравнению с данными в группе контроля. Так, у больных с ХИМ уровень активности eNOS в тромбоцитах крови был ниже на 24,1% ( $p < 0,05$ ), с АТИ, КЭИ, ЛИ и ГДИ - на 38,6 ( $p < 0,001$ ), 41,9% ( $p < 0,001$ ), 25,7 ( $p < 0,01$ ) и 29,8 ( $p < 0,01$ )% соответственно.

Нами также, как и в предыдущих исследованиях, при изучении уровня NO не выявлено существенных различий в активности eNOS между сравниваемыми группами больных ХИМ с АТИ, ЛИ и ГДИ до проведения теста с МП. В тоже время после проведения теста с МП, различия в активности eNOS между этими группами были статистически значимы. Так, у больных с АТИ активность eNOS оказалась ниже, чем у больных с ХИМ 41,7 ( $p < 0,001$ )%, с КЭИ - на 59,0 ( $p < 0,001$ )%, ЛИ - на 18,8 ( $p < 0,05$ )% и ГДИ - на 32,4 ( $p < 0,001$ ). После проведения МП активность фермента eNOS в тромбоцитах больных с ИИ оказался существенно ниже по сравнению с данными до МП. У больных с ХИМ этот показатель снизился на 17,6 ( $p < 0,05$ )%, а у больных с АТИ, КЭИ, ЛИ и ГДИ - на 38,7 ( $p < 0,001$ )%, 45,5 ( $p < 0,001$ )%, 29,4 ( $p < 0,01$ )% и 37,9 ( $p < 0,001$ )% соответственно.

Таким образом, проведенные исследования показали, что среди возможных причин нарушения функции эндотелия у больных с ИИ важным фактором выступает угнетение активности eNOS. Угнетение образования NO, несомненно связано со снижением потенциальной активности eNOS. Выявленные различия в снижении уровня концентрации NO и eNOS, позволило нам прийти к выводу, о том, что традиционное рассматривание показателей NO и активности eNOS до МП малоинформативно. Более информативны данные после МП, они являются более точными, отражают истинное состояние реактивности эндотелия синхронно изменяемые с динамикой клинического течения заболевания. Это позволяет использовать МП в изучении экспрессии NO и активности eNOS для дифференциальной диагностики гетерогенных подтипов ИИ. Для убедительной важности несомненной роли отдельных звеньев NO системы в механизмах

формирования ЭД у больных с гетерогенными подтипами ИИ нами проведен корреляционный анализ между всеми изученными параметрами этой системы, а также их с показателями, характеризующими тяжесть неврологической симптоматики.

Следовательно, на основании корреляционного анализа полученных данных можно считать, что патогенетическими факторами развития ИИ и его различных форм является нарушение функции тромбоцитов, обусловленные угнетением ферментативной активности e-NOS и снижение содержания в них NO. Так как NO и e-NOS в тромбоцитах составляют основу активности NO системы это позволяет сделать заключение об угнетении её активности, как следствие нарушение агрегационной активности тромбоцитов и гемостаза в целом. Также, проведенные исследования показали, что у больных с ХИМ и в большей степени у больных с гетерогенными патогенетическими подтипами ИИ: АТИ, КЭИ, ЛИ и ГДИ отмечается статистически значимое уменьшение в тромбоцитах NO и угнетение активности e-NOS.

В ряду последовательности по степени снижения NO системы в тромбоцитах, оцениваемых по содержанию в них NO и e-NOS, активности АДФ-АТ, ФВ установлено, что у больных с ХИМ выявленные нарушения этих показателей менее выражены, чем у больных с АТИ, КЭИ, ЛИ и ГДИ. Минимальное снижение системы в тромбоцитах отмечено у больных с ХИМ, а максимальное у больных с КЭИ.

В настоящее время определены модифицированные факторы риска развития инсульта, которые взаимодействуют друг с другом, увеличивая риск развития острого нарушения мозгового кровообращения [2, 4]. Все это ставит необходимость поиска средств адекватной терапии, в том числе направленных на улучшение показателей, характеризующих эндотелиальную функцию сосудов, их структурную организацию. Влияние различных

методов терапии на NO систему у больных с ИИ до конца не изучено, что определило одну из задач в наших исследованиях.

## **Глава 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА**

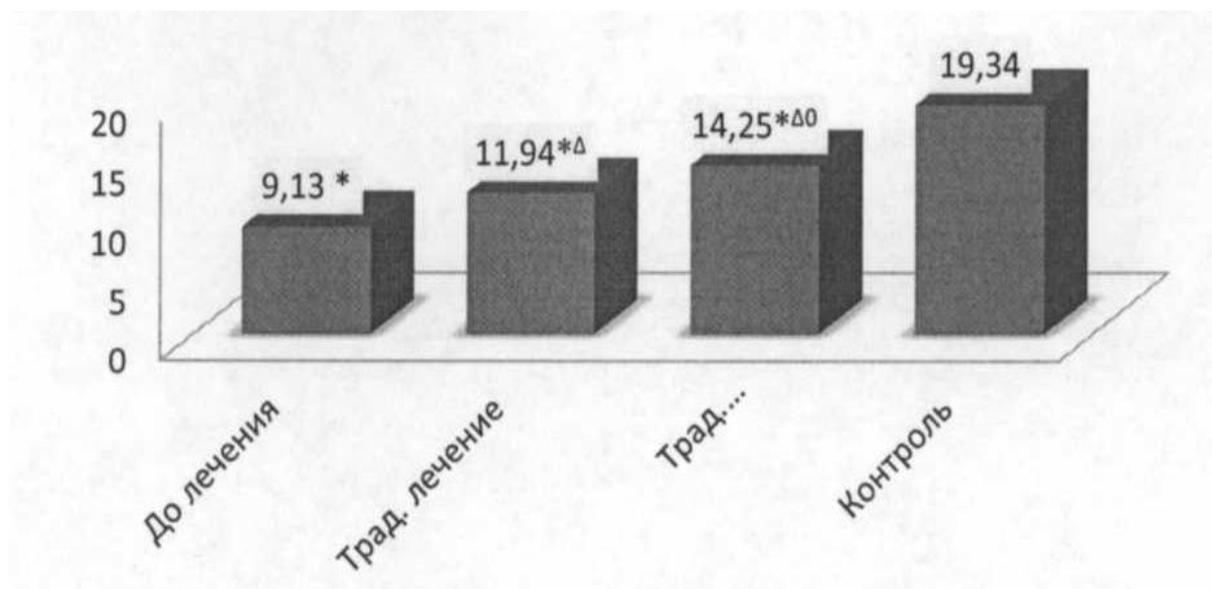
Учитывая то, что степень ЭД тесно связана с сосудисто-тромбоцитарным гемостазом, нами изучено влияние препарата антиоксидантного и мембранстабилизирующего действия Тиоцетам на данные показатели у больных с различными патогенетическими подтипами ИИ.

Выбор препарата был обоснован известными литературными данными [7, 28, 42, 69] об его влиянии на характер ЭД у больных с ИБС.

### **4.1. Влияние различных методов терапии на активность NO системы тромбоцитов у больных с различными формами ишемического инсульта**

Учитывая неодинаковые параметры, свидетельствующие о степени ЭД и нарушения сосудисто-тромбоцитарного гемостаза больные с ИИ были разделены на 2 подгруппы: в I подгруппу включены пациенты получавшие стандартную терапию, больным II-ой подгруппы пациентов на фоне стандартной терапии дополнительно назначался Тиоцетам. В группах больных с КЭИ и ГДИ (20-30 мл) и меньшими дозами у больных с АТИ и ЛИ (15-20 мл) в/в, кап на 200,0 мл физиологического раствора в течение 5-7 суток.

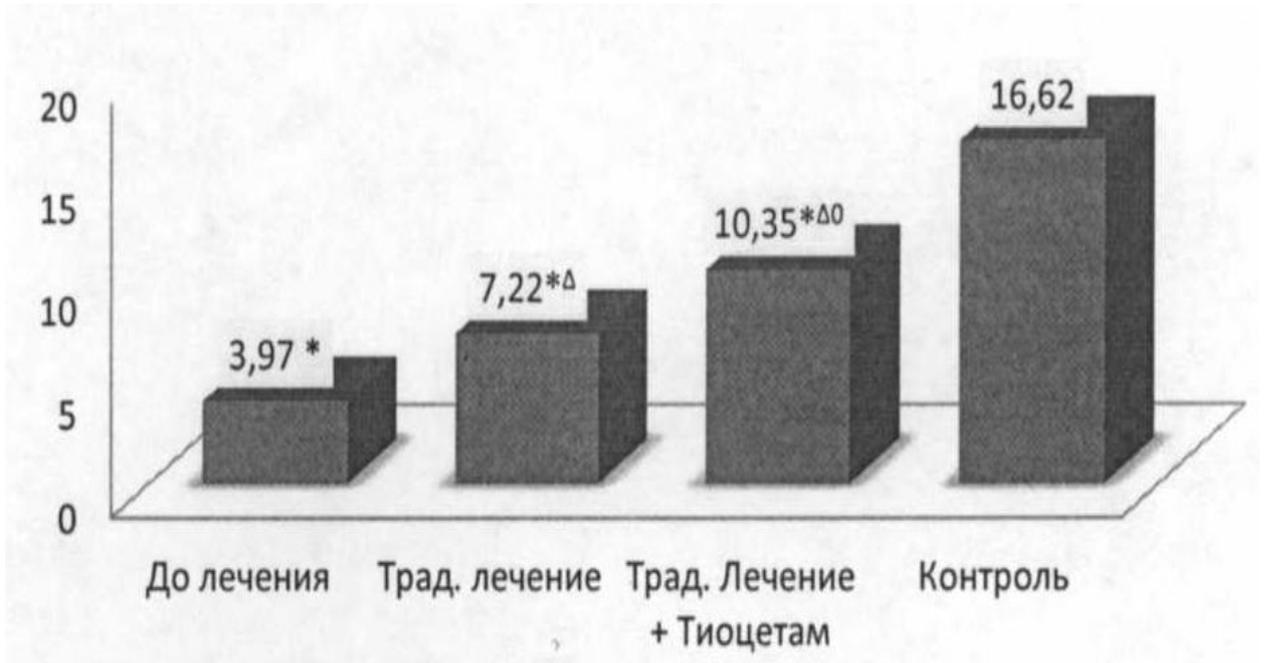
При изучении влияния традиционной терапии больных с АТИ показатели уровня NO и активность e-NOS в тромбоцитах после МП повысились, по сравнению с данными до лечения на 30,8 и 43,9 ( $p < 0,01$  и  $p < 0,001$ )%, а при дополнительном назначении в курс традиционного лечения препарата Тиоцетам на 56,1 и 103,2 ( $p < 0,01$  и  $p < 0,001$ )% (рис.4.1 и 4.2).



**Рис.4.1. Уровень NO в тромбоцитах в группе больных с АТИ после лечения традиционным методом и традиционным методом с дополнительным назначением препарата Тиоцетам.**

*Примечание: где  $-p < 0,05$  по сравнению с контролем;  $\Delta$   $-p < 0,05$  по сравнению с данными до лечения;  $^{\circ}$   $-p < 0,05$  по сравнению с традиционным лечением.*

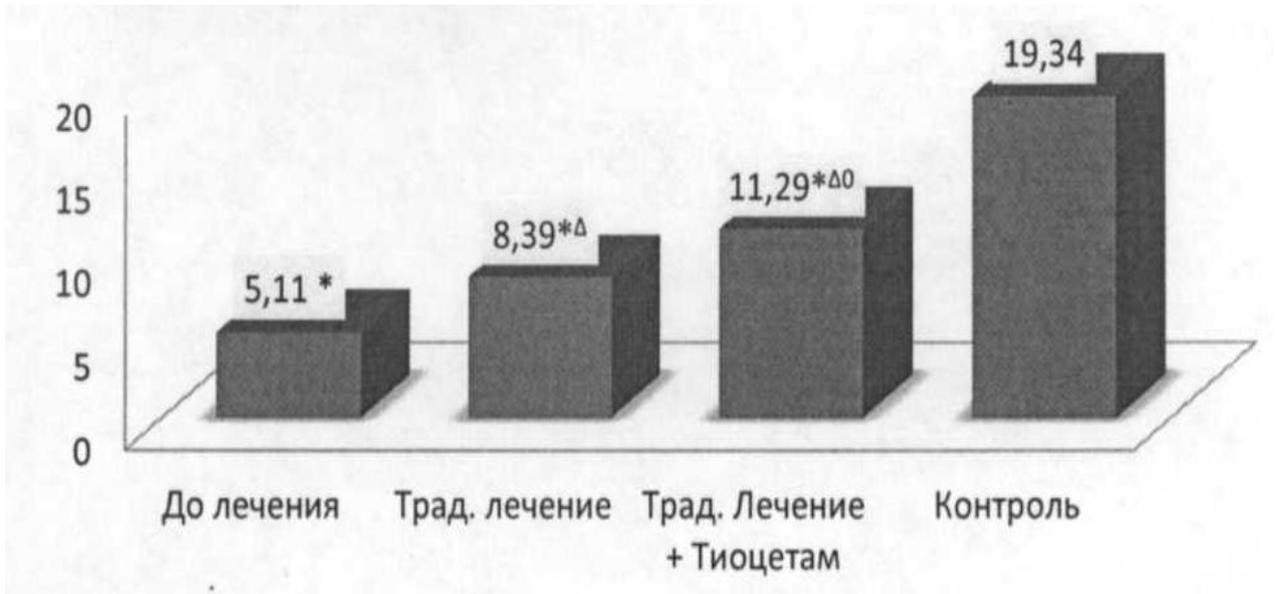
Как следует из полученных данных, дополнительное назначение в курс традиционной терапии препарата Тиоцетам уровень NO и активность e-NOS превышали аналогичные показатели по сравнению с группой больных с АТИ в конце курса традиционной терапии на 19,3% ( $p < 0,05$ ) и 41,2 ( $p < 0,001$ ).



**Рис.4.2. Показатели активности e- NOS в группе больных с АТИ после лечения традиционным методом и традиционным методом с дополнительным назначением препарата Тиоцетам.**

*Примечание:* где \* -  $p < 0,05$  по сравнению с контролем;  $\Delta$ -  $p < 0,05$  по сравнению с данными до лечения;  $^\circ$  -  $p < 0,05$  по сравнению с традиционным лечением.

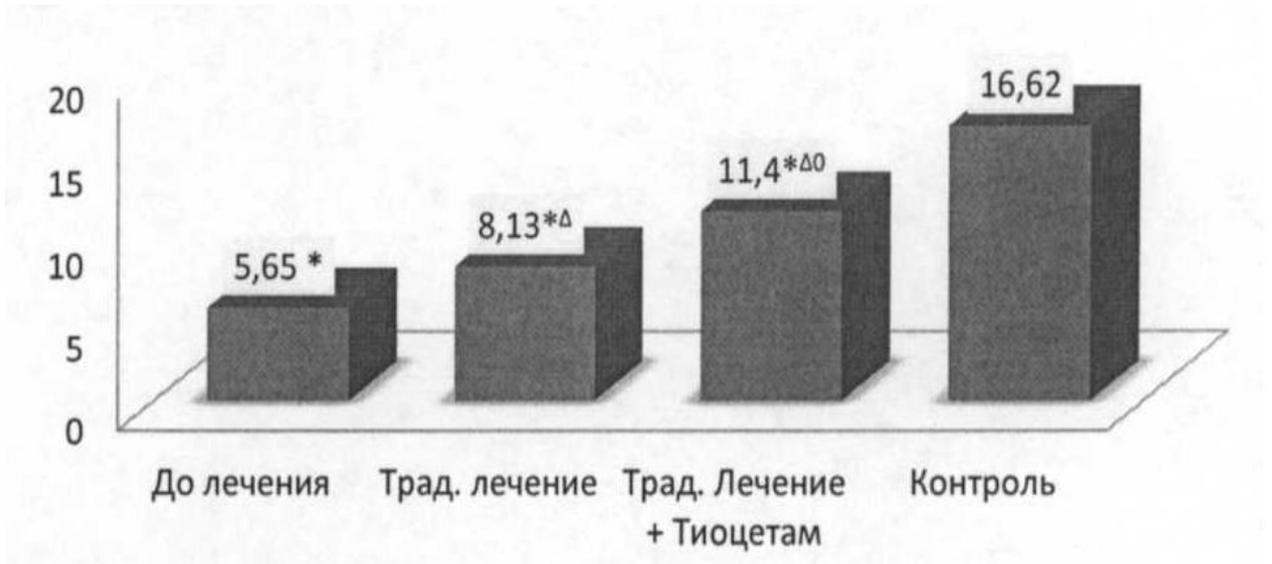
В группе больных с КЭИ по сравнению с данными до лечения после традиционной терапии уровень NO в тромбоцитах повысился на 64,2% ( $p < 0,001$ ), активность e-NOS на 81,9% ( $p < 0,001$ ), а после традиционной терапии с дополнительным назначением препарата Тиоцетам на 120,9 и 160,7% ( $p < 0,001$  и  $p < 0,001$ ) соответственно (рис. 4.3. и 4.4).



**Рис.4.3.** Уровень NO в тромбоцитах в группе больных с КЭИ после лечения традиционным методом и традиционным методом с дополнительным назначением препарата Тиоцетам.

*Примечание:* где \* -  $p < 0,05$  по сравнению с контролем; Δ -  $p < 0,05$  по сравнению с данными до лечения; ○ -  $p < 0,05$  по сравнению с традиционным лечением.

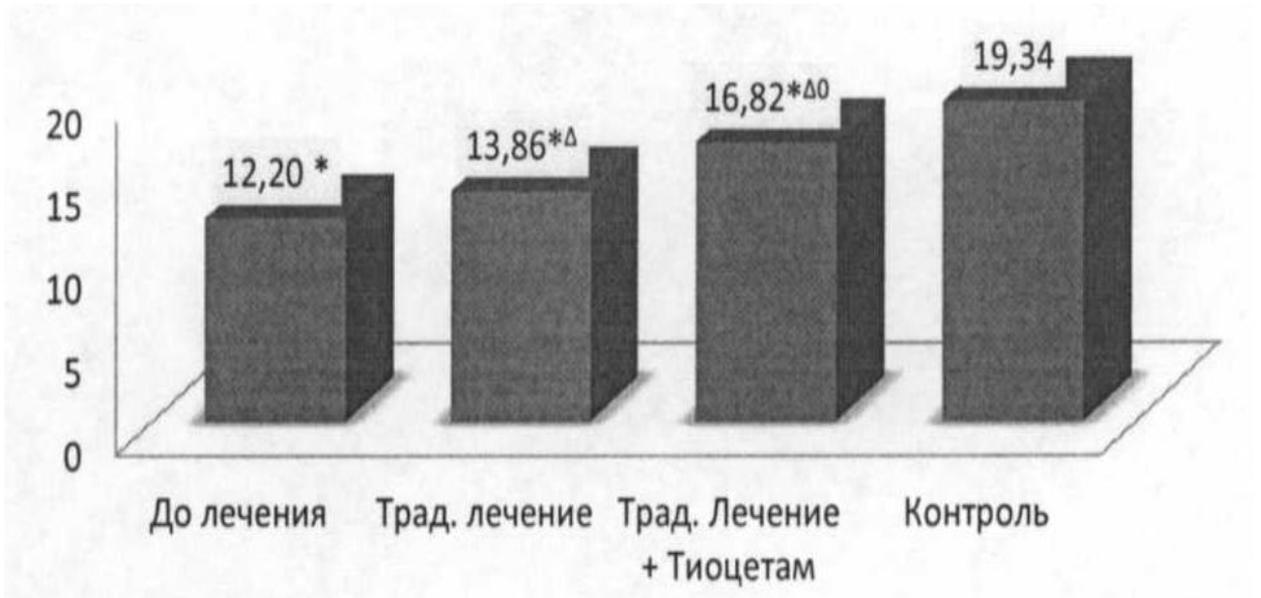
По сравнению с группой больных с КЭИ леченных традиционным методом у больных аналогичной группы, но леченных с дополнительным назначением Тиоцетам уровень NO и e-NOS в тромбоцитах превышал на 34,6 и 43,4% ( $p < 0,01$  и  $p < 0,001$ ).



**Рис. 4.4.** Уровень e- NOS в тромбоцитах в группе больных с КЭИ после лечения традиционным методом и традиционным методом с дополнительным назначением препарата Тиоцетам.

*Примечание:* где \* -  $p < 0,05$  по сравнению с контролем;  $\Delta$  -  $p < 0,05$  по сравнению с данными до лечения;  $^\circ$  -  $p < 0,05$  по сравнению с традиционным лечением.

При анализе показатели NO и e-NOS в тромбоцитах больных с ЛИ после их лечения традиционным методом что они повысились по сравнению с данными традиционного лечения на 13,6 и 28,2 % ( $p < 0,05$  и  $p < 0,002$ ), а при дополнительном назначении в курс традиционного лечения препарата Тиоцетам - на 37,9 и 77,4% ( $p < 0,01$  и  $p < 0,001$ ). По сравнению с традиционным лечением, в группе больных, которым в курс терапии назначали препарат Тиоцетам уровень NO и активность фермента e-NOS превышал на 21,4 и 38,3 ( $p < 0,05$  и  $p < 0,01$ )% (рис.4.5. и 4.6).



**Рис.4.5.** Уровень NO в тромбоцитах в группе больных с ЛИ после лечения традиционным методом и традиционным методом с дополнительным назначением препарата Тиоцетам.

*Примечание:* где \* -  $p < 0,05$  по сравнению с контролем; Δ -  $p < 0,05$  по сравнению с данными до лечения; ○ -  $p < 0,05$  по сравнению с традиционным лечением.

По сравнению с традиционным лечением уровень NO и e- NOS после курса терапии с дополнительным назначением препарата Тиоцетам их уровень в тромбоцитах был выше на 21,4 ( $p < 0,05$ ) и 38,3% ( $p < 0,01$ ) соответственно.

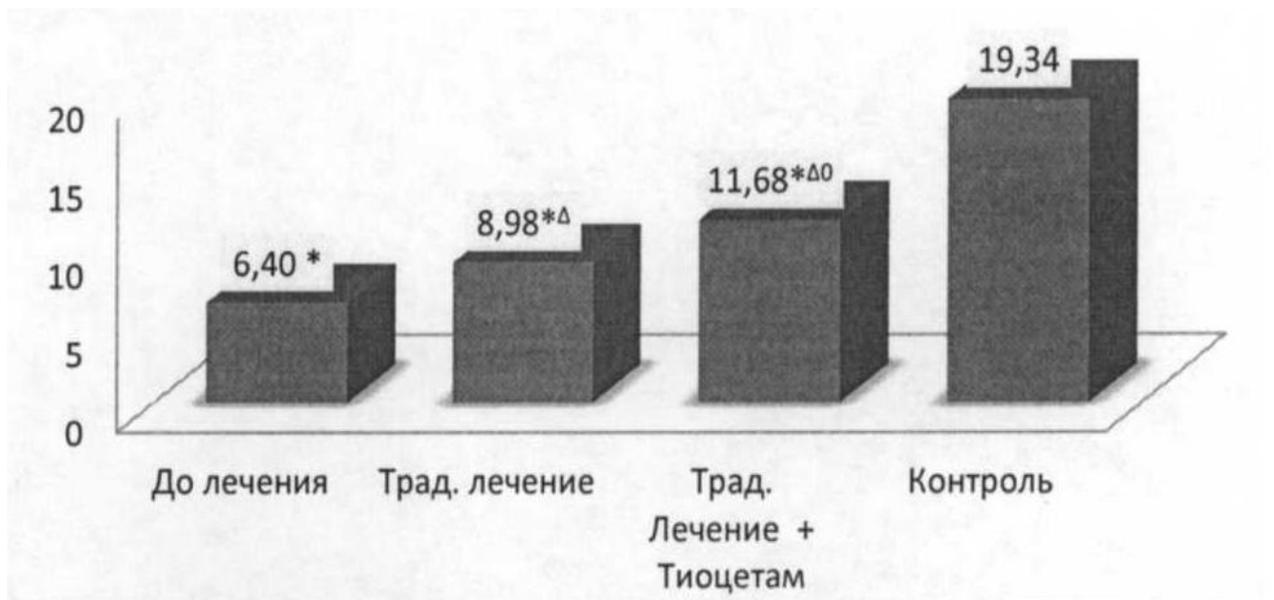


**Рис.4.6. Уровень e- NOS в тромбоцитах в группе больных с ЛИ после лечения традиционным методом и традиционным методом с дополнительным назначением препарата Тиоцетам.**

*Примечание:* где \* - $p < 0,05$  по сравнению с контролем;  $\Delta$  -  $p < 0,05$  по сравнению с данными до лечения;  $^\circ$  - $p < 0,05$  по сравнению с традиционным лечением.

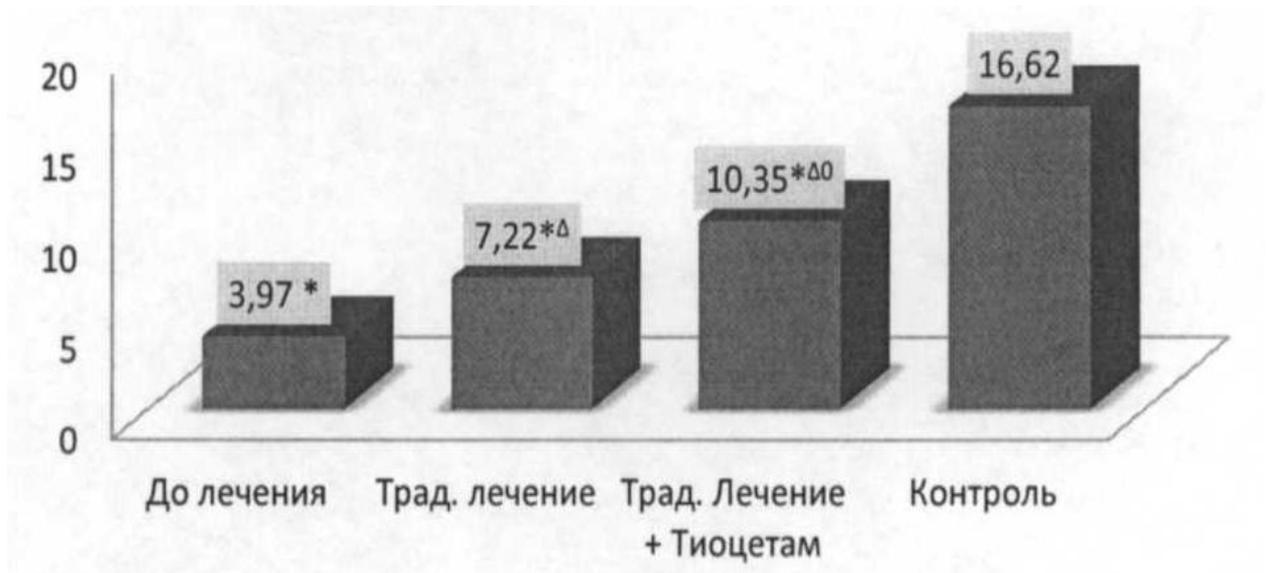
Сходные результаты нами получены при изучении содержания NO и активности фермента e-NOS после терапии традиционным методом и методом с дополнительным назначением Тиоцетам у больных с ГДИ подтипом ИИ по сравнению с предыдущими группами. Так, уровень NO и активность фермента e-NOS повысилась после традиционной терапии на 40,3 ( $p < 0,001$ ) и 45,2% ( $p < 0,001$ ) соответственно, а после включения в традиционную терапию препарата Тиоцетам - на 82,5 и 111,2% ( $p < 0,001$  и  $p < 0,001$ ) по сравнению с исходными данными. Также следует отметить, что содержание NO и активность e-NOS оказалась выше в тромбоцитах больных, леченных больных с ГДИ леченных с дополнительным назначением в курс терапии препарата Тиоцетам, чем в группах традиционного лечения на 30,1 и 45,5% ( $p < 0,01$  и  $p < 0,001$ ) (рис.4.7. и 4.8., табл. 4.1).

Следует отметить, что ни в одной из групп как после традиционного метода лечения, так и после включения в курс терапии препарата Тиоцетам уровень содержания NO и активность фермента e-NOS даже близко не приблизились к данным в группе контроля, что указывает на недостаточную эффективность назначаемых методов терапии на NO- систему тромбоцитов у больных с различными гетерогенными подтипами ИИ.



**Рис.4.7. Содержание NO в тромбоцитах в группе больных с ГДИ после традиционного метода лечения и традиционного метода с дополнительным назначением препарата Тиоцетам.**

**Примечание:** где \* -  $p < 0,05$  по сравнению с контролем; Δ -  $p < 0,05$  по сравнению с данными до лечения; ° -  $p < 0,05$  по сравнению с традиционным лечением.



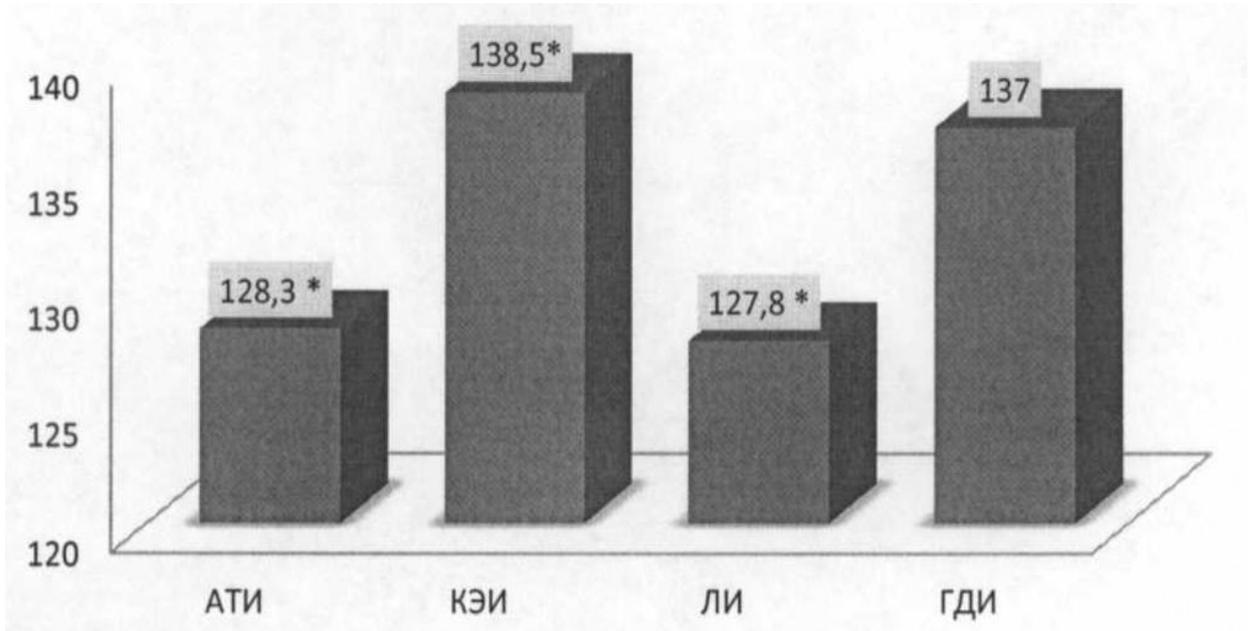
**Рис.4.8. Активность e- NOS в тромбоцитах в группе больных с ГДИ после традиционного метода лечения и традиционного метода с дополнительным назначением препарата Тиоцетам.**

*Примечание: где \* -  $p < 0,05$  по сравнению с контролем; Δ -  $p < 0,05$  по сравнению с данными до лечения; <sup>0</sup> -  $p < 0,05$  по сравнению с традиционным лечением.*

В тоже время для нас представлял интерес выяснить при каких гетерогенным подтипах ИИ эффективность традиционной терапии больше повышает активность NO при назначении препарата Тиоцетам по сравнению с данными до лечения. Чтобы выяснить это нами была использована формула Спирмена, при которой средние величины суммы NO и e-NOS традиционного лечения принимались за 100%, а эти же показатели в группах с дополнительным назначением препарата Тиоцетам.

Анализ проведенных исследований показал, что эффективность терапии оцениваемая по показателю возрастания активности NO-системы возросла у больных с АТИ после назначения им дополнительно препарата Тиоцетам по сравнению с традиционным методом - на 28,3 ( $p > 0,01$ )%, в

группе больных с КЭИ - на 38,5 ( $p>0,001$ )%, ЛИ и ГДИ на 27,8 ( $p>0,01$ )% и 37,0 ( $p>0,001$ )% (рис.4.9).



**Рис.4.9. Эффективность действия препарата Тиоцетам при дополнительном его назначении в традиционный метод терапии на активность NO-системы в тромбоцитах у больных с гетерогенными подтипами ИИ.**

*Примечание: где \* -  $p<0,05$  по сравнению с традиционным методом терапии.*

Из полученных данных следует, что терапевтический эффект препарата Тиоцетам в комплексном лечении связан через механизмы повышения активности NO - системы в тромбоцитах больных ИИ. Максимальный эффект повышения NO - системы нами выявлен у больных с КЭИ и ГДИ, несколько в меньшей степени у больных с АТИ и ЛИ. В тоже время необходимо отметить, что действие традиционного метода терапии и традиционного метода терапии с дополнительным назначением препарата Тиоцетам было связано с их опосредованным действием на NO - систему, т.е. через какие - то механизмы патогенетической цепи. Об этом

свидетельствуют данные отсутствие различий в изменении корреляционного показателя Пирсона ( $r$ ) между данными до лечения и в конце курса терапии традиционным методом и методом с дополнительным назначением в курс традиционного лечения препарата Тиоцетам.

Таким образом, анализ данных показал, что в тромбоцитах больных с различными патогенетическими подтипами ИИ угнетается активность NO-системы - снижается уровень концентрации в них NO и активность фермента e-NOS. Максимальное снижение активности e-NOS выявлено у больных с КЭИ, в меньшей степени у больных с АТИ, ГДИ и ЛИ. Традиционная терапия в комплексе с назначением препарата Тиоцетам статистически значимо повышает активность NO-системы в тромбоцитах, по сравнению с традиционной терапией и с данными до лечения. Максимальный эффект его достигается в группе больных с КЭИ и ГДИ и несколько в меньшей степени у больных с АТИ и ЛИ. Отсутствие динамики в показателях корреляционной связи NO и e-NOS до и после различных методов терапии, в большей степени свидетельствует, что повышение активности NO - системы в тромбоцитах связаны опосредованно через их действие на иные звенья патогенетических механизмов у больных с различными подтипами ИИ. Выявленная различная степень угнетения активности NO - системы в зависимости от формы ИИ и реакция ее на фармакотерапию указывает на необходимость учета ее состояния при дифференциальной диагностике и индивидуального подхода к тактике проводимой терапии.

Можно полагать, что выявленные нарушения в NO - системе тромбоцитов у больных с ИИ может лежать в основе причин сдвигов гемореологических показателей крови, свидетельствующие о связи дисфункции эндотелия с нарушениями системы гемостаза и гемореологии при ИИ. Нам также было интересно изучение влияния препарата Тиоцетам на повышенную АДФ - индуцированную агрегацию тромбоцитов, изменения ААСС, повышенный уровень ФВ, эти показатели у больных в острейшем

периоде ИИ в зависимости от его патогенетической гетерогенности. Регулирующее воздействие Тиоцетам на мозговой кровоток на уровне сосудов крупного и среднего калибра, клиническое подтверждение модифицирующих его свойств в отношении нитросоединений при ишемической болезни сердца [69] являются свидетельствами наличия точек приложения препарата на уровне сосудистого звена. По данным Волошина П.В., и соавт. [28] у больных с церебральным ишемическим инсультом происходит нарушение баланса в системе факторов эндотелиальной вазорегуляции - оксида азота и эндотелина-1, которые опосредованно влияют на агрегацию тромбоцитов в сторону ее увеличения, приводя к повышенному тромбообразованию, и все это свидетельствует об эндотелийзависимых механизмах патогенеза данного заболевания. Эффективность антиоксидантной защиты ишемизированного мозга в большей степени выражена при назначении гидрофильных препаратов, легко проникающих через гематоэнцефалический барьер, к которым относится препарат Тиоцетам. Этот препарат считают донатором SH-групп, способных к стабилизации NO -радикала с образованием моно- и динитрозильных комплексов [105]. Показана антиоксидантная коррекция функционального состояния эндотелия при назначении Тиоцетама больным с ИБС [122]. В нашей работе впервые показан эндотелиотропный эффект Тиоцетама у больных с церебральным ишемическим инсультом.

#### **4.2. Динамика агрегации тромбоцитов у пациентов в острейшем периоде ишемического инсульта в зависимости от его патогенетической гетерогенности на фоне оптимизации терапии с применением Тиоцетама.**

При изучении влияния Тиоцетама на агрегационные характеристики тромбоцитов была выявлена следующая картина. У больных в обеих подгруппах на фоне проводимой терапии отмечалось снижение АДФ-АТ. В подгруппе больных, получавших Тиоцетам, снижение АДФ-АТ было более выражено, чем в группе сравнения (традиционная терапия).

АДФ-АТ у больных с КЭИ до лечения была наибольшей из всех групп  $82,7 \pm 4,22$  ммоль/АДФ, что проявлялось в повышении максимальной амплитуды волны агрегации со снижением данного показателя на фоне проводимой терапии до  $66,9 \pm 9,83$ . Средние показатели АДФ-АТ были у больных с ГДИ  $62,2 \pm 2,54$  до и  $48,1 \pm 2,58$  после проводимой терапии, а также в группе с ЛИ, где показатели АДФ-АТ до лечения составили  $54,4 \pm 2,13$  и  $44,6 \pm 2,81$  после лечения. В группе больных с АТИ отмечалась снижение агрегации тромбоцитов в ответ на манжеточную пробу, в отличие от групп с другими гетерогенными ИИ и составила  $25,5 \pm 0,8$  до лечения и  $18 \pm 2,49$  после лечения (табл.4.3).

Все полученные данные показывают положительное воздействие препарата Тиоцетам на агрегационную активность тромбоцитов и улучшение антиагрегационной активности сосудистой стенки у всех больных с ИИ, с наиболее выраженным эффектом в группе больных с кардиогенными инсультами - кардиоэмболическими и гемодинамическими, что в очередной раз доказывает и кардиопротективное действие данного препарата.

Таблица 4.3.

**Показатель АДФ-АТ у пациентов с ишемическим инсультом в зависимости от его патогенетической гетерогенности до и после лечения ( $M \pm m$ )**

Группа больных		Показатель АДФ-АТ		
		1 подгруппа	2 подгруппа	$\Delta$ , % между 1 и 2
<b>АТИ</b>	до лечения	70,9 $\pm$ 2,98	71,3 $\pm$ 2,80	-21,9
	после лечения	51,0 $\pm$ 2,10	70,3 $\pm$ 2,49	
<b>КЭИ</b>	до лечения	82,7 $\pm$ 4,22	83,6 $\pm$ 4,60	-20,3
	после лечения	66,9 $\pm$ 9,83*	53,3 $\pm$ 2,26	
<b>ЛИ</b>	до лечения	54,4 $\pm$ 2,13	51,5 $\pm$ 2,10	-32,1
	после лечения	44,6 $\pm$ 2,81	30,3 $\pm$ 1,72	
<b>ГДИ</b>	до лечения	62,2 $\pm$ 2,54	61,3 $\pm$ 2,36	-27,7
	после лечения	48,1 $\pm$ 2,58	34,8 $\pm$ 1,64	

*Примечание:*\* - $p < 0,05$  по отношению к 1 подгруппе

### **4.3. Динамика клинико-неврологических показателей у пациентов в острейшем периоде ишемического инсульта в зависимости от его гетерогенности на фоне оптимизации терапии с применением Тиоцетама.**

Нами также было изучено влияние Тиоцетама на клинико-неврологические показатели у всех больных с ИИ в острейшем периоде. В результате применения препарата Тиоцетама в течении 7 суток у больных 2 подгруппы отмечалась положительная динамика в виде регресса очаговой неврологической симптоматики и общемозговых симптомов (табл.4.5): двигательные нарушения, которые наблюдались у 90% больных в виде гемипареза у 52% и изолированного пареза ноги у 2,5% больного до лечения и 45% (25% и 0%) после лечения. Речевые нарушения - были у 63,4% пациентов ((афазия у пациентов 48,8%), у 6,1% пациентов афазия была без гемипареза; дизартрия у 14,6% пациентов), до лечения и 34% (14% и 3%) после лечения. Нарушения чувствительности -89% до и 43% после лечения, патология со стороны черепно-мозговых нервов - 90% до и 45% после лечения, (гемианопсия у 4 пациентов (5%), нарушение чувствительности на лице 10% до и 4% после), парез нижней мимической мускулатуры у 80% пациентов до и 45% после, нарушение глотания и фонации у 23% до и 13% после лечения. Чтобы дать объективную оценку различия в эффективности терапии между 1 и 2 подгруппами, нами проведен анализ среднестатистической значимости по показателям уменьшения неврологического дефицита. У больных 1 подгруппы этот показатель составил  $29,1 \pm 2,6\%$ , тогда как у больных 2 подгруппы этот показатель был значительно выше и составил -  $42,8 \pm 2,9$  (по формуле Пирсона), т.е. эффективность лечения достоверно повысилась на 32,0% ( $P < 0,01$ ).

Таблица 4.5

## Неврологический статус у больных с первичным ишемическим инсультом до и после лечения

Группы больных	Двигательные нарушения			Речевые нарушения			Нарушение чувствительности	Гемипарез	Центральный парез лицевого нерва	Нарушение глотания и фонации
	гемипарез	гемиплегия	изолированный парез ноги	Афазия с гемипарезом	Афазия без гемипареза	Дизартрия				
До леч I группа	20%	24%	-	20%	2,4%	14,6%	53%	5%	45%	9%
П/е леч I группа	15%	20%		13%	1,2%	9%	35%	4%	24%	6%
Д,%	-25	-16,7	-	-35	-50,0	-38,4	34,0	-20,0	-46,7	39,9
До леч II группа	29%	16%	1,2%	29%	3,6%	14,6%	59%	6%	45%	14%
П/е леч II группа	13%	11%	-	10%	2%	9%	2%	2%	20%	8%
А,%	-53,2	-31,3		-65,5	-44,4	-38,4	-61,0	-33,3	-55,6	42,9

Таким образом, при изучении клинико-неврологической картины у больных в острейшем периоде ИИ доказано также и церебропротективное действие Тиоцетам. Это можно объяснить полифакторной коррекцией некоторых патобиохимических процессов с улучшением эндотелиальной дисфункции, что и находит проявление в положительной динамике клинической картины заболевания.

В целом, при проведении дисперсного и регрессивного анализа полученных клинических данных нами установлено, что клинический эффект в группе больных с КЭИ и АТИ был выше, чем у больных с ГДИ - на 32,8% и 17,2% ( $P < 0,05$ ), а по сравнению с ЛИ - на 40,5 и 28,3% ( $P < 0,05$ ). Тиоцетам в большей степени повышает эффективность терапии у больных КЭИ по сравнению с АТИ на 9,6% ( $P < 0,05$ ).

Таким образом, эффективность Тиоцетама значительно определяется тяжестью клинической симптоматики и патогенетической гетерогенностью ИИ, что необходимо учитывать в клинической практике при разработке тактики терапии больных в острый период данного заболевания.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ишемический инсульт как у нас в республике Узбекистан, так и за рубежом, на протяжении многих десятилетий занимает ведущее место в структуре неврологической заболеваемости и смертности [5, 23, 27, 59, 72]. Несмотря на определенные успехи в комбинированном лечении, проблема прогрессирования ИИ приводящая к высокому летальному исходу и инвалидизации остается нерешенной [26, 134, 159]. При выборе тактики лечения большое значение уделяется прогнозу течения патологического процесса [143, 166, 169]. Наиболее перспективным для разработки информативных подходов к мониторингу эффективности лечения и оценке прогноза в периоды постинсультного состояния является использование молекулярно- генетических маркеров, которые могут быть обнаружены в тканевых структурах циркулирующей крови [144, 154]. В последние годы большое внимание уделяется изучению возможности использования показателей эндотелиальной функции для диагностики и прогноза у больных с ИИ и роли NO- системы в патогенезе этого заболевания [150, 152]. В связи с этим, изучения проблемы ЭД на современном этапе с позиций доказательной медицины является, несомненно, актуальным, имеющим большое значение для неврологической практики и оптимизации терапии больных с ИИ. В настоящее время, большое значение в развитии сосудистых заболеваний головного мозга отводят структурным изменениям сосудистого русла, функциональным свойствам сосудистой стенки [34, 162, 164, 172]. Несмотря на это, до сих пор остаются малоизученными особенности реактивных свойств сосудистого эндотелия у больных с гетерогенными подтипами ИИ. Между тем, своевременное выявление этих особенностей, играет важную роль в определении адекватной терапии и прогнозе течения ИИ. Одним из способов, позволяющих определить характер реактивности сосудистого эндотелия в динамике формирования ИИ, является

окклюзионная проба в виде локальной ишемии [44, 46, 168], которая в совокупности с изучаемыми параметрами NO- системы и тромбоцитарно-сосудистого гемостаза позволяет установить не только степень ЭД, но и обуславливающие ее факторы. Следует подчеркнуть, что под современным понятием ЭД понимают дисбаланс между системой эндотелиальных медиаторов, обеспечивающих состояние сосудистого тонуса процессами коагуляции, миграции и пролиферации клеток [15]. Считается, что она играет ключевую роль в патогенезе ИИ [145, 149].

Следовательно, приведенные данные позволяют запомнить, что сочетанное использование методик, отражающих различные механизмы ЭД, повышают достоверность различий между гетерогенными подгруппами ИИ. Сосудистый эндотелий является, как известно, динамически изменяющейся поверхностью, его структурные и функциональные свойства реагируют на различные стимулы, как локальные, так и системные; фенотипические превращения в дисфункциональное состояние могут быть патогенетическим фактором риска развития сосудистых заболеваний, атеросклероза, тромбоза и их осложнений [44]. Поэтому данные, полученные в результате проведения МП, можно полагать отражают распространенность процесса и косвенно позволяют судить о состоянии эндотелия сосудов головного мозга. Необходимо подчеркнуть, что у условно здоровых лиц, а также у больных с ХИМ, сочетание МП на реактивную гиперемия с определением показателей сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и NO - системы в тромбоцитах указывает, что можно получить более полную диагностическую и прогностическую информацию по сравнению с изолированной оценкой указанных методик.

Таким образом, полученные результаты исследований показали, что структурные повреждения эндотелия сосудов у больных с гетерогенными подтипами ИИ ассоциируются с выраженным дисбалансом выработки эндотелием веществ с прокоагулянтной (повышение содержания ФВ и АДФ-

АТ) и активностью NO-системы (NO и eNOS), которые, несомненно усугубляют процесс развития цереброваскулярной недостаточности и реализации гетерогенных подтипов ИИ. Поэтому, мониторинг показателей эндотелиальной функции может способствовать более глубокому пониманию патофизиологии процессов ишемического каскада в головном мозге, но и открывает новые перспективы этиопатогенетического и терапевтического воздействия путем дифференцированного проведения гемангиокорректирующих мероприятий у больных с ИИ в зависимости от патогенетической гетерогенности. Это послужило основанием к поиску методов коррекции выявленных нарушений с целью улучшения исхода заболевания. В качестве препарата выбора мы использовали Тиоцетам, обладающий антигипоксантами, антиоксидантным, мембранопротекторным свойством, и в последние годы доказана его высокая эффективность при лечении больных с цереброваскулярными расстройствами [69, 70].

Анализ полученных данных показал, что при назначении больным с ИИ Тиоцетама в комплексную терапию обнаружен его положительный эндотелиотропный эффект, который выражался в виде достоверного снижения активности АДФ-АТ и увеличения содержания основных стабильных метаболитов NO, активности фермента eNOS, по сравнению с больными, леченными традиционным методом, что свидетельствует о коррекции эндотелиальной функции у больных с гетерогенными подтипами ИИ. Выявленный положительный мембраностабилизирующий эффект при назначении Тиоцетама, в комплексную терапию больным с ИИ позволяет рассматривать приведенную схему лечения как патогенетически оправданную и направленную на предупреждение развития прогрессирования заболевания. Мы намеренно отметили, что Тиоцетам оказывает мембраностабилизирующий эффект, поскольку состояние мембраны тромбоцитов определяет их микрореологические особенности [110, 114], а выявленные изменения молекулярной организации мембраны

тромбоцитов можно рассматривать в качестве патогенетического звена развития ЭД при ИИ в зависимости от патогенетической гетерогенности. Это подтверждается данными, что Тиоцетам при его назначении в комплексное лечение повышает терапевтический эффект, о чем свидетельствуют данные более выраженного регресса неврологического дефицита - двигательных, речевых нарушений, нарушение чувствительности, зрительных нарушений и прояснение сознания по сравнению с данными, отмеченных у больных, леченных традиционным методом.

Таким образом, оптимизация фармакотерапии больных с патогенетически гетерогенными подтипами ИИ с помощью Тиоцетама при его назначении в комплексную терапию, может осуществляться с помощью определения влияния его на вазодилиатирующую реакции. МП наряду с анализом динамики уровня сознания, очаговой симптоматики и выраженности неврологического дефицита по универсальным международным шкалам: NIHSS, ESS и скандинавской шкале, а также данным ЦДС МАГ и МСКТ.

На основании полученных данных нами разработан алгоритм оптимизации лечения больных в зависимости от патогенетической гетерогенности ИИ и назначения Тиоцетама.

Важное место занимает установление патогенетической гетерогенности, предполагающий многообразие причин и механизмов развития острого ИИ. Необходимость выявления подтипов ИИ определяется существенными различиями прогноза и исхода заболевания. При этом в комплекс клинико-инструментально-лабораторного обследования дополнительно целесообразно включать оценку состояние функции эндотелия и показателей сосудисто-тромбоцитарного гемостаза. Назначение Тиоцетама в рекомендуемой дозе 250 мкг/кг/сут не всегда дает первые 5-7 сутки ожидаемый удовлетворительный клинический эффект и улучшение показателей NO системы и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза. По этому,

дозу Тиоцетама можно увеличить до 500 мкг/сут до получения отчетливого клинического эффекта и повышения показателей NO системы и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза.

## ВЫВОДЫ

1. Тяжесть клинического течения ИИ, определяемая по унифицированным шкалам инсульта: NIHSS, ESS и Скандинавской шкалы и зависит от его патогенетических подтипов. Наиболее тяжелое течение ИИ характерно для КЭИ и ГДИ, среднетяжелое для АТИ и легкое для ЛИ.
2. Эндотелиальная дисфункция и показатели сосудисто-тромбоцитарного гемостаза имеют значение в патогенезе ИИ. При ИИ выявлено нарушение показателей, характеризующих функцию эндотелия и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, что свидетельствует об эндотелиальных механизмах данного заболевания. Выявленные изменения баланса в системе регуляции функции эндотелия при различных патогенетических подтипах ИИ наиболее выражены у больных с КЭИ и ГДИ и менее у больных с АТИ и ЛИ.
3. Включение в стандартную терапию препарата Тиоцетам в острейшем периоде (5-7 суток) ИИ оказывает выраженный статистически достоверный эффект, направленный на коррекцию дисфункции эндотелия, нарушенного сосудисто-тромбоцитарного гемостаза. Эффект которого выше на 32,0% ( $P < 0,01$ ). Разработанный алгоритм может применяться для поддержки принятия решений при дифференциальной диагностики и оптимизаций терапии в зависимости от патогенетической гетерогенности ИИ.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. В целях повышения эффективности лечения и оптимизации фармакотерапии, улучшение функции эндотелия и показателей гемостаза больных с гетерогенными подтипами ИИ в комплекс лечебно-профилактических мероприятий рекомендуем дифференцированно назначать препарат Тиоцетам.
2. Анализ проведенных исследований позволяет охарактеризовать Тиоцетам как высокоэффективный и безопасный препарат для лечения ишемического инсульта в зависимости от патогенетической гетерогенности. Переносимость препарата хорошая, побочных явлений не зафиксировано. Обладает выраженным корригирующим эффектом на нарушенную функцию эндотелия и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, приводит к существенному регрессу неврологического дефицита, улучшению неврологического статуса больного.
3. Тиоцетам целесообразно назначать внутривенно после предварительного разведения в изотоническом растворе NaCl.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Агрегация тромбоцитов и состояние функции эндотелия у больных с осложненным течением гипертонической болезни (ишемический инсульт) в сочетании с ишемической болезнью сердца/ Шимохина Н.Ю., Петрова М.М., Савченко А.А. и др.// Бюллет. эксперимент, биол. и медиц. -2010. - Т. 149, №1.- С.22-24.
2. Активность тромбоцитов и функциональное состояние эндотелия у больных с нестабильной стенокардией с благоприятным и неблагоприятным исходом (проспективное исследование) / Воскобой И.В., Семенов А.В., Мазуров А.В. и др. // Кардиол. - 2002. - №42 (9). - С.4-11.
3. Алимова А.А. Патогенетическая значимость оксид азота у больных артериальной гипертензией с кризовым течением // Неврол. - 2007. - №3. -С.49-51.
4. Антиоксидантная терапия в остром периоде ишемического инсульта/ Асадуллаев М.М., Шермухамедова Ф.К., Оллаберганова Г.У. и др.// Неврол. -2010.-№4.-С.91.
5. Асадуллаев М.М., Закирова Е.В., Саттарова У.Ш. Некоторые патогенетические аспекты, пути профилактики и лечения мозговых инсультов // Неврол. - 2004. - №1. - С.7-10.
6. Асадуллаев М.М., Ильхамов Ф.О., Джахонгиров А.Х. Эпидемиология мозгового инсульта и этапность оказания медицинской помощи // Неврол. -2002.-№4.-С.14-15.
7. Асланова С.Н., Аманова Ю.О., Маджидова Т.К. Церебропротективная терапия ишемических мозговых инсультов в остром периоде с применением препарата Тиоцетам // Неврол. - 2007. - №3. - С.5-6.
8. Багдасарян А.Г. Выбор метода лечения стенозов экстракраниального отдела сонных артерий // Ангиол. и сосуд, хир. 2010. Т.16, №2. С.91-97

9. Бархатова В.П., Суслина З.А. Основные направления нейропротекции при ишемии мозга// Невр. журн. - 2002. - №4. - С.42-50.
10. Батищева Е.И., Кузнецов А.Н. Геморрагическая трансформация инфаркта головного мозга: клинико-радиологические варианты, факторы риска, прогностическое значение//Невр. журн. - 2008. - №5. - С.29-34.
11. Беленичев И.Ф., Сидорова И.В. Тиоцетам - новый церебропротективный и ноотропный препарат // Неврол. - 2007. - №4 (36). - С.38-40.
12. Бенержи А. Медицинская статистика понятным языком: вводный курс/ Пер. с англ.; Под ред. В.П. Леонова. - М.: Практ.мед. - 2007. - 287 с.
13. Бокарев И.Н. Тромбозы и противотромботическая терапия сегодня // Клиническая медицина. - 2010. - №4. -С.26-30.
14. Болотова Т.А., Ануфриев П.Л. Критерии диагностики ишемических инсультов разных патогенетических подтипов у больных с атеросклерозом и артериальной гипертонией //Анналы клин. и эксперимент. неврол. - 2009.-Т.3, №4. \_ с.4-9.
15. Бритов А.Н., Быстрова М.М., Орлов А.А. // Кардиоваскул. терапия и профилак. - 2002. - №1(1). - С.53-54.
16. Бувальцев В.И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. //Международ. мед. журн. - 2001. - №3. - С.202-208
17. Варакин Ю.Я. Эпидемиологические аспекты профилактики нарушений мозгового кровообращения // Атмосфера. Неврн. болез. 2005. №2. С.4-10
18. Верещагин Н.В. Гетерогенность инсульта: взгляд с позиций клинициста// Журн. неврол. и психиатр. Прил.: Инсульт 2003 - №9. - С.8-10.

19. Верещагин Н.В., Пирадов М.А. Инсульт: оценка проблемы// Невр. журн. - 1999.-№5.-С. 4-7.
20. Верещагин Н.В., Пирадов М.А. Принципы интенсивной терапии инсульта// Мед. Газета. - 2000.- №57. -СП.
21. Верещагин Н.В., Пирадов М.А., Суслина З.А. Инсульт. Принципы диагностики, лечения и профилактики //Интермедика. - 2002.
22. Верещагин Н.В., Суслина З.А. Современное представление о патогенетической гетерогенности ишемического инсульта / / В кн. Очерки ангионеврологии. / Под ред. З.А.Суслиной. - М.: Атмосфера, 2005. - С. 82-85.
23. Взаимосвязь фактора Виллебранда с сосудодвигательной функцией эндотелия у больных с разной степенью выраженности атеросклероза венечных артерий /Лутай М.И., Голикова И.П., Деяк С.И. И др.// Украинск. кардиол. журн. - 2003. - №6. - С.1- 6.
24. Викторов И.В. Роль оксида азота и других свободных радикалов в ишемической патологии мозга // Вест. РАМН. - 2000. - №4. - С.5-10.
25. Виленский Б.С, Яхно Н.Н. Современное состояние проблемы инсульта // Вест. РАМН 2006. -№ 9/10. - С. 18-24.
26. Виноградов О.И., Кузнецов А.Н. Лакунарный инфаркт мозга - патогенетические подтипы // Невр. журн. - 2009. - №2. - С.29-35.
27. Волошин П.В., Малахов В.А., Завгородняя А.Н. Эндотелиальная дисфункция у больных с церебральным ишемическим инсультом: пол, возраст, тяжесть заболевания, новые возможности медикаментозной коррекции // Междунар. невр.журн. - 2007. -№ 2(12). - С.12-15.
28. Волошин П.В., Малахова В.А., Завгородняя А.Н. Ключевые механизмы эндотелиальной дисфункции острых церебральных ишемий в динамике медикаментозной коррекции//Украине, вестн. психоневр. - 2006. - Т. 14, №4 (49). - С.5-7.

29. Волошин П.В., Тайцлин В.И. Лечение сосудистых заболеваний головного и спинного мозга //М. Медпресс-информ. - 2005. - 687 с.
30. Гафуров Б.Г. Нейропротекция - составная часть базисной терапии инсульта // Невр. - 2010. - №4. - С.96-97.
31. Гафуров Б.Г., Рахманова Ш. П. Сравнительная характеристика клинико-патогенетических особенностей первого и повторного мозговых инсультов // Невр.-2010. -№4.-С.2-4.
32. Гемореология и гемостаз у больных с ишемическим инсультом при различной степени поражения магистральных артерий головы/Танашян М.М., Суслина З.А., Ионова В.Г. и др.//Невр. журнал. - 2001. - №6. - С. 17-24.
33. Гераскина Л.А., Фонякин А.В., Суслина З.А. Эндотелиальная функция и эластические свойства сосудистой стенки при гипертонических ишемических цереброваскулярных заболеваниях//Анналы клин, и эксперимент. невр. -2009. -Т.3, №2. - С. 4-8.
34. Горбачев В.И., Ковалев В.В. Роль оксида азота в патогенезе поражений центральной нервной системы // Журн. невр. и псих. Прил.: Инсульт 2002 -№7.-С.9-16.
35. Григорова И.А. Церебральные осложнения артериальной гипертонии //Doctor.- 2005. - №2. - С. 19-21.
36. Гусев Е.И. Современный взгляд на проблему инсульта // Журн. невр. и псих. Прил.: Инсульт 2003 - №9. - С.3-5.
37. Гусев Е.И., Скворцова В.Е. Нейропротективная терапия ишемического инсульта. I. Первичная нейропротекция// Журн. невр. и псих. - Прил.: Инсульт. - 2002. - №5. - С.3-16.
38. Гусев Е.И., Скворцова В.Е. Нейропротективная терапия ишемического инсульта. II. Вторичная нейропротекция// Журн. невр. и псих. - Прил.: Инсульт. - 2002. - №6. - С.3-18.

39. Гусев Е.И., Скворцова В.Е., Стаховская Л.В. Эпидемиология инсульта в России // Журн. неврол. и псих. - Прил.: Инсульт. - 2003. - №8. - С.4-9.
40. Де Фритас Г.Р., Богуславский Дж. //Журн. неврол. и псих.2001. №1. С.7-17.
41. Дзяк Л.А., Голик В.А. Эффективность Тиоцетама в лечении дисциркуляторных энцефалопатии вследствие атеросклеротического поражения церебральных артерий// Новости медиц. и фармации. - 2007. №2. С.3-5.
42. Диагностика и хирургическое лечение патологической деформации сонных артерий / Каримов Ш.И., Турсунов Б.З., Суннатов Р.Д. и др.// Ангиол. и сосудистая хир. -2010.-Т. 16, №4. - С. 108-115.
43. Дисфункция эндотелия как интегральный фактор риска атеросклероза и возможности ее коррекции/ Бувальцев В.И., Камышева Т.В., Спасская М.Б., Небиеридзе Д.В. // Клиническая фармакология и терапия. - 2002. - Т. 11, №5. - С.30-32.
44. Дисфункция эндотелия при артериальной гипертензии: вазопротективные эффекты (3-блокаторов нового поколения)/Соболева Г.Н., Рогоза А.Н., Шумилина М.В., Бузиашвили Ю.И., Карпов Ю.А.//Рос. медиц. журн. - 2001. -Т.9, №18. -С. 754-758.
45. Дисфункция эндотелия у больных с ишемическим инсультом/ Байдина Т.В., Шутов А.А., Агафонов А.В. и др.// Журн. неврол. и псих.- 2005. - №14.-С.42-45.
46. Евзельман М.А. Эффективность работы отделения для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения // Журн. неврол. и псих.-Прил.: Инсульт.- 2006. - №16.- С.60-66.
47. Евтушенко С.К. Взаимоотношение кардионеврологии и нейрокардиологии на клинической модели кардиоэмболического инсульта// Междунар. неврол. журн. - 2010. - №6 (36). - С.2-8.

48. Ершов В.И. Особенности течения ишемического инсульта в острейшем периоде // Неврол. вестн. -2009. -Т.XLI, вып.3 - С. 14-18.
49. Ершов В.И. Сравнительная характеристика эффективности нейропротекторов в лечении ишемического инсульта // Неврол. вестн. - 2009. -Т.XLI, вып.3 - С.65-69.
50. Завгородняя А.Н., Малахов В.А. Эндотелиальные механизмы патогенеза цереброваскулярной патологии // Украинск. медиц. часопис. - 2006. -№2(52)-III-IV.-С. 32-39.
51. Захидов А.Я., Мубораков Ш.Р. Современные подходы к тромболитической терапии при ишемическом инсульте // Невр. - 2005. -№3. -С.36-37.
52. Защитные и повреждающие эффекты периодической гипоксии: роль оксида азота/ Манухина Е. Б., Дауни Х.Ф., Маллет Р.Т. и др.// Вестн. РАМН. -2007.-№2.-С.25-33.
53. Зинчук В.В. Дисфункция эндотелия и кислородосвязывающие свойства гемоглобина // Кардиол. - 2009. - № 7-8. - С.81-89.
54. Игнатъев И.М. Операции на сонных артериях в остром периоде ишемического инсульта// Ангиол. и сосудистая хир. 2011. Т. 17, №2. С.113-118.
55. Ионова В.Г., Суслина З.А. Реологические свойства крови при ишемических нарушениях мозгового кровообращения // Неврол. журн. -2002. - № 3.- С.4-9.
56. Исмагилов М.Ф. Ишемический мозговой инсульт: терминология, эпидемиология, принципы диагностики, патогенетические подтипы, терапия острого периода заболевания//Неврол. вестн. - 2005. - Т.XXXVТI, вып. 1-2 -С.67-76.
57. Ишемические инсульты: состояние гемостаза и факторы церебральной эмболии / Суслина З.А., Ерофеева А.В., Танашян М.М. и др.// Журн. неврол. и психиатр. Прил.: Инсульт 2006. - №16. - С.3-9.

58. Кадомская М.И. Артериальное давление в острейшем периоде ишемического инсульта при различных его подтипах // *Анналы клин. и эксперимент, неврол.* - 2008. - Том 2, №3. - С.9-14.
59. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике. - В 2-х т. - Минск: Белорусь, 2002. - Т.1. - 495 с.
60. Каримов Ш.И., Рахимбаева Г.С., Атаниязов М.К. Анализ отдаленных результатов операций каротидной эндартерэктомии при стенозирующих поражениях сонных артерий // *Ангиол. и сосудистая хир.* - 2010. - Т. 16, №2. - С.103-106.
61. Каротидная эндартерэктомия или каротидное стентирование: выбор оптимального метода лечения больных со стенозами сонных артерий/ Гавриленко А.В., Сандриков В.А., Иванов В.А. и др.// *Ангиол. и сосудистая хир.* -2011. - Т.17, №2. - С.70-74.
62. Кистенев Б.А., Максимова М.Ю., Брюхов В.В. Варианты нарушений мозгового кровообращения при артериальной гипертонии// *Анналы клин. и эксперимент, неврол.* - 2007. -Том 1, №3. - С.49-56.
63. Клапанная патология сердца и ишемический инсульт / Ким А.В., Джибладзе Д.Н., Семеновский М.Л. и др.// *Невр. журн.* - 2004. - №6. - С.11-15.
64. Клигуненко Е.Н., Площенко Ю.А., Кондратенко А.В. Применение Тиоцетама в комплексе интенсивной терапии больных с острым нарушением мозгового кровообращения по ишемическому типу//*Медиц. неотлож. состояний.*-2006. -№5(6).-С. 1-3.
65. Клинико-патогенетический полиморфизм ишемического мозгового инсульта / Гафуров Б.Г., Арифджанов Ш.Х., Дадамьянц Н.Г. и др.// *Невр.* -2005. -№3(27).-С. 20-21.
66. Клиническая структура мозговых инсультов в отдельных регионах Республики Узбекистан по материалам анализа «Регистра мозгового

- инсульта»/ Гафуров Б.Г., Аликулова Н.А., Лукашевич А.Л. и др.// Невр. -2000.-№2(6).-С.6-8.
67. Клиническая эффективность цитофлавина в комплексном лечении больных ишемическим инсультом в острой стадии /Шестаков В.В., Костенкова Н.В., Кичигина Е.В. и др.//Клинич. медиц. 2011. №1. С.38-40.
68. Кузнецова С.М., Юрченко Ф.В. Влияние Тиоцетама на функциональное состояние ЦНС у больных, перенесших ишемический инсульт // Новости медиц.и фармации. - 2006. -№2(6). - С. 8-12.
69. Кульчинцкий С.В., Акулич Н. В. Монооксид азота и ноцицептивные процессы // Вестн. РАМН. - 2000. - №4. - С.41-44.
70. Луцкий М.А., Тонких Р.В., Анибал А.П. Цереброваскулярные заболевания и окислительный стресс // Журн. невр. и псих. 2009. №5. С.73-81.
71. Маджидова Ё.Н., Пономарева Н.М., Абдуллаева М.С Инсульт корковой локализации: изучение эффективности кортексина // Невр. - 2010. - №4. -С.13-16.
72. Малахов В.А., Завгородняя А.Н. Система оксида азота при церебральном ишемическом инсульте: некоторые патогенетические аспекты // Укр. мед. Часопис. - 2007. - Т. III/IV, №2 (58). - С. 97-100.
73. Малышев И.Ю. Введение в биохимию оксида азота. Роль оксида азота в регуляции основных систем организма/VРосс. журн. гастроэнтер., гепатологии, колопроктологии. - 1997. - Т.7, №1. - С.49-55.
74. Морозова Е.Г., Исмагилов М.Ф. Оптимизация медицинской помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения на догоспитальном этапе и в условиях неврологического стационара // Невр. вест. - 2010. -Т.XLII, вып.4 - С.27-31.

75. Нарушения гемостаза у больных с ранними ишемическими инсультами/ Баркаган З.С., Суханова Г.А., Варавская Ю.В. и др.// Гематол. и трансфузиол. - 2004. - Т.49,№1. - С.24-26.
76. Нейрорадиологическая диагностика атеросклеротических поражений и извитости сонных артерий в определении показаний к хирургическому лечению/ Мамедов Ф.Р., Арутюнов Н.В., Усачев Д.Ю. и др.// Вопр. нейрохирур.- 2011. - №2. -С.3-10.
77. Нечипуренко Н.И. Роль оксида азота при ишемии головного мозга //Медиц. новости. - 2004. - №1. - С. 7-10.
78. Новикова Н.А. Дисфункция эндотелия - новая мишень медикаментозного воздействия при сердечно-сосудистых заболеваниях // Врач. - 2005. - № 8. -С.51-53.
79. Оксид азота и перекисное окисление липидов как факторы эндогенной интоксикации при неотложных состояниях/ П.П. Голиков, Н.Ю. Николаева, И.А. Гавриленко и др.// Патол. физиол. и эксп. терапия. - 2000. -№2. -С.6-9.
80. Определение уровня нейроактивных аминокислот и оксида азота в цереброспинальной жидкости и сыворотке крови при остром ишемическом инсульте /Асадуллаев М.М., Даминова Х.М., Абдуллаева Н.У. и др.// Невр. -2003.-№3- 4.-С.10-11.
81. Определение фактора Виллебранда с помощью иммуноферментного анализа с использованием моноклональных антител. Применение метода для диагностики болезни Виллебранда /Янушевская Е.В., Баркевич Е. А., Хаспекова С.Г. и др.// Гематол. и трансфузиол. - 2005. - Т.50, №2 . - С. 20 -25.
82. Опыт применения L-лизина эсцината при острой сосудистой патологии головного мозга/ Пуллик А.Р., Тимченко Н.Д., Изай Н.И. и др.// Новости медиц. и фармации. -2005. - №14(174). - СЮ.

83. Островая Т.В., Черний В.И., Андропова И.А. Исследование реактивности ЦНС в ответ на фармакологическое воздействие (Тиоцетам)// Медиц. неотлож. сост. -2010. - №3. - С.4-14.
84. Оценка эффективности комплексного применения L-лизина эсцината и Тиоцетама в свете современной стратегии нейропротекции // Междунар. невр. журн.- 2010. - №1(31). - С. 116-124.
85. Патогенетическая гетерогенность ишемического инсульта и открытое овальное отверстие/ Суслина З.А., Фонякин А.В., Чечеткин А.О. и др. //Анналы клин, и эксперимент, неврол. - 2008. -Том 2, №3. - С.4-9.
86. Патогенетические аспекты кардиогенных ишемических инсультов/ Суслина З.А., Танащян М.М., Петрова Е.А. и др.// Клин. мед. - 2001. - №5. -С.15-20.
87. Пирадов М.А. Интенсивная терапия инсульта: взгляд на проблему// Анналы клин, и эксперимент, неврол. -2007. -Том 1, №1. - С. 17-23.
88. Покровский В.И., Виноградов Н.А. Оксид азота, его физиологические и патофизиологические свойства // Тер.арх.- 2005. - №1. - С. 82-87.
89. Полиморфизм генов фибриногена у больных ишемическим инсультом/ Гусев Е.И., Фаворова О.О., Судомоина М.А. и др.// Журн. невр. и псих. -2008. - №4.- С.91-96.
90. Полищук Н.Е., Трещинский А.И. Интенсивная терапия при остром ишемическом инсульте// Doctor.- 2003. - №3.- С.20-23.
91. Применение Тиоцетама в остром периоде черепно-мозговой травмы и ишемического инсульта/ Черний В.И., Городник Г.А., Островая Т.В. и др.// Медиц. неотлож. сост.- 2007.- №2(9). - С.61-66.
92. Применение церебролизина в системе лекарственной реабилитации у постинсультных больных/ Маджидова Ё.Н., Изюмов Д.П., Мамедова О.Р. и др.//Неврол.-2010. - №4.-С. 109-110.

93. Принципы диагностики и лечения больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения: Методические рекомендации// Междунар. неврол. журн.-2005. - №1- С.64-66.
94. Расулова Х.А. Холинэргическая нейромедиация при патогенетических подтипах ишемического инсульта// Невр. - 2010. - №3. - С.22-23.
95. Реактивность мозговых артерий у больных с сочетанной кардиальной и цереброваскулярной патологией/ Матвеева Т.В., Булашова О.В., Кирилова Ю.А. и др.// Невр. вестн. - 2010. -Т.XLII, вып.2 - С. 11-14.
96. Реброва О.Ю., Максимова М.Ю., Пирадов М.А. Нейросетевой алгоритм диагностики патогенетических подтипов ишемического инсульта// Журн. неврол. и псих. Прил.: Инсульт 2004. - №12. - С.23-28.
97. Регуляторная роль митохондриальной дисфункции при гипоксии и её взаимодействие с транскрипционной активностью /Лукьянова Л.Д., Дудченко А.М., Цыбина Т.А. и др.//Вестн. РАМН. - 2007. - №2. С.3-12.
98. Роль некоторых показателей дисфункции эндотелия и нарушения гемостаза в патогенезе ишемических инсультов гипертонического генеза/ Асадуллаев М.М., Абдуллаева Н.У., Садыков Р.А. и др. // Невр.-2005. - №3.-С.13-14.
99. Румянцева С.А., Афанасьева В.В., Силина Е.В. Патофизиологическая основа комплексной нейропротекции при ишемии мозга//Журн.неврол. и псих. -2009.-№3.- С.64-68.
100. Сагатов А.Р. Медико-социальная адаптация больных, перенесших мозговой инсульт// Невр. -2003. - №.3-4. - С.37-38.
101. Сагатов А.Р. Эффективность медикаментозной терапии в комплексной реабилитации больных в позднем восстановительном периоде инсульта // Невр.-2010. -№4. -С.121-122.
102. Салимова Н.Р. К вопросу о роли оксида азота в функционировании центральной нервной системы // Невр. - 2005. - №2. - С.63-66.

103. Самиев А.С., Самибаев Р.М. Опыт применения Тиоцетама в ангионеврологии // Невр. - 2010. - №4. - С. 128.
104. Симоненко В.Б., Широков Е.А. Гемодинамический инсульт// Клини. мед. - 1999. -№6.-С.6-9.
105. Скворцова В.И. Новые подходы к терапии ишемического инсульта// Мед. газета. - 2000. - №57. -С10.
106. Сорокин Е.В., Карпов Ю.А. Статины, эндотелий и сердечно-сосудистый риск. //Рос. медиц. журн. - 2001. - Т.9, №9.- С. 352-354.
107. Состояние системы гемостаза и метаболизма тромбоцитов у больных с осложненным течением гипертонической болезни/ Шимохина Н.Ю., Петрова М.М., Савченко А.А. и др.// Клини, медиц. 2010. №3. С.31-35.
108. Состояние функции эндотелия при ишемических нарушениях мозгового кровообращения / Домашенко М.А., Орлов СВ., Костырева М.В. и др.// Невр. журн. -2007. -№6. -С. 10-14.
109. Сравнительная характеристика открытого и эндоваскулярного методов лечения стенозов сонных артерий /Кротовский Г.С, Учкин И.Г., Шугушев З.Х. и др.// Ангиол. и сосуд, хирургия. - 2011. -Т. 17, №1. С.79-84.
110. Султанходжаева Н.Д. Применение антигипоксантов при хронической ишемии мозга на этапах реабилитации // Невр. 2010. - №4. С.130-131.
111. Сумбаев В.В., Ясинская И.М. Влияние ДДТ на активность синтазы оксида азота в печени, легких и головном мозге крыс // Совр. пробл. токсикол. - 2000. -№3. -С. 3-7.
112. Суслина З.А. Сосудистая патология головного мозга: итоги и перспективы// Анналы клин, и эксперим. невр. - 2007. -Том 1, №1. - С. 10-17.
113. Суслина З.А., Максимова М.Ю., Федорова Т.Н. Оксидантный стресс и основные направления нейропротекции при нарушениях мозгового кровообращения// Невр. журн. - 2007. - №4. - С.4-8.

114. Суслина З.А., Танащян М.М., Гераскина Л.А. Основные принципы лечения ишемического инсульта//Клин. Мед. - 2000. - №3. - С.20-22.
115. Суслина З.А., Танащян М.М., Ионова В.Г. Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка, антитромботическая терапия. - М.: Медицинская книга, 2005. 248 с.
116. Сулова Г.А., Королев А.А. Динамика восстановления постинсультных больных в зависимости от тяжести неврологических нарушений в процессе реабилитационного периода//Невр. вестн. -2009. -Т.XLI, вып.2 - С.15-19.
117. Танащян М.М. Гемостаз, гемореология и атромбогенная активность сосудистой стенки в ангионеврологии //Анналы клин, и эксперимент, невр. -2007. -Том 1, №2. - С.29-34.
118. Танащян М.М., Суслина З.А., Ионова В.Г. Антиагрегационная активность сосудистой стенки в остром периоде ишемического инсульта // Ангиол. и сосуд, хирургия. - 2001. - №1.- С. 10-16.
119. Терапевтическая эффективность инфузионного раствора цитофлавина при неотложных состояниях/ Суслина З.А., Романцов М.Г., Коваленко А.Л. и др.//Клин. мед. - 2010. - №4. - С.61-67.
120. Фомина И.Г., Парфенов И.Ф., Оганов Р.Г.//Кардиоваск. Тер. И профилактика. - 2002. -№1(1). - С.61-62.
121. Фоякин А.В. Современная концепция кардионеврологии// Анналы клин, и эксперимент, невр. - 2007. -Том 1, №3. - С.45-49.
122. Фоякин А.В., Гераскина Л.А., Суслина З.А. Кардиальная патология при различных патогенетических подтипах ишемического инсульта // Клин. мед. -2002.-№1.-С.25-28.
123. Фоякин А.В., Гераскина Л.А., Суслина З.А. Нарушения ритма сердца при кардиоэмболическом инсульте// Клин. мед. - 2002. -№3. - С.20-23.
124. Хаеритдинова Р.Ф., Исмагилов М.Ф., Гильманов А.А. Медицинская помощь больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения,

оставленным на дому в остром периоде заболевания, и пути её оптимизации // Невр. Вестн.. -2011. -Т.XLIII, вып.1 - С.58-62.

125. Эффективность препарата церетона в остром периоде ишемического мозгового инсульта / Исмагилов М.Ф., Василевская О.В., Гайфутдинов Р.Т. и др.// Невр. Вестн. -2009. -Т.XLI, вып.1 - С.87-91.
126. Явроська В.А. Артериальная гипертензия и цереброваскулярные заболевания// Судинни захворювання головного мозку. - 2006. №3. С.31-36.
127. A comparison of angiotensin-converting enzyme inhibitors, calcium antagonists, betablockers and diuretic agents on reactive hyperemia in patients with essential hypertension: a multicenter study/ Higashi Y., Sasaki S., Nakagawa K., et al. //J Am Coll Cardiol- 2000.-Vol.35.-P.284-291.
128. Activation of thrombosis and fibrinolysis following brain infarction/ Kataoka S., Horose G., Hori A. et al. //J. Neurol. [Sci.-2000.-Vol. 181 \(1-2\).](#)- P. 82-88.
129. Acute and chronic angiotensin-1 receptor antagonism reverses endothelial dysfunction in atherosclerosis/ Prasad A., Tupas-Habib T., Schenke W.H., et al. // Circulation. - 2000. -Vol. 101.-P.2349-2354
130. Adams H.P., del Zoppo G.J., von Kummer R. Management of stroke: A practical guide for the prevention, evaluation and treatment of acute stroke / Publ. By Professional Communications, Inc.,2002.
131. Alvaro-Gonzalez L.C., Freijo-Guerrero M.M., Sadaba-Garay F. Inflammatory mechanisms, arteriosclerosis and ischemic stroke: clinical data and perspectives *I'6I* Rev Neurol. - 2002.-Vol. 35(5).-P. 452-462.
132. American Heart Association. Heart and stroke facts statistic 1997 statistical supplement//Dallas: American Heart Association. - 1997. P.278-360.
133. Angiotensin II type 1 receptor antagonism improves hypercholesterolemia associated endothelial dysfunction/ Wassmann S., Hilgers S., Laufs U.,

- Bohm M., Nickenig G. // *ArteriosclerThromb Vase Biol.* - 2002. - Vol.22. -P. 1208-1212.
134. Argentine C., Prencipe M. The burden of stroke: a need for prevention. In: Fieschi C., Fisher M. eds. *Prevention of ischem stroke*//London: Martin Dunitz. -2000.-P 1-5
135. Asplund K. Editorial comment - down with the class society // *Stroke.* - 2003. - Vol. 34. - P. 2628-2629.
136. Bednar M.M., Gross C.E. Antiplatelet therapy in acute cerebral ischemia // *Stroke.* - 1999. - №30. - P.887-893.
137. Burnett J. G, Shenker Y. Endogenous natriuretic peptides.// In *Hypertension Primer.* (Izzo J.U Black H.R. eds.) Lippincott Williams & Wilkins. - 1999. - P. 42-43.
138. Cai H., Harrison D.G. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress // *Circ. Res.* - 2000. - Vol. 87 (10). - P. 840-844.
139. Campbell D.J. The kallikrein-kinin system in humans // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* - 2001,-Vol. 28.- P. 1060-1065.
140. Cerebrovascular reactivity to L-arginine in patients with lacunar infarctions /Pretnar-Oblak J., Zaletel M, Zvan B. et al.// *Cerebrovasc. Dis.* - 2006. - №21(3). -P. 180-186.
141. Coronary endothelial dysfunction is associated with an increased risk of cerebrovascular events/ Targonski P. V., Bonetti P. O., Pumper G. M, et al. // *Circulation.* - 2003. -Vol. 107. - P 2805-2809.
142. Correlation of plasma von Willebrand factor levels, an index of endothelial damage/dysfunction, with two point-based stroke risk stratification scores in atrial fibrillation/ Roldan V., Marin F., Garcia-Herola A., et al. // *Thrombosis Research.* -2005. - Vol. 116, №4. -P.321-325.
143. Different effect of antihypertensive drugs on conduit artery endothelial function/ Ghiadoni L., Magagna A., Versari D. et al. // *Hypertension.* - 2003. -Vol.41.-P. 1281 -1286.

144. Duffy S.J., Vita J.A., Keaney J.F. Antioxidants and endothelial function // Heart Failure. - 1999.-Vol. 15. - P. 135-152.
145. Effects of atorvastatin and vitamin C on endothelial function of hypercholesterolemic patients/ Perticone F., Ceravolo R., Maio R., et al. // Atherosclerosis. - 2000. - Vol. 152. - P. 511-518.
146. Endothelial and platelet activation in acute ischemic stroke and its etiological subtypes/ Cherian P., Hankey G.J., Eikelboom J.W., et al. // Stroke. - 2003. -Vol.34, №9. -P.2132-2137.
147. Endothelial dysfunction and systemic inflammation in persons with echolucent carotid plaques/ Noto A.T., Mathiesen B.E, Amiral J., et al.// Thrombosis and Haemostasis. - 2006. -Vol. 96. - P.53-59.
148. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease/ Heitzer T., Schlinzig T., Krohn K., et al. //Circulation.-2001. -Vol. 104.- P.2673-2678.
149. Endothelial dysfunction. A marker of atherosclerotic risk/ Bonetti P.O., Lerman L.O., Lerman A. et al. // Arterioscler. Thromb. Vase. Biol. - 2003. - Vol.23.-P. 168-175.
150. Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal/ Esper R.J., Nordaby R.A., Vilarino J.O., et al.// Cardiovascular Diabetology. - 2006. - Vol.5. №4. - P. 415-419.
151. Endothelial markers and adhesion molecules in acute ischemic stroke— sequential change and differences in stroke subtype/ Kozuka K. , Kohriyama T., Nomura E., et al. et al.// Atherosclerosis. - 2002. - Vol. 161, №1. - P. 161 -168.
152. Evolution of cerebral tumor necrosis factor-alpha production during human ischemic stroke/ Sairanen T., Carpen O., Karjalainen-Lindsberg M.L., et al. // Stroke.- 2001.- Vol. 32(8). - P. 1750-1758.
153. Feletou M., Vanhoutte P.M. The alternative: EDHF // J. Mol. Cell. Cardiol. - 1999.-Vol. 31.- P. 15-22.

154. Fibrinolytic activation markers predict myocardial infarction in the elderly: the Cardiovascular Health study/ Cushman M., Lemaitre R.N., Kuller L.H., et al. // *Arterioscler Thromb Vase Biol.* - 1999. -Vol. 19. - P. 493-498.
155. Grekin R.J., Hamlyn J.M. Acetylcholine, GAB A, serotonin, adenosine, and endogenous ouabain // In *Hypertension Primer.* (Izzo J.L., Black H.R. eds.) Lippincott Williams & Wilkins. -1999. - P. 47-49.
156. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke. A scientific statement from the stroke council of the American Stroke Association/ Adams H.P., Adams R.J., Brott T.G. et al. // *Stroke.* - 2003. - № 34. - P. 1056-1083.
157. Higashida R.T., Furlan A.J. Trial Design and Reporting Standards for Intra-Arterial Cerebral Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke//*Stroke.* -2003. - Vol. 34.-P.109-137.
158. Hypertension causes premature aging of endothelial function in humans/ Taddei S., Viridis A., Mattei P., et al. // *Hypertension.* - 1997. - Vol.29. - P.736-743.
159. Inflammation-mediated damage in progressing lacunar infarctions: a potential therapeutic target/ Castellanos M. , Castillo J., Garcia M.M., Leira R., et al. // *Stroke.* -2002.- Vol. 33(4). -P.982-987.
160. Inflammatory markers and onset of cardiovascular events: results from the Health ABC study/ Cesari M, Penninx B.W., Newman A.B. et al. // *Circulation.*-2003. -Vol. 108(19). - P. 2317-2322.
161. Kuvin J.T., Karas R.H. Clinical utility of endothelial function testing, ready for prime time? // *Circulation.* - 2003. -Vol.107. - P.3243-3247.
162. Late prognostic value of flow-mediated dilation in the brachial artery of patients with chest pain/ Neunteufl T., Heher S., Katzenschlager R., et al. // *Am J Cardiol.* - 2000. - Vol. 86.-P. 207-210.

163. Li Y.N., Yuan H., Zhang M.X. Study on endothelial dysfunction and platelet activation in elderly hypertensive patients complicated with cerebral infarction // Hunan Yi Ke Da Xue XueBao.-2001.-Vol.26,№2.-P. 143-145.
164. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction / Suwaidi J.A., Hamasaki S., Higano S.T., et al.// Circulation.-2000. - [Vol.101.-P.](#) 948-954.
165. Markers of endothelial damage are different in stroke due to large and small vessel disease/ Pankiewicz J., Iskra T., Slowik A. et al. // Cerebrovasc. Dis. - 2002. - Vol. 13 (suppl. 3).-P. 39.
166. Muir K.W. Heterogeneity of stroke pathophysiology and neuroprotective clinical trial design // Stroke. - 2002. - Vol. 33. - P. 1545-1550.
167. Murray C.J.L., Lopez A.D.Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study //Lane. 1997. Vol 349. P. 1269 - 1276
168. Perticone F., Ceravolo R., Pujia A. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients // Circulation. -2001. -Vol.104. - P. 191-196.
169. Platelet degranulation and monocyte-platelet complex formation are increased in the acute and convalescent phases after ischaemic stroke or transient ischaemic attack/ McCabe D.J., Harrison P., Mackie I.J., et al. // British Journal of Haematology. - 2004. - Vol.125, №6. - P.777-787.
170. Predictive value of non-invasively-determined endothelial dysfunction for long-term cardiovascular events in patients with peripheral vascular disease/ Gokce N, Keaney J, Hunter L., et al. // J Am Coll Cardiol. - 2003. - Vol.41.- P.1769-1775.
171. Predisposition to atherosclerosis by infections: role of endothelial dysfunction/ Prasad A., Zhu J., Halcox J.P., et al.// [Circulation.-2002.-Vol.](#) 106.-P. 184-190.

172. Prognostic role of reversible endothelial dysfunction in hypertensive postmenopausal women/ Modena M.G., Bonetti L., Coppi F., et al. // J Am Coll Cardiol.-2002.-Vol.40.-P.505-510.
173. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction/ Halcox J.P., Schenke W.H., Zalos G., et al. // Circulation.- 2002.- Vol. 106.-P. 653-658.
174. Proinflammatory cytokines and early neurological worsening in ischemic stroke/ Vila N., Castillo J., Davalos A., et al. // Stroke. - 2000. - Vol. 31(10). - P. 2325-2329.