

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН**

**ТАШКЕНТСКИЙ ИНСТИТУТ
УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ВРАЧЕЙ**

На правах рукописи
УДК: 616.831-005.4-053.9:612.824

Сагатов Дилшод Раупович

**Клинико-патогенетические особенности
ишемического инсульта у лиц молодого возраста
и оптимизация тактики его лечения**

14.00.13 – Нервные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук**

Ташкент – 2011

**Работа выполнена в Ташкентской медицинской академии и
Республиканском научном центре экстренной медицинской помощи**

- Научный консультант:** доктор медицинских наук, профессор
Маджидова Якутхон Набиевна
- Официальные оппоненты:** доктор медицинских наук, профессор
Нургужаев Иркин Исмагулович
- доктор медицинских наук, профессор
Мирджураев Эльбек Миршавкатович
- доктор медицинских наук, профессор
Джурабекова Азиза Тахировна
- Ведущая организация:** **Санкт-Петербургский медицинский
университет им. акад. И.П. Павлова**

Защита состоится «____» _____ 2011 г. в _____ часов на заседании Объединенного специализированного совета Д 087.49.02. при Ташкентском институте усовершенствования врачей (Республика Узбекистан, 100007, г. Ташкент, ул. Паркентская, 51).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Ташкентского института усовершенствования врачей.

Автореферат разослан «____» _____ 2011 г.

**Ученый секретарь Объединенного
специализированного совета
доктор медицинских наук**

Ешимбетова С.З.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИССЕРТАЦИИ

Актуальность работы. Церебральный инсульт - одна из тяжелых форм цереброваскулярной патологии. Церебральный инсульт представляет собой важнейшую медико-социальную проблему в связи с высокой летальностью и стойкой утратой трудоспособности перенесших его больных. В некоторых странах мира он занимает первое, а в большинстве стран - второе-третье места в структуре общей смертности населения (Верещагин Н.В., Варакин Ю.Я., 2001; Скворцова В.И., 2007), уступая лишь смертности от заболеваний сердца и опухолей всех локализаций (Валикова Т.А., Алифирова В.М., 2003). В Узбекистане число больных с мозговым инсультом достаточно велико — ежегодно регистрируется порядка 40-45 тысяч случаев мозгового инсульта. Более 80% пациентов, перенесших инсульт, стойко утрачивают трудоспособность и лишь 10,2% выживших больных возвращаются к трудовой деятельности (Гафуров Б.Г., 2009). Внедрение в клиническую практику эффективных методов лечения и профилактики артериальной гипертензии привело к уменьшению частоты геморрагического инсульта, в связи с чем в настоящее время преобладают инфаркты мозга, составляющие 70-85% (Верещагин Н.В., 2001; Маджидова Ё.Н., 2008).

Актуальность проблемы инсульта возрастает в связи с омоложением контингента больных (Гусев Е.И., 2001; Умарова Х.Я., 2004; Садыкова Г.К., 2009; Williams L.S., 2002). Частота инсульта в молодом возрасте, колеблется от 2,5 до 14% всех инсультов в популяции (Гузева В.И. и др., 2006; Дзяк Л.А., 2009; Зыков В.П. и др., 2009). При этом в структуре инсультов у пациентов в возрасте от 20 до 44 лет преобладают геморрагические инсульты (55% случаев); на долю ишемического инсульта (ИИ) приходится 45% (Westover A. et al., 2007). Несомненную роль в этом играют сложные социальные преобразования, происходящие в обществе, нередко трудности лекарственного обеспечения, проблемы с проведением лечебно-профилактических мероприятий. Все это позволяет предполагать существование универсальных причин роста заболеваемости пациентов молодого возраста, характер которых требует уточнения. В связи с этим представляется актуальным проведение исследований, посвященных изучению причин возникновения ИИ в молодом возрасте, особенностей течения и исходов заболевания. Полученные данные могут быть использованы с целью формирования оптимальной стратегии лечения и предупреждения инсульта у лиц молодого возраста.

Степень изученности проблемы. Изучению проблемы ИИ посвящено большое количество научных исследований, в которых всесторонне рассматриваются факторы риска, вопросы этиопатогенеза, классификации, клиники, диагностики и лечения. Изучены и доказаны факторы риска ИИ (Карпова И.С., 2005; Пономарева Л.А. и др., 2006; Karapanayiotides T. et al., 2004). Проведены клинические и экспериментальные исследования факторов локального воспаления, глутамат-кальциевого каскада, роли оксида азота и холинэргической системы при острой церебральной ишемии (Гусев Е.И., Скворцова В.И., 1999; Кулеш С.Д., Дорошенко Е.М., 2000; Саидвалиев Ф.С., 2007; Расулова Х.А., 2009; Salvemini D. et al., 1998). Изучены этиопатогенетические, клинические и биохимические особенности ИИ в рамках концепции гетерогенности, которая обозна-

чает чрезвычайный полиморфизм структурных поражений головного мозга, его клинических проявлений и деление на типы и подтипы (Верещагин Н.В., Варакин Ю.А., Суслина З.А., 2009; Ершов В.И., 2007; Расулова Х.А., 2010). Однако исследований, посвященных проблеме ИИ в молодом возрасте, мало, хотя причины ИИ в этом возрасте отличаются от таковых при геморрагическом инсульте. Во многих работах отмечено, что уточнение причины инсульта у молодых пациентов, особенно ИИ, связано с определенными трудностями (Гузева В.И. и др., 2006; Хохлова О.И., 2006; Николаева Т.Я., 2009; Kristensen V. et al., 2007). Окончательно не выявлены также особенности течения инсульта у лиц молодого возраста, фармакологическая стратегия имеет широкую направленность у невропатологов различных школ, что подтверждает необходимость проведения фундаментальных исследований. Выяснение биохимических особенностей течения острой церебральной ишемии и разработка на их основе методов диагностики и профилактики является одной из главных проблем современной медицины. Не выясненной остается роль нарушений фосфолипидного спектра мембран нейроцитов при гипоксическом состоянии, развивающегося при инсульте. Учитывая значение изменений фосфолипидного (ФЛ) спектра в реализации сфингомиелиназного (СФМ) цикла, в частности ее регуляции, необходимо отметить роль СФМ цикла в активации факторов апоптоза.

Сложность медико-диагностических, лечебно-реабилитационных аспектов ИИ у молодых пациентов, недостаточная изученность причин инсультов у них, а также социально-экономические факторы, связанные с работоспособным возрастом больных требуют более углубленного изучения клинко-патогенетических и биохимических аспектов инсультов у молодых лиц.

Связь диссертационной работы с тематическими планами НИР. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планами научно-исследовательской работы ГМА (номер Гос. регистрации: 01.070070).

Цель исследования: Комплексное изучение клинко-патогенетических особенностей ишемического инсульта в молодом возрасте на основании биохимических, иммуногистохимических показателей с прогнозированием исхода и последующей оптимизацией терапевтической тактики.

Задачи исследования:

1. Провести сравнительное изучение факторов риска, относительного риска развития и клинических особенностей ишемического инсульта в зависимости от его патогенетических подтипов у лиц молодого и пожилого возраста.
2. Провести сравнительную оценку церебрально-гемодинамических показателей у больных ишемическим инсультом молодого и пожилого возраста.
3. На экспериментальной модели острой фокальной ишемии мозга и при лечении нейропротекторами изучить направленность изменений фосфолипидного каркаса мембран нейроцитов и сыворотки крови.
4. Оценить степень изменений сфингомиелинового пути апоптоза без лечения и при коррекции препаратами различной фармакологической направленности.

5. Изучить иммуногистохимические изменения содержания факторов апоптоза (протеина P53) и антиапоптозных белков Bcl-2 при экспериментальном ишемическом инсульте (ЭИИ) с оценкой эффективности лечения препаратами нейропротективного действия.

6. На основании систематизации полученных результатов клинко-экспериментальных и биохимических исследований разработать алгоритм лечения ишемического инсульта у молодых больных.

Объект и предмет исследования: 220 больных с ИИ (150 лиц молодого и 70 – старшего возраста), 200 половозрелых крыс-самцов (160 – ЭИИ, 30 – ложнооперированная группа, 10 – интактная группа). Предметом исследования явились клинко-anamnestические данные, результаты оценочных шкал, параклинических методов; в эксперименте – головной мозг и сыворотка крови.

Методы исследования: клинические, параклинические, экспериментальные, биохимические, иммуногистохимические и статистические.

Положения, выносимые на защиту:

1. Ведущими факторами риска ИИ у молодых лиц являются артериальная гипертензия (АГ), ревмоваскулит, заболевания щитовидной железы, наследственный фактор, хронический алкоголизм, курение и длительное использование контрацептивов, однако в 16% случаев применение стандартных диагностических методов не позволяет установить причину развития инсульта. Выявленный относительный риск развития ИИ у молодых лиц значительно меньше, чем у пациентов пожилого возраста.

2. У больных молодого возраста наблюдается относительно равномерное распределение частоты встречаемости различных патогенетических подтипов ИИ с наибольшим удельным весом лакунарного и кардиоэмболического, в то время как у пожилых лиц превалирует атеротромботический инсульт. У молодых пациентов острейший период ИИ, несмотря на благоприятное течение болезни и быстрее восстановление очаговых симптомов, протекает намного тяжелее, чем у пожилых. Наиболее тяжелое течение отмечается на фоне ревмоваскулита и ревмокардита, среднетяжелое – на фоне атеросклероза, диабетической или алкогольной ангиопатии, легкое – на фоне артериальной гипертензии.

3. Церебрально-гемодинамические показатели не полностью отражают клиническую картину ИИ у молодых лиц в остром периоде, что снижает информативность инструментальной диагностики. Основные проявления патологии экстракраниальных сосудов у лиц молодого возраста включают в основном утолщение комплекса «интима-медиа», в то время как у лиц пожилого возраста выраженные атеросклеротические изменения с тромбообразованием.

4. В патогенезе ИИ важная роль принадлежит мембранодеструктивному процессу. В динамике ЭИИ деструкция мембран нейроцитов проявляется прогрессирующим увеличением окисленной формы фосфолипидов (ФЛ), сопровождаемая снижением содержания фосфатидилхолина (ФХ), обладающего антиоксидантными свойствами. Это приводит к увеличению молярной доли легко окисляющихся фракций ФЛ. Фармакотерапия церебролизином и эмоксипином ока-

зывает корректирующее влияние на изучаемые показатели. Если действие церебролизина проявляется при более длительном применении, то эмоксипина – лишь в ранние сроки.

5. Мембранодеструкция приводит к изменению содержания в нейронах сфингомиелинов и цереброзидов, соотношения СФМ/ΣФЛ, активности ферментов СФМ цикла, что свидетельствует о роли СФМ пути апоптоза в патогенезе ЭИИ. Сдвиги в реактивности СФМ цикла привели к активации факторов апоптоза и способствовали изменению комплексообразования с моноклональными антителами Vc1-2 и протеинами P53, активность которых оказалась индивидуально чувствительной к фармакотерапии ИИ различной направленности. При действии церебролизина и эмоксипина на СФМ цикл наблюдалось восстановление соотношения СФМ/ΣФЛ, активности ферментов, регулирующих цикл различными путями.

6. Клинико-экспериментальная и биохимическая оценка влияния церебролизина и эмоксипина на течение острейшего периода ИИ у лиц молодого возраста патогенетически обосновала целесообразность их применения, особенно сочетанного, учитывая эффект эмоксипина в первые часы, а церебролизина в первые сутки заболевания, а также их влияние на динамику уровня сознания и неврологического дефицита при остром ИИ.

Научная новизна работы: Впервые выявлен относительный риск развития ИИ у молодых людей в сравнении с лицами старших возрастных групп при наличии у них сочетания факторов риска. Показано, что, несмотря на широкую вариабельность причин ИИ в молодом возрасте, характерным для данной группы является наличие одного, реже двух этиологических факторов, частая неуточненность причин ИИ, в отличие от пожилых больных, у которых отмечалось более двух факторов риска (полифакторность). Впервые разработана прогностическая таблица с учетом относительного риска развития ИИ у молодых лиц. У молодых лиц наследственный фактор, патология щитовидной железы, ревматический полимиозит, алкоголизм и курение, АГ и длительное использование контрацептивов играют более важную роль, увеличивая склонность индивидуума к развитию ИИ.

Впервые установлены основные патогенетические механизмы заболевания и новые данные о представленности различных патогенетических подтипов ИИ у молодых пациентов. Показано, что, в отличие от пожилых больных, у которых чаще диагностируется атеротромботический инсульт, у лиц молодого возраста чаще встречаются лакунарный, кардиоэмболический и криптогенный подтипы ИИ.

Впервые выявлены основные клинические особенности и возможные варианты течения ИИ у молодых лиц, определяющие прогноз болезни. Показано, что у больных молодого возраста острейший период ИИ протекает намного тяжелее, чем у пожилых, несмотря на то, что чаще отмечается благоприятное течение болезни и быстрее восстановление.

Впервые изучен спектр ФЛ мембран нейроцитов головного мозга в комплексе с исследованием СФМ цикла в динамике ЭИИ. Изучение ФЛ каркаса мембран нейроцитов головного мозга позволило выявить патогенетические ме-

ханизмы их деструкции и пути стабилизации при лечении препаратами различной фармакологической направленности.

Впервые в эксперименте проведена оценка ранней нейропротекции с включением препаратов, влияющих на СФМ цикл метаболического каскада при апоптозе нейронов. Выявленные основные механизмы патогенеза ИИ включают изменение активности ферментов, регулирующих СФМ цикл, восстановление которых при использовании церебролизина и эмоксипина протекает различными путями. Сдвиги в реактивности СФМ цикла привели к изменению комплексообразования с моноклональными антигенами Vc1-2 и протеином P53, которые индивидуально чувствительны к использованию фармакотерапии ИИ различной направленности.

Впервые разработан способ патогенетического лечения ИИ у лиц молодого возраста с использованием церебролизина и эмоксипина, который приводит к относительно более благоприятному течению и функциональному исходу ИИ у лиц молодого возраста. Использование сочетанного применения церебролизина и эмоксипина у больных ИИ молодого возраста в сопоставлении с лицами старших возрастных групп подтвердило данные, полученные в эксперименте.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Полученные данные подчеркивают возможность выделения группы риска молодых лиц для более эффективного проведения диагностики различных патологических состояний и первичной профилактики ИИ, направленной на коррекцию модифицируемых факторов риска. Рекомендуются вести более активную борьбу с алкоголизмом, курением, изменение образа жизни, агрессивное лечение фоновой и сопутствующей патологии, при наличии показаний проводить инвазивное вмешательство.

Полученные экспериментальные результаты определяют закономерности патогенеза ИИ, роли мембранодеструктивного процесса и факторов апоптоза, знание которых будет способствовать повышению качества диагностики и совершенствованию тактики лечения ИИ у лиц молодого возраста.

Обнаруженные изменения в структуре ФЛ каркаса мембран и реактивации ферментов СФМ цикла и влияние на эти процессы фармакологических препаратов, использованных отдельно и в комплексе, раскрывают механизмы патобиохимических процессов при ИИ, что позволит внедрить в практику его лечения новые нейропротекторные препараты с учетом их действия на СФМ цикл и ФЛ спектр, определить эффективность различных дозировок и уточнить продолжительность курса лечения при ИИ у лиц различных возрастных категорий.

Практическое применение полученных результатов может способствовать повышению качества диагностики и разработке условий для совершенствования тактики лечения ИИ у лиц молодого возраста.

Реализация результатов. Результаты диссертационной работы внедрены в лечебно-диагностическую практику отделений реанимации и неврологии Ташкентской медицинской академии и РКБ №1 МЗ РУз, в учебный процесс студентов лечебного и медико-педагогического факультетов ТМА, магистрантов кафедры нервных болезней.

Апробация работы. Материалы диссертационной работы доложены на IV съезде неврологов Узбекистана (2008), международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы неврологии» (2010), конференции, посвященной 90-летию неврологии Узбекистана (Ташкент, 2010), международной научно-практической конференции: «Stroke» (Вена, Австрия, 2008), научно-практической конференции: «Болалар неврологиясининг долзарб муаммолари» (Тошкент, 2006). Работа апробирована на кафедральной конференции кафедры нервных болезней ТМА (Ташкент, 2010), межкафедральной конференции кафедр нервных болезней, биохимии лечебного факультета и ЦНИЛ ТМА (Ташкент, 2010), заседании Ассоциации неврологов Узбекистана (Ташкент, 2010), семинаре при специализированном совете ТашИУВ (Ташкент, 2011).

Опубликованность результатов. По теме диссертации опубликовано 28 научных работ, из них 14 журнальных статей, в том числе в ближнем и дальнем зарубежье, 2 методические рекомендации, 12 тезисов.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 229 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, 5 глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Библиографический указатель включает 285 источника (176 авторов из стран СНГ и 109 англоязычных). Диссертация иллюстрирована 34 таблицами и 32 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

В первой главе «Современные представления о процессах повреждения нервной ткани при острой церебральной ишемии и молекулярные основы регуляции репаративных процессов» приводятся данные литературы о распространенности острых нарушений мозгового кровообращения, современных аспектах патогенеза ИИ, апоптоза нейрональных структур и роли нейротрофических ростовых факторов, а также освещаются современные вопросы фармакотерапии в острой фазе ИИ.

Во второй главе представлены материал и методы исследования. *Клинический материал* включает 220 больных с ИИ в острейшем и остром периодах, находившихся на стационарном лечении в неврологическом и реанимационном отделении РНЦЭМП в период с 2004 по 2008 гг. Согласно классификации ВОЗ (1992), молодому возрасту (до 44 лет) отнесены 150 больных (1-я группа), к среднему (от 45 до 59 лет) – 24 пациента, к пожилому и старческому (60 и старше лет) – 46 больных (2-я группа). Среди пациентов с ИИ мужчин было 113 (51,4%), женщин – 107 (48,6%). В молодом возрасте соотношение мужчин и женщин с ИИ составило 1,11:1, т.е. $52,7 \pm 0,02$ против $47,3 \pm 0,02\%$, тогда как в старшей возрастной группе было больше женщин – 36 ($51,4 \pm 0,04\%$), соотношение мужчин и женщин 1:1,06, соответственно ($P < 0,001$) (табл. 1). При этом, в возрасте до 29 лет соотношение мужчин и женщин составило 1:2,5 ($P < 0,001$). В возрастной группе 30-39 лет инсульт на 7,3% чаще встречался у мужчин ($P < 0,001$), в 40-44 лет статистически значимых различий в частоте ИИ среди мужчин и женщин не обнаружено. В возрастной группе 45-59 лет женщин было на 0,9% больше мужчин, а среди больных старше 60 лет соотношение мужчин и женщин статистически значимо не отличалось.

Таблица 1

Распределение молодых и пожилых больных ИИ по полу, М±m

Пол	I группа (n=150)		II группа (n=70)		Всего (n=220)	
	n	%	n	%	N	%
Мужской	79	52,7±0,02*	34	48,6±0,04	113	51,4±0,06*
Женский	71	47,3±0,02	36	51,4±0,04*	107	48,6±0,06

Примечание: * - достоверность различий (P<0,001) среди мужчин и женщин одной группы.

Таким образом, сравнительный анализ по полу и возрасту показал, что в молодом возрасте ИИ чаще возникал у мужчин, а с увеличением возраста среди больных преобладали женщины.

Диагноз ИИ устанавливался на основании общепринятых критериев в соответствии с классификацией болезней МКБ-10, (ВОЗ, 1992). Диагноз ИИ подтверждался ультразвуковыми (УЗДГ МАГ, ТКДГ, дуплексное сканирование) и нейровизуализационными методами исследования. У 148 (67,3%) больных инфаркт развился в каротидном бассейне, у 72 (32,7%) очаг локализовался в вертебро-базиллярном бассейне. Более чем у половины больных (53,4%) с полушарным ИИ инфаркт развился в левом полушарии, у 46,6% - в правой гемисфере. Правополушарные поражения чаще встречались у женщин, а у мужчин инфаркт чаще локализовался в левом полушарии. Тяжесть заболевания и степень неврологического дефицита оценивались по шкалам инсульта Скандинавской (1985) и Гусева-Скворцовой (Оригинальной, 1991), степень нарушения сознания – по шкале Глазго.

Экспериментальные исследования проводились на 200 беспородных лабораторных крысах-самцах с массой 100-150 грамм, находившихся на стандартном рационе вивария. Модель нарушения мозгового кровообращения воспроизводилась путем временного клипирования правого ствола безымянной артерии. Оперированные животные были разделены на 4 группы. 1-ю группу составили 40 оперированных животных с ЭИИ, которым в течение 10 дней интраперитонеально вводили церебролизин (фирма ЭБЕВЕ, Австрия) в терапевтических дозах из расчета 65 мг/кг в сутки однократно (общая летальность к конечному сроку эксперимента составила 14,0%). Во 2-ю группу включены 40 оперированных животных с ЭИИ, которым в течение 10 дней интраперитонеально вводили эмоксипин (Россия) в терапевтических дозах из расчета по 0,1 мл/кг в сутки однократно (общая летальность к конечному сроку эксперимента составила 10,0%). 3-я группа состояла из 40 животных с ЭИИ, которым интраперитонеально в течение 10 дней вводили церебролизин и эмоксипин в тех же дозировках (общая летальность к конечному сроку эксперимента составила 8,0%). 4-я группа – 40 животных с ЭИИ, которые получали плацебо терапию (вода) (общая летальность к конечному сроку эксперимента составила 18,3%).

Экстракция липидов из тканей головного мозга проводилась по методу Bligh E.Q., Dyer W.J. в модификации Кейтца, разделение фосфолипидов (ФЛ) проводили методом тонкослойной хроматографии на стеклянных пластинках

размером 20X20 см с закрепленным слоем силикагеля (толщиной 250 мкм, средний размер частиц 2-25 мкм, диаметр пор 60А⁰, Silifol, Чехия). Активность сфингомиелиназы определялась по методу Hostetler-Yazaki (1979). В качестве субстрата использовался [N-метил ¹⁴C] сфингомиелин (Amersham, Англия). Об активности фермента судили по образованию водорастворимого [¹⁴C] холинфосфата. Для морфологического подтверждения ИИ кусочки мозга фиксировались в 4% растворе формалина на фосфатном буфере в течение 72 часов, затем промывались в проточной воде в течение 6-8 часов, обезжизивались в спиртах возрастающей концентрации, хлороформе и заливались в парафин с воском. Из парафиновых блоков изготавливались серийные срезы толщиной 5-8 мкм. Для окрашивания ткани мозга применялись гематоксилин и эозин, окраска срезов по Нисслю, импрегнация глии по Роману и Кохалю. Головной мозг крыс также подвергался иммерсионной фиксации в различных жидкостях в зависимости от метода исследования. Маркеры апоптоза P53 и Bcl-2 определялись иммуногистохимическим методом на гистологических срезах с помощью моноклональных антител к протеинам P53 и Bcl-2 (Dako, Австрия). Фотооптические исследования проводились под световым микроскопом (Zeiss Axiolab) при слабом освещении. Полученные данные сохранялись в базе данных компьютера, соединенного с фото- и видеоаппаратурой.

Эффективность лечебного воздействия оценивалась на 1-, 7- и 14-е сутки исследования как клинически, согласно шкале оценки внешних изменений в поведении крыс, так биохимически и морфологически.

Для статистической обработки полученных данных использовался пакет программ Microsoft Excel для персонального компьютера с расчетом средней арифметической величины (M), ошибки средней арифметической (m), t-критерия Стьюдента для нормально распределенных переменных (по критерию эксцесса), равенства генеральных дисперсий (F-критерий Фишера) в программной среде StatSoft, Inc. (2003) при проверке нормальности распределения STATISTICA (data analysis software system), Version 6 (Реброва О.Ю., 2006). Достоверным считали различие сравниваемых величин при значении $p < 0,05$.

Третья глава «Особенности клиники и течения ИИ в молодом возрасте» раскрывает собственные результаты исследования этиопатогенетических механизмов развития ИИ, общую клиническую картину, состояние церебральной гемодинамики у молодых лиц. Для создания группы риска развития ИИ были сопоставлены основные факторы риска ИИ у молодых и пожилых лиц. Установлено, что основными причинами развития ИИ в группе молодых лиц явились изолированная АГ (26%), стенозирующее поражение магистральных артерий головы (18%), их сочетание (33,3%), патология сердца (23,3%), ревматический полимиозит головного мозга (32,7%). 7 (4,7%) женщин постоянно использовали гормональные контрацептивы, 12 (8%) пациентов систематически употребляли алкоголь, а у 24 (16%) пациентов установить причину развития инсульта не удалось.

Интересно отметить, что АГ была одним из основных предрасполагающих факторов развития инсульта как у молодых, так и старшего возраста. Однако, у лиц молодого возраста в 1,61 раза чаще встречались тяжелые формы АГ. С дру-

гой стороны, если пациенты старшей возрастной группы длительно страдали АГ и получали соответствующую терапию, то среди молодых более половины до развития инсульта не измеряли АД и не получали антигипертензивную терапию. Важно отметить, что развитие ИИ у 66% молодых больных проходило на фоне длительного эмоционального напряжения и АГ в рамках вегето-сосудистой дистонии. Врожденные и приобретенные пороки сердца как причины инсульта встречались у них в 5 раз чаще, чем у лиц старшей возрастной группы. Вместе с тем, у пациентов молодого возраста одним из важных факторов риска ИИ оказались стресс (63,3%), чрезмерное увлечение табаком (32%) и наследственная отягощенность по сердечно-сосудистым заболеваниям (28%).

Для установления степени связи между фактором риска и развитием ИИ в разных возрастных группах был рассчитан относительный риск (ОР) с использованием таблицы рхс (р – patients, с – control) Ла Морта (1992, США). Расчеты показали, что при сочетании стенозирующего поражения МАГ и АГ, риск заболеть ИИ лицами старшего возраста был в 2,14 раза, при сочетании стенозирующего поражения МАГ, АГ и сахарного диабета – в 4,65 раза выше, чем у лиц молодого возраста. В то же время у лиц молодого возраста риск развития ИИ на фоне изолированной АГ был выше в 1,4 раза, на фоне ревматического полиартрита в 3,8 раза выше. ОР развития ИИ у молодых на фоне наследственной отягощенности, хронического алкоголизма, табакокурения, длительного приема контрацептивов был соответственно в 1,5; 2,76; 1,4 и 3,36 раза выше, чем у пожилых. На основании полученных данных была разработана прогностическая таблица развития ИИ у молодых пациентов (табл. 2).

Таблица 2

Прогностическая таблица развития ИИ у молодых лиц

Факторы риска	ОР развития ИИ у лиц молодого возраста	ОР развития ИИ у лиц старшего возраста
Артериальная гипертензия	1,4	1,00
Ревматический полиартрит	3,8	1,00
Заболевания щитовидной железы	8,3	1,00
Наследственная отягощенность	1,50	1,00
Хронический алкоголизм	2,76	1,00
Табакокурение	1,4	1,00
Длительное использование контрацептивов	3,36	1,00

В результате сравнительного анализа факторов риска мы пришли к выводу, что причины ИИ в молодом возрасте весьма переменчивы. У молодых лиц ИИ чаще развивался на фоне одного, реже двух этиологических факторов, в отличие от больных пожилого возраста, у которых отмечались более двух факторов риска (полифакторный).

Анализ частоты случаев ИИ в зависимости от его патогенетического подтипа показал, что если у лиц пожилого возраста чаще диагностировался атеротромботический инсульт (57,1%), то у молодых – лакунарный (27,3%), кардиоэм-

болический (23,3%) и гемодинамический (7,3%) подтипы, а атеротромботический встречался в 26,1% случаев. Однако у 11,8% больных в возрасте до 55 лет этиопатогенетический механизм не был установлен (криптогенный инсульт), из них до 45 лет он отмечен в 16% случаев, который, согласно данным литературы (Гузева В.И. и др., 2006; Калмыкова Л.Ю. и др., 2003; Уильямс Л. и др., 2007), в 46-47% случаев может быть обусловлен патологией сердца (врожденные пороки сердца и парадоксальная кардиальная эмболия). Этим больным для определения наличия открытого овального окна и аневризмы межпредсердной перегородки, на наш взгляд, показано проведение трансэзофагеальной эхокардиографии.

Обследование больных и оценка их состояния с использованием клинических шкал инсульта показали, что суммарный клинический балл в момент поступления у пациентов молодого и пожилого возраста в целом составил соответственно $30,79 \pm 0,68$ и $31,49 \pm 0,64$ по Скандинавской шкале, $25,59 \pm 0,65$ и $26,3 \pm 0,55$ – по шкале Гусева-Скворцовой. Анализ суммарного клинического балла в зависимости от степени тяжести инсульта показал следующее: у пациентов с инсультом легкой степени тяжести молодого и пожилого возраста по Скандинавской шкале он составил $45,15 \pm 0,25$ и $44,67 \pm 0,35$, Гусева-Скворцовой – $39,76 \pm 0,42$ и $38,59 \pm 0,32$; у больных со средней степенью тяжести – соответственно $29,86 \pm 0,91$ и $30,63 \pm 0,61$; $23,5 \pm 0,76$ и $26,09 \pm 0,98$ балла; с тяжелым течением инсульта – $17,37 \pm 0,88$ и $19,17 \pm 0,97$; $13,5 \pm 0,76$ и $14,24 \pm 0,35$. Из приведенных данных следует, что у лиц молодого возраста суммарный клинический балл оказался ниже, чем у пожилых.

Основными субъективными симптомами у больных молодого возраста, в отличие от пациентов старшей возрастной группы, были жалобы общемозгового характера (тошнота, рвота, нарушение походки, зрительные расстройства), а также жалобы, связанные с психоэмоциональными и надсегментарными вегетативными расстройствами. У больных ИИ молодого и пожилого возраста очаговая неврологическая симптоматика зависела от локализации очага. В частности, такие симптомы, как признаки раздражения коркового центра зрения, монопарез, гемипарез, нарушение поверхностной и суставно-мышечной чувствительности, а также менингеальные знаки статистически значимо чаще встречались среди пациентов молодой возрастной группы. У молодых со средней степенью тяжести ИИ выявлялись более выраженные очаговые неврологические симптомы, которые в 26% случаев сочетались с общемозговыми, в 15% – с менингеальными симптомами; в 12% случаев имел место вторичный стволовой синдром. У всех больных с тяжелым течением инсульта, наряду с грубой очаговой неврологической симптоматикой, определялись расстройства уровня бодрствования от оглушения до комы II степени, у 14% имелся менингеальный синдром. Летальный исход наступил в течение первых 2-х недель заболевания у 6% больных. Однако, молодые пациенты поступали в клинику чаще с ясным сознанием. Несмотря на это, частота наиболее тяжелых нарушений сознания, особенно в сочетании с менингеальными знаками, была высока именно в группе молодых лиц. На наш взгляд, это обусловлено реакцией молодого организма на острый патологический стресс, а также большей частотой эмболического или гемодинамического меха-

низма развития ИИ у этого контингента больных. С другой стороны это, видимо, обусловлено маленькими размерами очага (лакунарный подтип ИИ) и общим нормальным соматическим состоянием организма молодых лиц.

В четвертой главе приведены результаты анализа клинической картины ИИ у молодых в зависимости от фонового заболевания. Так, ИИ у молодых лиц, в отличие от лиц среднего и пожилого возраста, проявляется намного быстрее как осложнение АГ, протекающей с кризовым течением, а средние цифры «привычного» АД у них достоверно выше. Несмотря на это, у лиц молодого возраста клиническое течение ИИ на фоне АГ протекает легче, чем у пожилых больных. Основным патогенетическим подтипом при АГ является лакунарный инсульт. ИИ, развившийся на фоне ревматического артрита головного мозга и ревмокардита, у лиц молодого возраста имеет относительно тяжелое течение, выражающееся не только в значительном неврологическом дефиците, но и в более тяжелых расстройствах сознания, а также в более худшем восстановлении утраченных функций головного мозга. Несмотря на то, что инсульт на фоне церебрального атеросклероза у лиц молодого возраста отличается острым течением с грубым неврологическим дефицитом, он имеет более легкое течение, чем на фоне ревматического артрита. При этом отмечаются менее значимые признаки атеросклеротического процесса. Как правило, основным патогенетическим механизмом ИИ на фоне атеросклероза является атеротромботический, однако в большинстве случаев его развитие невозможно объяснить наличием лишь незначительных атеросклеротических изменений у молодых лиц.

Клиническая картина ИИ, развившегося на фоне церебрального эндартериита алкогольной этиологии и диабетической ангиопатии у лиц молодого возраста, имеет относительно тяжелое течение, выражающееся не только в значительном неврологическом дефиците, но и в более тяжелых расстройствах сознания. На фоне этих патологий ИИ по патомеханизму протекает по типу атеротромботического, лакунарного или криптогенного инсульта. При этом на фоне диабета чаще наблюдаются атеротромботический и лакунарный подтипы, а при эндартериите – лакунарный, кардиоэмболический и криптогенный (или атеротромботический) подтипы ИИ. Анализ неврологического статуса с учетом фоновых заболеваний требует разработки оптимальной тактики лечения с учетом тяжести течения острейшего периода ИИ у лиц молодого возраста на фоне АГ, ревматического артрита, сердечной патологии, атеросклероза, сахарного диабета и эндартериита.

В то же время ИИ у лиц пожилого и старческого возраста – полифакторное заболевание. Эти больные максимально выигрывают от профилактической терапии, так как имеют больше факторов риска развития инсульта. Однако высокий риск развития осложнений инсульта и наличие различных соматических болезней у пожилых больных обуславливает более медленное восстановление и худший прогноз заболевания.

Пятая глава, «Некоторые механизмы развития апоптоза при экспериментальной ишемии головного мозга и на фоне нейропротекции», посвящена изучению фосфолипидного состава мембран нейроцитов при экспериментальном ишемическом инсульте, ФЛ сыворотки крови крыс в динамике ЭИИ, нарушения

СФМ цикла в тканях головного мозга, маркеров апоптоза P53 и Bcl-2, а также сравнительной оценке эффективности церебролизина и эмоксипина на указанные показатели в динамике ЭИИ. При создании ишемии мозга использовали общепризнанную модель для изучения патоморфологических изменений нервных клеток при кислородном голодании, так называемые левинские препараты (Levine S., 1960). При пережатии у крыс левой сонной артерии наблюдалась общепатологическая картина кислородной недостаточности, так как сравнительно слабое развитие у крыс артериального круга большого мозга не обеспечивает достаточного кровоснабжения. Экспериментальные исследования показали, что при ЭИИ в тканях головного мозга наблюдаются значимые изменения ФЛ каркаса мембран нейроцитов и синапсом. В ранние сроки, особенно через 24 часа после клипирования сосуда, питающего левое полушарие головного мозга, обнаруживается снижение суммарного количества ФЛ с $16,76 \pm 0,033$ до $13,51 \pm 0,29$ мкг липидного фосфора/мг белка, которое составило 80,6% от контрольного уровня. По-видимому, это относительное изменение связано с развитием отека мозга, обнаруженного морфологическими исследованиями, так как в последующие сроки (через 7 суток) мы наблюдали восстановление до контрольных значений и даже превышение их (увеличение до $18,56 \pm 0,39$ мкг липидного фосфора/мг белка через 14 дней) (рис. 1).

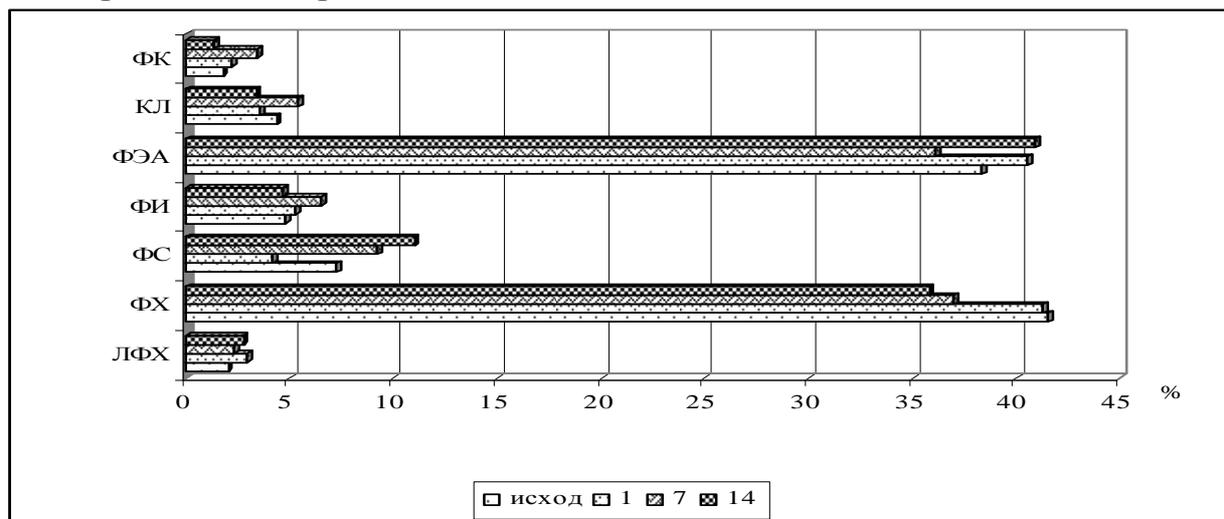


Рис. 1. Фосфолипидный спектр нейроцитов в очаге ишемии на экспериментальной модели ИИ.

Такие изменения в очаге поражения, видимо, были связаны с компенсаторным увеличением синтетических процессов в поздней постишемической фазе. Снижение суммарного количества ФЛ в ранние сроки протекало на фоне стабильного сохранения содержания фосфатидилхолина (ФХ), составляющего основную часть ФЛ мембран и обладающего антиоксидантными свойствами. Видимо, данный феномен является компенсаторным механизмом, обеспечивающим стабильность структур мембран нейроцитов. Однако адаптивные возможности, сохраняющие постоянство ФЛ состава, весьма ограничены, что проявлялось в снижении через 1 и 7 суток абсолютного содержания ФХ до $5,58 \pm 0,11$ и $6,09 \pm 0,12$ мкг липидного фосфора/мг белка; в контроле $6,96 \pm 0,12$ мкг липидного

фосфора/мг белка (рис. 1). Можно предположить, что уменьшение фракции ФХ снижает суммарную антиокислительную активность клеток нейроцитов. Существующий протокол лечения ИИ не учитывает снижения суммарной антиоксидантной активности, состоящей из активности ферментов защиты, микроэлементов-антиоксидантов и ФЛ мембран.

Содержание лизофосфатидилхолина (ЛФХ) в ранние сроки ЭИИ увеличилось в 1,45 раза, а в дальнейшем несколько снижалось, превышая на 14-е сутки опыта контрольные значения в 1,37 раза (рис. 1), что подтверждает роль «оксидантного стресса» в патогенезе «инфаркта мозга» (Скворцова В.И., 2001). Такое состояние сопровождается усилением генерации активированных форм кислорода, которые окисляют, прежде всего, ненасыщенные жирные кислоты, входящие в состав ФЛ.

Наряду с этим, в динамике ИИ наблюдалось снижение молярной доли ФХ, который составляет основную массу ФЛ мембран и обладает мембранопротективными свойствами. Обнаруженная к снижению антиоксидантного потенциала мембран тканей головного мозга тенденция подтверждает значимость равновесия интенсивности свободнорадикального окисления и состояния антиоксидантной системы. Снижение суммарного количества ФЛ связано с уменьшением количества фосфатидилэтаноламина (ФЭА), который, наряду с ФХ, составляет основную массу мембран клеток. Хотя относительное количество ФЭА увеличивалось в первые сутки ЭИИ на 105,9% ($P > 0,05$), абсолютное его количество снижалось до 85,4% от уровня контрольной группы. Наряду с этой фракцией, уменьшение суммарного количества ФЛ было связано со снижением уровня фосфатидилсерина (ФС), фосфоинозитола (ФИ), кардиолипина (КЛ), которые составляют сумму кислых ФЛ (рис. 1).

ЭИИ сопровождался снижением уровня ФС на 57,5% в первые дни эксперимента, тогда как на 7-е и 14-е сутки отмечалось увеличение относительного его количества соответственно в 1,28 и 1,52 раза. Абсолютное количество ФС было снижено в первые сутки на 46,3%, а на 7-14-е сутки возрастало. Согласно данным литературы, ФС в основном локализуется на внутренней стороне клеточной мембраны. Передислокация данной фракции ФЛ на наружную поверхность мембран повышает возможности рецепции апоптотических маркеров и включения механизмов апоптоза. Снижение абсолютного и относительного количества ФС в составе ФЛ мембран нейроцитов, видимо, является механизмом, препятствующим включению механизмов апоптоза в ранние сроки ИИ, тогда как в последующие сроки увеличение его относительного и абсолютного количества в спектре ФЛ мембран нейроцитов служит косвенным подтверждением включения механизмов апоптоза.

Снижение суммарного количества ФЛ привело к увеличению относительного количества ФИ, хотя его абсолютное количество было незначительно меньше контроля. Известно, что данная фракция ФЛ ответственна за передачу сигнала извне внутрь клетки путем превращения в ди- и моноацилдиглицериды формы инозитолфосфатов. Видимо, столь разнонаправленные изменения в динамике ЭИИ связаны с дегенеративными сдвигами в структуре межнейрональных

связей, что наблюдалось нами при изучении манифестации ИИ у больных животных. Через 7 дней относительное и абсолютное содержание ФИ возрастало, к концу опыта вновь снижаясь до контрольных значений.

Наибольшее уменьшение отмечено в относительном и абсолютном содержании КЛ. При экспериментальном ИИ в ранние сроки содержание абсолютной и молярной его доли было ниже контроля соответственно в 1,22 и 1,52 раза. Через 7 суток абсолютное содержание КЛ увеличивалось, а через 14 суток этот показатель был ниже контроля (рис. 1).

Фосфатидная кислота (ФК) является субстратом для синтеза основных групп ФЛ. Абсолютное содержание ФК через 1 сутки ЭИИ практически не изменялось, через 7 суток возросло в 1,71 раза, а к концу эксперименте снизилось до контрольных значений. В то же время относительное значение ФК через 1 и 7 суток было выше контроля в 1,24 и 1,93 раза, а к концу эксперимента достоверно уменьшилось в 1,28 раза. Столь значимое изменение количества ФК свидетельствовало о различном направлении синтеза компонентов ФЛ мембран. Однозначно каждая фракция ФЛ имела соответствующий пул восполнения в зависимости от длительности и тяжести ИИ, в связи с чем определяются закономерности в изменении ФЛ спектра мембран нейроцитов и синапсом.

Известно, что в результате энергетического дефицита вследствие снижения мозгового кровотока развивается глутаминовая эксайтотоксичность, обусловленная усилением генерации АФК. Это важно при наличии субстрата окисления – легкоокисляющихся фракций ФЛ в составе структур нейроцитов и мембран синапсом. Проведенные исследования показали, что в группе животных с ЭИИ сумма легкоокисляемых фосфолипидов в процентном соотношении через 1, 7 и 14 суток после клипирования сонной артерии достоверно увеличивается соответственно в 1,27, 2,05 и 1,78 раза (рис. 2а).

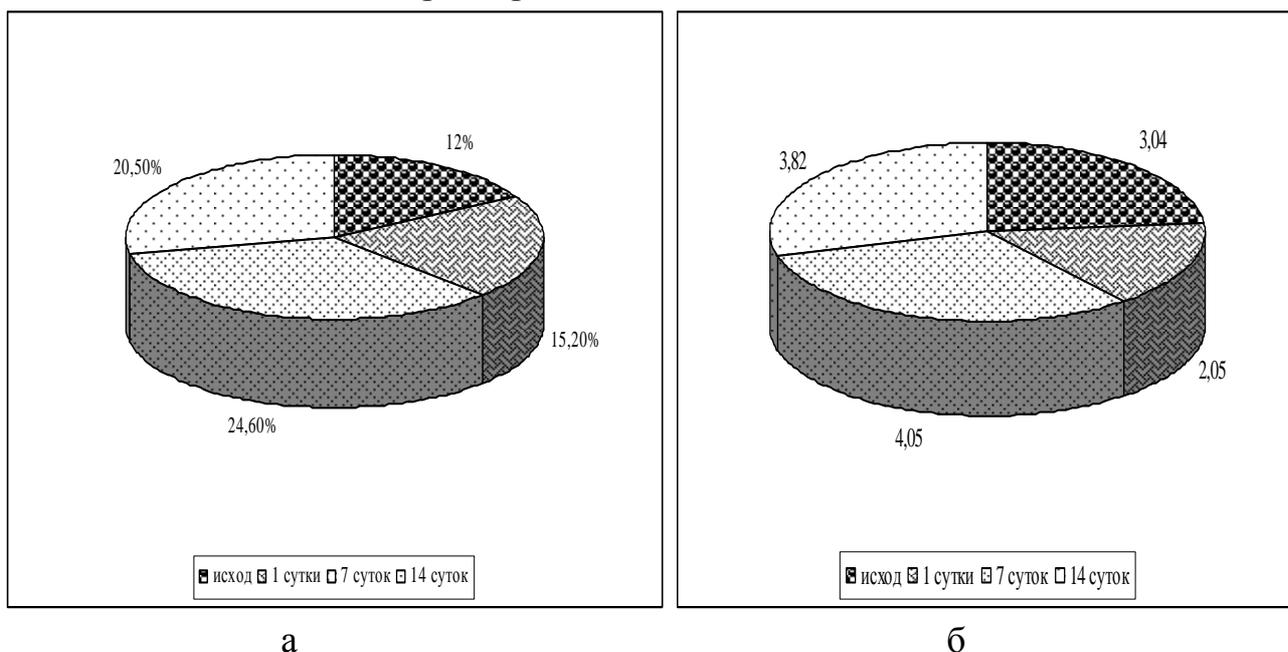


Рис. 2. Динамика изменения суммы легкоокисляемых фосфолипидов в % (а) и в расчете на мкг неорг Р/мг белка нейроцитов в очаге ишемии.

В то же время при пересчете на мкг фосфора/мг белка в тканях мы наблюдали снижение их в 1,48 ($P<0,05$) раза через 1 сутки, повышение в 1,33 ($P<0,05$) и 1,25 ($P<0,05$) раза – через 7 и 14 суток после воспроизведения модели ИИ (рис. 2б).

Соотношение кислых и нейтральных ФЛ являются показателем, характеризующим глобальные изменения в ионной и селективной кальциевой проницаемости мембран. Известно, что глутаминовая эксайтотоксичность развивается на фоне повышения содержания ионов Ca^{2+} внутри клетки. Поэтому нами также были проанализировано соотношение суммы кислых и нейтральных фосфолипидов в динамике ЭИИ. У животных контрольной группы соотношение кислых и нейтральных ФЛ составило $0,227 \pm 0,012$, в пересчете данных групп ФЛ на мкг Р/мг белка составило $0,167 \pm 0,010$ (рис. 3).

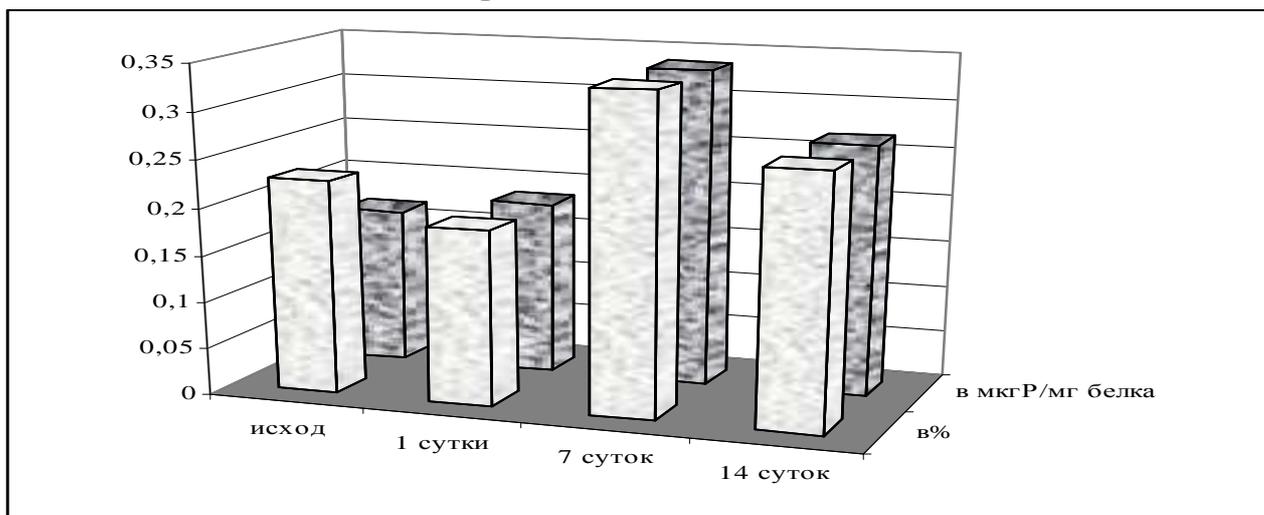


Рис. 3. Динамика изменения соотношения суммы кислых по сравнению с нейтральными фракциями фосфолипидов в % и в расчете на мкг неорг Р/ мг белка нейроцитов в очаге ишемии.

В динамике воспроизведения ЭИИ соотношение кислых и нейтральных ФЛ в процентном отношении через 1 сутки было ниже контроля в 1,22 раза. Однако через 7 и 14 дней мы наблюдали повышение его значений в 1,48 и 1,18 раза. В пересчете на количество неорганического фосфора на единицу белка изучаемый показатель имел несколько иную тенденцию: через 1, 7 и 14 суток после ишемии-реперфузии отмечалось увеличение соотношения кислых и нейтральных фракций ФЛ соответственно в 1,11; 2,01 и 1,7 раза.

Следовательно, в динамике развития ЭИИ в тканях головного мозга ФЛ изменяются качественные характеристики, проявляющиеся снижением доли кислых фракций ФЛ. Через 7 суток и в последующие сроки исследования обнаруживается значительное увеличение молярной доли кислых ФЛ. Изменения в соотношении кислых и нейтральных ФЛ приводят к изменению изоэлектрической точки мембран и, соответственно, к сдвигам в трансмембранном переносе ионов, а следовательно, к дисбалансу ионов вне- и внутриклеточного состава.

В оценке клинического течения каждой патологии важное значение имеют компенсаторные и адаптивные возможности поврежденного органа, тканей и

клеток. Известно, что синтез КЛ осуществляется путем синтеза из ФК, и соотношение их количества свидетельствуют о возможности компенсации утраты или «вымывания» ФЛ из мембранных компонентов. Полученные данные свидетельствуют о росте относительно количества КЛ в тканях головного мозга ФК в 1,53 раза, что, видимо, указывает на сохранение способности структур тканей головного мозга к восполнению изменяющихся компонентов ФЛ спектра головного мозга. К 14-му дню соотношение ФК/КЛ возвращается к контрольному уровню (табл. 3).

Таблица 3

Соотношение количества ФК и КЛ в ткани головного мозга в разные сроки эксперимента в группах контроля и ЭИИ, $M \pm m$

Группа животных	ФК/КЛ	Достоверность	
Контрольная группа (n=15)	0,414±0,023		
1 сутки ЭИИ (n=15)	0,632±0,027	$P_{1:2} < 0,05$	$P_{2:3} > 0,05$
7 сутки ЭИИ (n=15)	0,637±0,022	$P_{1:3} < 0,05$	$P_{2:4} < 0,05$
14 сутки ЭИИ (n=15)	0,409±0,018	$P_{1:4} > 0,05$	$P_{3:4} > 0,05$

Примечание: полученные результаты достоверны при значении $P < 0,05$.

Следовательно, при ЭИИ обнаружены изменения ФЛ спектра мембран, которые в целом привели к значительным сдвигам в окисляемости фракций ФЛ и их значительному увеличению с максимумом сдвигов на 7-е сутки эксперимента. Видимо, результаты исследований ФЛ спектра гомогената головного мозга свидетельствуют о необходимости включения эссенциальных ФЛ в существующий протокол лечения ИИ.

В клинической практике для диагностических целей широко используется сыворотка периферической крови, доступная для исследований. Поэтому представляло интерес изучение ФЛ состава сыворотки крови крыс с ЭИИ. Исследования показали, что в 1-е сутки опыта суммарное содержание ФЛ снижается на 16,8%, затем на 7-е сутки возрастает, а на 14-е сутки ЭИИ вновь уменьшается на 24,4% относительно уровня контроля. Такие изменения суммарного пула ФЛ обусловлены в основном изменением содержания ФХ фракции: на 7-е сутки оно увеличилось на 17,3%, а в 1-е и 14-е сутки снижалось соответственно на 22,1 и 28,7%.

В динамике ЭИИ в сыворотке крови отмечалось резкое снижение количества ФС в 1-й день ЭИИ на 25%, а в последующие сроки – увеличение на 30 и 20% от уровня контрольной группы. Видимо, такое увеличение ФС надо расценивать как вымывание данной фракции ФЛ с поверхностных слоев мембран клеток нейроцитов. Вымывание возможно в результате передислокации ФС с внутренней поверхности мембран нейроцитов на наружную, что является маркером начала апоптоза.

Изучение баланса нейтральных и кислых фракций ФЛ выявило наличие существенной разницы этого показателя в тканях головного мозга по сравнению

с сывороткой крови. В тканях головного мозга молярная доля легкоокисляющихся ФЛ была в 2,54 раза меньше, чем в сыворотке крови, как и нейтральных ФЛ, процентная доля которых в тканях головного мозга в 3,44 раза меньше.

Таким образом, изучение ФЛ спектра сыворотки крови в динамике ЭИИ и сопоставление их с данными исследования ФЛ состава тканей головного мозга позволило выявить ряд характерных закономерностей. Прежде всего, пораженный орган избавляется от излишнего накопления окисленных форм ФЛ, в связи с чем в сыворотке крови обнаруживается большое количество ЛФХ. Увеличение абсолютного и относительного количества ЛФХ сопровождалось снижением уровня ФХ, составляющего антиоксидантный пул крови и мембран. Уменьшение количества ФХ и суммы ФЛ является основанием для анализа полноценности существующего протокола лечения ИИ.

Сфингомиелины мембран нейронов участвуют в процессе передачи сигнала внутри клетки. Это класс липидов, участвующих в регуляции роста клеток и их дифференцировки, поддержании внутриклеточного гомеостаза кальция (Huang Y. et al., 2005; Onishchenko L.S. et al., 2008). Важным элементом передачи сигнала внутри клетки являются церамиды. Необходимо отметить, что чрезмерное накопление церамидов приводит к апоптозу клеток (Warlow C.P., 2001), так как быстрое накопление церамидов в клетке ускоряет дифференцировку. В связи с этим ряд авторов полагают, что регулируемый баланс церамидов необходим для нормального функционирования клеток.

Основываясь на этих данных, мы изучили соотношения фракций СФМ в гомогенате ткани головного мозга при ЭИИ. Исследование содержания сфингофосфолипидов в головном мозге в динамике ЭИИ выявило достоверное снижение его в пораженной зоне в 1,12 раза через 1 сутки после воспроизведения модели. В дальнейшем оно постепенно возрастало, приближаясь к контрольным значениям. Учитывая, что СФМ – вторичные посредники при передаче сигналов клеточной пролиферации и апоптоза, можно предположить, что их снижение в нервной ткани, видимо, служит предрасполагающим фактором к росту нейроглии как типу клеток, имеющих высокую скорость пролиферации.

Вместе с тем, изменение мембранных ФХ и сфингомиелина может быть связано с накоплением церамида, что в свою очередь приводит к апоптозу, т.е. снижение концентрации ФЛ в мембранах является критическим механизмом прерывания жизненного цикла клеток. При ЭИИ обнаружено прогрессивное снижение суммарного количества цереброзидов в гомогенате ткани головного мозга, которое достигало 52% от контроля. Важно отметить, что снижение суммарного количества цереброзидов в динамике ЭИИ связано с уменьшением фракции С1. Она является наибольшей по количеству и наиболее подвижной в хроматографическом поле, что, видимо, связано с ее низкой молекулярной массой. Так, содержание С2 фракции через 1 сутки после ишемии-реперфузии имело лишь тенденцию к снижению, а в дальнейшем достоверно уменьшалось в 1,45 раза ($P < 0,05$). Однако более выраженное снижение было характерно для Ц1-Ц3 фракций: уровень Ц1 через 1, 7 и 14 суток после воспроизведения ЭИИ снижался соответственно в 2,27, 2,78 и 2,78 раза, Ц2 – в 3,69, 4,36 и 4,8 раза, Ц3 – в 2,04,

2,65 и 3,31 раза (табл. 4). Можно предположить, что снижение их содержания в зоне ишемии приводит к нарушению межклеточного взаимодействия, усиливая процессы апоптоза и некроза клеток. Согласно данным литературы, отсутствие церамида в клетках специализированных областей мозга (типа темных ядер) приводит к смерти нейронов и болезни Паркинсона (Feustel P.J. et al., 2004), а С₂-церамид защищает нейроны гиппокампа, регулирует уровень церамида, необходимый для задержки развития болезни Альцгеймера (Dahl T. et al., 2000).

Таблица 4

Содержание фракций цереброзидов в ткани головного мозга в динамике ЭИИ (мг галактозы/г влажной ткани), М±m

Фракции	Контроль	ЭИИ, через (сутки)			P _{1:2}	P _{1:3}	P _{1:4}
		1	7	14			
С ₁	1,86±0,08	1,52±0,07	1,24±0,06	1,15±0,05	<0,05	<0,05	<0,05
С ₂	0,71±0,03	0,64±0,03	0,49±0,02	0,49±0,02	>0,05	<0,05	<0,05
Ц ₁	0,25±0,01	0,11±0,01	0,09±0,01	0,09±0,01	<0,05	<0,05	<0,05
Ц ₂	0,48±0,02	0,13±0,01	0,11±0,01	0,10±0,01	<0,05	<0,05	<0,01
Ц ₃	0,53±0,03	0,26±0,01	0,20±0,01	0,16±0,01	<0,05	<0,05	<0,01
Сумма	3,83±0,16	2,66±0,13	2,13±0,01	1,99±0,09	<0,05	<0,05	<0,05

Ишемия ткани сопровождается активацией свободнорадикального окисления, метаболиты которых являются аллостерическими активаторами СФМ-аз. Кислые (а Smase) и нейтральные (n Smase) СФМ-азы участвуют в разрыве передачи информации внутрь клетки. Определение активности этих ферментов в гомогенате головного мозга крыс с ЭИИ показало активизацию (увеличение в 1,34 и 1,22 раза, P<0,05) уже через 1 сутки после воспроизведения ишемии-реперфузии. В дальнейшем активность ферментов снижалась до контрольных величин, а к концу опыта была достоверно ниже в 1,75 и 2,01 раза.

На основании полученных данных можно предположить следующую схему развития нейродегенеративных процессов при ИИ (рис. 4), из которой видно, что нарушения ФЛ спектра и СФМ цикла в ткани головного мозга при ишемии-реперфузии ведут к формированию апоптоза клеток.



Схема 1. Предполагаемый механизм развития нейродегенеративных изменений в головном мозге при ишемии-реперфузии.

Известно, что гибель клеток может происходить путем некроза или апоптоза. В развитии апоптоза играет роль ген онкосупрессора wt P53 и его белок P53. Экспрессия этого гена блокирует клеточные циклы в G1-S фазах, ингибирует репликацию поврежденной ДНК, и включаются механизмы, уничтожающие клетки. Однако если апоптоз не наступает, клетка гибнет через некроз при цитотоксичном характере повреждения или продолжает делиться, создавая мутантные клетки. Одним из белков, блокирующих работу гена wt P53, является Bcl-2. Поэтому представляло интерес определение индуцирующего апоптоз белка P53 и его ингибитора Bcl-2 в пораженном и непораженном участках головного мозга в динамике ЭИИ. Исследования показали разнонаправленные их изменения. Если продукция гена wt P53 на ишемизированной стороне изменялась скачкообразно в зависимости от срока эксперимента, то на неишемизированной стороне она резко ингибировалась в ранние сроки, постепенно возрастая в дальнейшем, так и не достигнув контрольных значений. Изменения продукции гена Bcl-2 носили обратный характер и были обусловлены активизацией апоптоза ишемизированных участков мозга на фоне экспрессии данного гена на неишемизированной стороне. Выявленные изменения направлены на поддержание нейротрофичности – естественного процесса, который выражается в пролиферации, миграции, дифференциации и выживании нервных клеток. Он обеспечивается за счет нейропластичности клеток, которая включает восстановление функций после естественных повреждений и других нарушений, вызванных любыми агентами.

Для поддержания этих процессов в условиях повреждения необходимо проводить фармакологическую нейропротекцию, определяющую непрерывную адаптацию нейрона к новым функциональным условиям, которая представляет собой сумму всех механизмов, направленных против повреждающих факторов. В этом плане перспективными являются церебролизин и эмоксипин. Церебролизин состоит из 15% биологически активных пептидов с молекулярной массой не более 10000 дальтон и 85% свободных аминокислот, основу которых составляет метионин, участвующий в процессах метилирования, в частности образования холина, содержание которого с возрастом в головном мозге уменьшается (Eder P. et al., 2001; CASTA, 2010). Ряд авторов (Bae C.Y. et al., 2000; Jin K.L. et al., 2000; Schauer E. et al., 2006) наблюдали увеличение в коре головного мозга стволовых клеток после введения *in vitro* церебролизина.

Лечение церебролизином экспериментальных животных с ИИ не привело к изменению суммарного содержания ФЛ, однако отмечалось существенное снижение в 2 раза уровня ЛФХ. При этом выявлено увеличение относительного и абсолютного количества кислых и снижение нейтральных ФЛ на 7-14-е сутки лечения. Полученные результаты свидетельствуют о нормализации фосфолипидного спектра головного мозга после ишемии-реперфузии при лечении церебролизином, более выражено к заключительному сроку эксперимента. Наряду с этим имело место восстановление соотношения СФМ/ΣФЛ на всем протяжении эксперимента вследствие повышения уровня сфингомиелинов как в ткани головного мозга, так и в сыворотке крови крыс, леченных церебролизином.

Фармакотерапия ЭИИ церебролизином оказывала регулирующее влияние на активность нейтральной сфингомиелиназы: снижение ее высоких значений и повышение низкой активности, приближение их к значениям контрольной группы животных. Высокая активность кислой СФМ-азы в 1-е сутки ишемии-реперфузии под влиянием фармакотерапии церебролизином еще больше возрастала, а в дальнейшем исходно низкая активность фермента достоверно увеличилась в 1,55 и 2,49 раза, несколько превышая нормативные значения. Положительное влияние церебролизина при ЭИИ на фосфолипидный и сфингомиелиназный цикл нейроцитов способствовало уменьшению факторов апоптоза: наблюдалось снижение числа mt p53 продуцирующих клеток в ишемизированном и неишемизированном полушариях, постепенное увеличение количества нервных клеток, продуцирующих ген bcl-2, что свидетельствует о замедлении апоптотической гибели нейронов и медленном восстановлении нервных клеток после ишемии-реперфузии. Следовательно, фармакотерапия ЭИИ в определенной степени восстанавливала фосфолипидный состав и сфингомиелиназный цикл нейроцитов пораженной ткани. Это способствовало замедлению процессов апоптоза и активизации нейропролиферативных процессов. Однако действие препарата проявлялось в основном при длительном применении.

Эмоксипин – ангиопротектор, который уменьшает проницаемость сосудистой стенки, снижает вязкость крови и агрегацию тромбоцитов, усиливает фибринолиз, улучшает микроциркуляцию, повышает устойчивость тканей к гипоксии. Фармакотерапия ЭИИ эмоксипином способствовала более раннему и быстрому повышению низкого уровня суммарного содержания ФЛ сыворотки крови крыс с максимумом подъема к 7-му дню исследования. Содержание абсолютного и относительного количества нейтральных ФЛ нормализовалось к 7-м суткам эксперимента и снижалось к 14-м суткам. Именно в этот срок наблюдалось максимальное увеличение суммы кислых ФЛ (в 1,67 раза). Снижение суммарного количества легкоокисляющихся фракций ФЛ позволяет предположить о предотвращении оксидантного стресса и восполнении резервных компенсаторно-адаптивных возможностей организма экспериментальных животных. Лечение эмоксипином ЭИИ привело к незначительному восполнению возникшего в тканях головного мозга дефицита СФМ, а в сыворотке крови низкий уровень СФМ не купировался на всем протяжении эксперимента. При этом соотношение СФМ/ΣФЛ было на уровне контрольных величин на всем протяжении эксперимента, а на 7-е сутки превышало значения контрольной группы животных.

При введении эмоксипина крысам ЭИИ в 1-3-й часы исследования число wt P53 позитивных клеток в ишемизированной стороне головного мозга увеличивалось до 20%, а в дальнейшем они выявлялись в единичных количествах. До 12-го часа и на 3-7-е сутки содержание Bcl-2 продуцирующих клеток возрастало в ишемизированной стороне до 20-30%. Таким образом, действие церебролизина и эмоксипина на течение ЭИИ заключается в снижении синтеза церамида, который подключает факторы апоптоза и обеспечивает позитивный эффект, регулируя активность нСФМ-азы и кСФМ-азы.

На основании полученных данных можно сказать, что эмоксипин обладает незаменимыми свойствами нейротрофичности, нейропротекции и нейропластичности в первые часы ишемии мозговой ткани, а церебролизин начинает свое положительное морфологическое действие с первых суток.

Основываясь на данных эксперимента, **в шестой главе** мы провели сравнительный анализ эффективности церебролизина, эмоксипина и их сочетанного применения на фоне базисной терапии ИИ. В зависимости от возраста больные были разделены на 2 группы (лица молодого и старшего, пожилого возраста), в зависимости от терапии – на 3 (базисная терапия+церебролизин, базисная терапия+эмоксипин, базисная терапия+эмоксипин+церебролизин). 7-ю группу составили пациенты, получившие базисную терапию, которая включала антикоагулянты, антиагреганты, противоотечные препараты, ноотропы пиразолидонового ряда и антиоксиданты. При необходимости назначались антигипертензивные и сахароснижающие средства, антихолинэстеразные препараты. Основными показателями тяжести состояния больных является нарушение сознания и неврологический дефицит вследствие инсульта, который оценивали по шкалам Глазго, Скандинавской и Гусева-Скворцовой.

На фоне традиционной терапии только на 16-18-й день отмечалось прояснение сознания до уровня сопора, а к концу острого периода ИИ оценка в среднем составляла 12,6 балла. Незначительной была и динамика показателей по шкале Гусева-Скворцовой (исходно 26,4 балла, к 21-му дню лечения – 41,2 балла).

У больных, получавших лечение с включением церебролизина, при исходно равных балльных показателях уровня комы уже на 6-8-й день лечения отмечено улучшение показателей уровня сознания, на 21-й день балльная выраженность уровня сознания составила соответственно 14,4 и 13,9 балла. Эта тенденция сохранялась и при сравнении показателей неврологического статуса по шкале Гусева-Скворцовой: на 6-8-й день лечения – 32,1 и 31,3 балла, на 21-й день – 39,3 и 37,7 балла. Это проявлялось увеличением силы мышц до $21,2 \pm 0,1$ и объема активных движений, нормализацией мышечного тонуса и улучшением речи, увеличением силы мышц и объема активных движений в конечностях на стороне пареза или паралича. Более выражено это проявлялось у лиц молодого возраста, видимо, вследствие лучших регенеративных возможностей ткани мозга. Это свидетельствует об эффективности церебролизина в лечении острейшего периода ишемического инсульта и необходимости включения его в комплексную терапию больных различных возрастных категорий. Следует сказать, что, в отличие от ноотропов другой природы, церебролизин обладает выраженным ноотропным и церебропротективным действием (Hartbauer M. et al., 2001). Повышенная проницаемость, высокая биологическая доступность и возможность повышения нейропластичности церебролизина объясняет его высокую эффективность в лечении острой сосудисто-мозговой недостаточности.

На фоне лечения ангиопротектором эмоксипином при исходно равных значениях на 12-15-й дни болезни у лиц молодого и старшего возраста уровень сознания соответствовал уровню сопора, составляя 12,5 и 12,1 балла, а на 21-й день

– ясному сознанию, составляя соответственно 14,2 и 14,3 балла. В ходе лечения эмоксипином отмечалась положительная динамика балльных показателей неврологического статуса по шкале Гусева-Скворцовой: на 6-8-е сутки – 35,3 и 31,1 балла, на 12-15-е сутки – 40,1 и 38,2 балла. На 13-15-й дни отмечалось минимальное восстановление объема движений в дистальных отделах паретичных конечностей. Наилучшие показатели также регистрировались у лиц молодого возраста.

Различная динамика симптомов в ходе лечения церебролизином и эмоксипином навела нас на мысль о сочетанном применении данных препаратов. В данной группе больных уровень сознания по шкале Глазго уже на 6-8 день лечения составил 13,1 и 12,7 балла (рис. 14а). Динамика показателей уровня сознания была стойкой до конца острого периода (соответственно 15 и 14,8 балла). С этого же времени отмечалось увеличение объема активных движений и нормализация мышечного тонуса, что при анализе по показателям шкалы Гусева-Скворцовой выражалось в увеличении баллов неврологического статуса соответственно на 32,9 и 26,2% (рис. 4б). Как видно из полученных данных, сочетанное применение церебролизина и эмоксипина в равной степени влияет на динамику уровня сознания и неврологического дефицита (рис. 4), что позволяет рекомендовать данную комбинацию лекарственных средств для лечения острейшего периода инсульта, как у молодых, так и у лиц среднего и пожилого возраста.

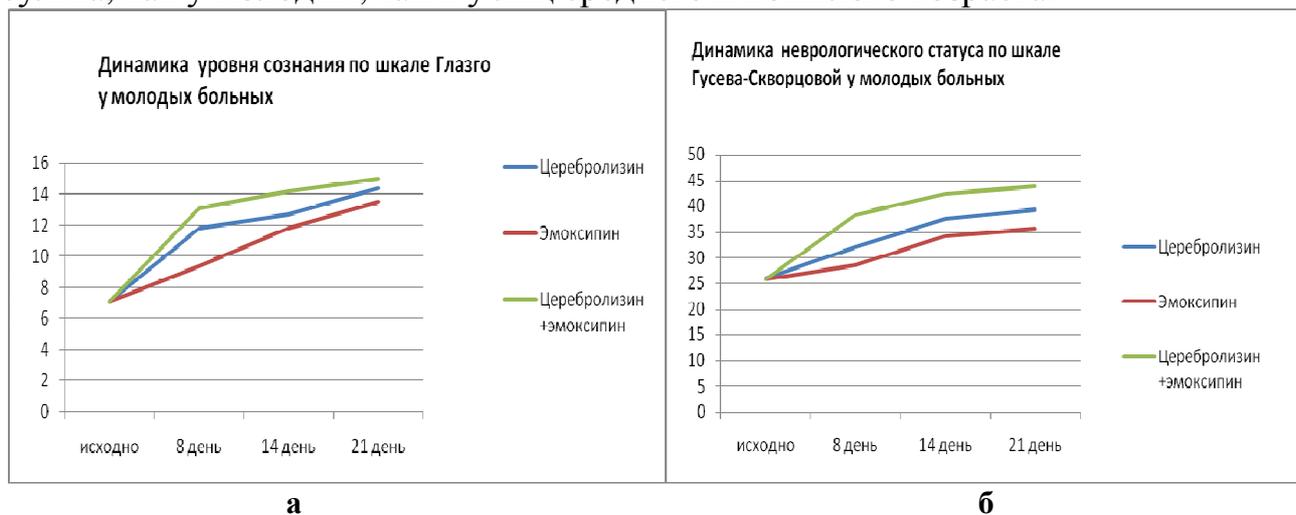


Рис. 4. Динамика показателей уровня сознания и неврологического дефицита у молодых больных ИИ на фоне сочетанного применения церебролизина и эмоксипина.

Лучшая динамика симптомов у лиц молодого возраста на фоне предлагаемой терапии обусловлена, на наш взгляд, как правильностью предлагаемой тактики, так и большими возможностями сосудистой системы мозга. Это находит подтверждение в наших клинических исследованиях.

В основе фармакологического действия церебролизина лежит его нейротрофическая активность, подобная действию естественных факторов роста нейронов, что обуславливает повышенную выживаемость нервных клеток в условиях гипоксии и недостаточности глюкозы. Относительно высокие показатели в группе больных, получавших церебролизин и эмоксипин, обусловлено ангиопротективным действием эмоксипина, которое потенцирует нейротрофическое дей-

ствие церебролизина. Из этого можно заключить о необходимости включения в комплексную терапию лиц молодого возраста нейрометаболического препарата пептидного происхождения церебролизина и ангиопротектора эмоксипина. Комбинация препаратов обеспечивает эффективную нейропротекцию при адекватном восстановлении кровообращения головного мозга.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ВЫВОДЫ

1. Относительный риск развития ИИ у молодых лиц значительно ниже, чем у пожилых. Ведущими факторами риска у молодых пациентов являются наследственность, артериальная гипертензия, ревмоваскулит, патология щитовидной железы, хронический алкоголизм, курение и длительное применение контрацептивов. В то же время в 16% случаев применение стандартных диагностических методов не позволяет установить причину ИИ.

2. У больных молодого возраста инсульты чаще развиваются по типу лакунарного (27,3%), атеротромботического (26,1%), кардиоэмболического (23,3%), гемодинамического (7,3%) подтипов, механизм ИИ не удалось установить у 16% пациентов. У пожилых ИИ чаще развиваются по атеротромботическому механизму (57,1%).

3. Острейший период инсульта у лиц молодого возраста протекает намного тяжелее, чем у пожилых, хотя чаще отмечается благоприятное течение болезни и быстрее восстановление. Наиболее тяжелое течение инсульта у молодых наблюдается на фоне ревмоваскулита и ревмокардита, среднетяжелое – на фоне атеросклероза, диабетической или алкогольной ангиопатии, легкое – на фоне артериальной гипертензии.

4. Церебрально-гемодинамические показатели не полностью отражают клиническую картину ИИ у молодых лиц в остром периоде, что затрудняет информативность инструментальной диагностики. Основные проявления патологии экстракраниальных сосудов у лиц молодого возраста включают в основном утолщение комплекса интима-медиа, а у пожилых – выраженные атеросклеротические изменения с тромбообразованием.

5. В динамике ЭИИ деструкция мембран нейроцитов проявляется прогрессирующим накоплением окисленной формы фосфолипидов, легкоокисляющихся их фракций на фоне снижения содержания фосфатидилхолина. Фармакотерапия церебролизином или эмоксипином корригирует выявленные изменения: церебролизин – к 14-м суткам эксперимента, эмоксипин – в более ранние сроки.

6. Мембранодеструкция при экспериментальном ИИ приводит к изменению уровня сфингомиелина, отношения его к сумме фосфолипидов, активности ферментов сфингофосфолиелиназного цикла, что свидетельствует о роли этого пути апоптоза нейроцитов. Исследование эффективности церебролизина и эмоксипина на сфингофосфомиелиназный цикл показало восстановление активности ферментов, регулирующих цикл различными путями.

7. При ЭИИ изменяется комплексообразование с моноклональными антигенами Vcl-2 и протеинами P53: снижение проапоптотических белков Vcl-2 и ин-

дукция проапоптотического протеина P53. Выявлена индивидуальная чувствительность их при использовании фармакотерапии ишемического инсульта различной направленности.

8. На основе результатов клинко-экспериментального исследования обоснована целесообразность включения применения церебролизина и эмоксипина в лечение острейшего периода ИИ у лиц молодого возраста. Комплексное их применение приводит к относительно более благоприятному течению и функциональному исходу инсульта у лиц молодого возраста.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью повышения качества диагностики, прогнозирования, а также разработки условий для совершенствования тактики лечения ИИ у лиц молодого возраста следует пользоваться прогностической таблицей факторов риска развития ИИ, которая позволит в амбулаторных условиях при наличии этих факторов взять на учет молодых лиц и проводить у них профилактические мероприятия и диспансерное наблюдение.

2. Для усовершенствования лечебно-диагностических мероприятий у лиц молодого возраста с ИИ следует учитывать роль мембранодеструктивного процесса и факторов апоптоза, которые определяют закономерности патогенеза и течения ИИ.

3. При лечении лиц молодого возраста с ИИ в комплексную терапию необходимо включать церебролизин в дозе 30 мл и 1% раствор эмоксипина по 20 мл внутривенно капельно в физиологическом растворе в течение 10 дней.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

Монографии, руководства, пособия, методические рекомендации

1. Маджидова Я.Н., Сагатов Д.Р., Расулова Х.А. Факторы риска и прогнозирование ишемического инсульта у лиц молодого возраста // Метод. рекомендации. – Ташкент: ТМА, Fan Va Ta'lim Poligraf, 2011. – 48 с.
2. Маджидова Я.Н., Сагатов Д.Р., Наджимитдинов С.О. Коматозные состояния // Метод. рекомендации для резидентов магистратуры. – Ташкент: ТМА, 2010. – 44 с.

Журнальные статьи

3. Сагатов Д.Р. Опыт применения эмоксипина в лечении ишемического инсульта у лиц молодого возраста // Неврология. – 2008. – № 1 (37). – С. 8-9.
4. Сагатов Д.Р., Маджидова Ё.Н. Окислительный стресс при ишемическом инсульте у лиц молодого возраста и антиоксидантная терапия // Клинич. неврология. – Москва, 2009. – №2. – С. 43-44.
5. Сагатов Д.Р., Арифджанов Ш.Х. Особенности мозговых инсультов у лиц молодого возраста // Бюлл. ассоц. врачей Узбекистана. – 2009. - № 1. – С. 60-61.
6. Sagatov D.A., Rasulova H.A., Madjidova Y.N. Morphological insight into new opportunities using Bcl-2 and P53 in studies of neurotrophicity, neuroprotection

and neuroplasticity in brain ischemia // International Journal of Applied and Fundamental Research. – Montenegro, 2010. – No. 4. – P. 31-38.

7. Sagatov D., Rasulova K., Madjidova Y. Risk factors and prognosis of ischemic stroke in young patients in Uzbekistan // Medical & Health Science Journal. – Prague, 2011. – Vol. 5. – P. 16-22.

8. Rasulova H.A., Sagatov D.A., Madjidova Y.N. Biochemical markers of brain damage in acute ischemic stroke // International Journal of Applied and Fundamental Research. – Montenegro, 2011. – No. 1. – P. 24-26.

9. Маджидова Ё.Н., Сагатов Д.Р., Иноятова Ф.Х., Расулова Х.А. Нарушение сфингомиелинового цикла в тканях головного мозга при экспериментальной ишемии головного мозга // Междунар. неврологич. журн. – Донецк, 2011. – № 2 (40). – С. 42-46.

10. Сагатов Д.Р. Патогенез ишемического инсульта: новые аспекты // Патология. – 2006. - №3. – С. 26-28.

11. Сагатов Д.Р. Морфологические изменения в головном мозге крыс при реперфузионной ишемии в зависимости от метода лечения // Неврология. – 2005. – № 3. – С. 128.

12. Сагатов Д.Р., Маджидова Ё.Н. Экспериментал ишемик инсультда бош мия тукумаларида сфингомиелин микдорининг узгариши // Патология. – 2006. - №3. – С. 20-22.

13. Сагатов Д.Р. Нарушения сфингомиелинового цикла в ткани головного мозга при экспериментальном ишемическом инсульте // International neurological journal. – 2009. - №4. – С. 86-88.

14. Сагатов Д.Р., Маджидова Ё.Н. Ранняя реабилитация ишемического инсульта у лиц молодого возраста // Клиническая неврология. – Москва, 2010. - №1. – С. 9-10.

15. Сагатов Д.Р., Маджидова Ё.Н. Особенности факторов риска инсульта в молодом возрасте // Практическая неврология и нейрореабилитация. – Москва, 2010. - №1. – С. 4-6.

16. Сагатов Д.Р. Изменение сфингомиелинового цикла в ткани головного мозга в динамике экспериментального ишемического инсульта // Неврология. – 2006. – № 3. – С. 55-57.

Статьи и тезисы, опубликованные в сборниках научных трудов

17. Маджидова Ё.Н., Сагатов Д.Р. Сравнительная оценка эффективности применения церебролизина и эмоксипина при ишемическом инсульте у лиц молодого возраста // Неврология. – 2008. – №3-4: Матер. IV съезда неврологов Узбекистана. – С. 64-65.

18. Сагатов Д.Р. Иммуногистохимические исследования маркеров апоптоза при экспериментальной ишемии головного мозга и нейропротекции // Неврология. – 2010. – № 4 (48): Матер. междунар. науч.-практ. конф. «Актуальные вопросы неврологии». – С. 122.

19. Сагатов Д.Р. Use of emoxipin in treatment of ischemic stroke in young adult patients // International Journal of stroke. - Vienna, Austria, 2008. -P.145-146.

20. Маджидова Ё.Н., Сагатов Д.Р., Расулова Х.А., Иноятова Ф.Х. Сфингомиелиновый путь апоптоза при экспериментальном ишемическом инсульте // Неврология. – 2010. – № 4 (48): Матер. междунар. науч.-практ. конф. «Актуальные вопросы неврологии». – С. 110-111.

21. Маджидова Ё.Н., Расулова Х.А., Сагатов Д.Р. Факторы риска и прогнозирование ишемического инсульта у лиц молодого возраста // Неврология. – 2010. – № 4 (48): Матер. междунар. науч.-практ. конф. «Актуальные вопросы неврологии». – С. 123.

22. Сагатов Д.Р. Церебролизин: новые аспекты механизма действия // Матер. науч.-практ. конф. «Болалар неврологиясининг долзарб муаммолари» - Тошкент, 2006. – С. 74-76.

23. Сагатов Д.Р. Реабилитация после ишемического инсульта. Изменения в крови // Журн. российской ассоц. по спортивной медицине и реабилитации больных и инвалидов. – Москва, 2006.- №2: Матер. междунар. науч.-практ. конф. «Актуальные вопросы спортивной медицины, лечебной физической культуры, физиотерапии и культурологии». – С.63-64.

24. Сагатов Д.Р., Маджидова Ё.Н. Сравнительная оценка различных видов терапии в остром периоде ишемического инсульта // Неврология. – 2005. – № 3. – С.142.

25. Сагатов Д.Р., Юсупов Р.Ж. Эффект церебролизина на факторы апоптоза при экспериментальном ишемическом инсульте // Журн. российской ассоц. по спортивной медицине и реабилитации больных и инвалидов. – Москва, 2007.- №2: Матер. междунар. науч.-практ. конф. «Актуальные вопросы спортивной медицины, лечебной физической культуры, физиотерапии и культурологии». – С. 67-68.

26. Сагатов Д.Р. Сравнительная оценка различных режимов нейропротективной терапии в острой стадии ишемического инсульта у лиц молодого возраста // Неврология. – 2008. – №3-4: Матер. IV съезда неврологов Узбекистана. – С. 77.

27. Сагатов Д.Р., Ибрагимова А.У. Ишемический инсульт: новые аспекты патогенеза // Журн. российской ассоц. по спортивной медицине и реабилитации больных и инвалидов. – Москва, 2006.- №2: Матер. междунар. науч.-практ. конф. «Актуальные вопросы спортивной медицины, лечебной физической культуры, физиотерапии и культурологии». – С.38-39.

28. Сагатов Д.Р., Мирзахонов С.А. Гипоксия головного мозга: изменения в обмене цереброзидов // Журн. российской ассоц. по спортивной медицине и реабилитации больных и инвалидов. – Москва, 2007.- №2: Матер. междунар. науч.-практ. конф. «Актуальные вопросы спортивной медицины, лечебной физической культуры, физиотерапии и культурологии». – С.38-39.

**Тиббиёт фанлари доктори илмий даражасига талабгор Сагатов Дилшод Рауповичнинг 14.00.13 – Асаб касалликлари ихтисослиги бўйича “Ёшларда ишемик инсультнинг клиник-патогенетик хусусиятлари ва унинг даволаш тактикасини оптималлаш” мавзусидаги диссертациясининг
РЕЗЮМЕСИ**

Таянч сўзлар: ишемик инсульт, фосфолипидлар, апоптоз факторлари, нейропротекция.

Тадқиқот объектлари: 220-та ишемик инсультли беморлар (150 – ёш ва 70 – катта ёшдаги беморлар), 200-та каламушлар

Ишнинг мақсади: Ёшларда ишемик инсультнинг (ИИ) биокимёвий, иммуногистокимёвий кўрсаткичлар асосида клиник-патогенетик хусусиятлари аниқлаш ва унинг даволаш тактикасини оптималлаш.

Тадқиқот методлари: клиник, параклиник, экспериментал, биокимёвий, иммуногистокимёвий ва статистик тадқиқотлар.

Олинган натижалар ва уларнинг янгилиги: Биринчи марта ёшларда ИИ ривожланиш хавфи юқори эканлиги аниқланди ва шунга кўра ИИ ривожланиш хавфи прогностик жадвали алгоритми ишлаб чиқилди. Касалликнинг асосий патогенетик механизмлари аниқланди ва ёш беморларда ИИ турларига кўра турлича патогенетик тушунчалари бўйича янги маълумотлар олинди. Шунингдек ёшларда ИИнинг кечиши вариантлари ва клиник хусусиятлари аниқланди. Бош мияда нейрочитларнинг фосфолипид спектри ўрганиб, тажрибада ИИ динамик кечишида сфингомиелиназ циклини текширув ва церебролизин ва эмоксипинни қўллаб нейропротекция эрта бахоланди. ИИда антиапоптоз Вc1-2 ва проапоптоз P53 протеини фармакотерапияда индивидуал сезгирлиги турлича бўлиши таъкидланди. Клиник тадқиқотлар ёш беморларни комплекс даволашда церебролизин ва эмоксипинни эрта бошлаш, айниқса биргаликда қўллаганда юқори самара беришини кўрсатди.

Амалий аҳамияти. Ишлаб чиқилган прогностик жадвал, ИИ диагностикаси, даволаш ва профилактикаси самарадорлигини оширади. ИИ кечиши ва патогенези хусусиятларини белгиловчи апоптоз факторлар ва мембранодеструктив жараёнлари ўрни ва уни даволаш, диагностик муолажаларни такомиллаштиришда ҳисобга олиш зарур. Инсультни ўтқир кечиш даврида таклиф этилган даволаш схемаси издан чиққан функцияларни эрта тикланишига олиб келиб, беморлар шифохонада ётиш кунини қисқартириб, уларда кейинги ўтқазиладиган реабилитация босқичларини енгиллаштиради.

Татбиқ этиш даражаси ва иқтисодий самарадорлиги. Ишнинг натижалари Тошкент тиббиёт академияси реанимация ва неврология бўлими даволаш ва диагностикасига ва ЎзР ССВ 1-сон клиник шифохонаси, Тошкент тиббиёт академияси даволаш ва тиббий-педагогика факультетлари талабаларини ва асаб касалликлари кафедраси магистрантларини ўқитиш жараёнига киритилди.

Қўлланиш соҳаси: тиббиёт, неврология, интенсив терапия, реаниматология.

РЕЗЮМЕ

диссертации Сагатова Дилшода Рауповича на тему: «Клинико-патогенетические особенности ишемического инсульта у лиц молодого возраста и оптимизация тактики его лечения» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.00.13 – Нервные болезни

Ключевые слова: ишемический инсульт, относительный риск, фосфолипиды, факторы апоптоза, нейропротекция.

Объекты исследования: 220 больных ишемическим инсультом (150 лиц молодого и 70 – старшего возраста), 200 половозрелых крыс-самцов.

Цель работы: комплексное изучение клинико-патогенетических особенностей ишемического инсульта (ИИ) в молодом возрасте на основании биохимических, иммуногистохимических показателей с прогнозированием исхода и последующей оптимизацией терапевтической тактики.

Методы исследования: клинические, параклинические, экспериментальные, биохимические, иммуногистохимические и статистические.

Полученные результаты и их новизна. Впервые выявлен относительный риск развития ИИ у лиц молодого возраста в сравнении со старшими возрастными группами, с учетом которого разработана прогностическая таблица риска развития ИИ у молодых лиц. Установлены основные патогенетические механизмы заболевания и новые данные о представленности различных патогенетических подтипов ИИ у молодых пациентов, а также выявлены клинические особенности и варианты течения ИИ у молодых. Впервые изучен фосфолипидный спектр мембран нейроцитов головного мозга в комплексе с исследованием сфингомиелиназного цикла в динамике ИИ в эксперименте с оценкой ранней нейропротекции с включением эмоксипина и церебролизина. Отмечена индивидуальная чувствительность антиапоптозного белка Bcl-2 и проапоптозного протеина P53 к использованию фармакотерапии ИИ различной направленности. Клинические исследования подтвердили эффективность более раннего включения церебролизина и эмоксипина в комплексную терапию ИИ у молодых лиц, особенно сочетанного их применения.

Практическая значимость. Разработанная прогностическая таблица позволит повысить качество диагностики, лечения и профилактики ИИ. Роль мембранодеструктивного процесса и факторов апоптоза, определяющих закономерности патогенеза и течения ИИ, следует учитывать для усовершенствования лечебно-диагностических мероприятий. Предложенная схема лечения инсульта в острейшем периоде позволяет добиться более раннего восстановления нарушенных функций, сократить сроки пребывания больного в стационаре, а также облегчить последующее ведение больных на этапах реабилитации.

Степень внедрения и экономическая эффективность. Результаты диссертационной работы внедрены в лечебно-диагностическую практику отделений реанимации и неврологии Ташкентской медицинской академии и РКБ №1 МЗ РУз, в учебный процесс студентов Ташкентской медицинской академии, магистрантов кафедры нервных болезней.

Область применения: медицина, неврология, интенсивная терапия, реаниматология.

RESUME

Thesis of Dilshod Raupovich Sagatov on the scientific degree competition of the Doctor of Medical Sciences, specialty 14.00.13 – Neurology on subject: «Clinical-pathogenetic features of ischemic stroke in young people and optimization of its treatment tactics»

Key words: ischemic stroke, relative risk, phospholipids, apoptosis factors, neuroprotection.

Subjects of research: 200 patients with ischemic stroke (150 – young and 70 – older), 200 adult male rats.

Purpose of work: comprehensive study of clinical and pathogenetic features of ischemic stroke at young age on the basis of biochemical, immunohistochemical parameters with predicting outcome and subsequent optimization of therapeutic tactics.

Methods of research: clinical, preclinical, experimental, biochemical, immunohistochemical, and statistical methods of investigation.

The results obtained and their novelty. For the first time it has been identified the relative risk of ischemic stroke in young adults compared to older age groups that allowed design the table of predictive risk of ischemic stroke in young people. The basic mechanisms of disease pathogenesis and new data on the representation of different pathogenetic subtypes of ischemic stroke in young patients were established, as well as the clinical features and variants of stroke course in the young were identified. Along with the study of the phospholipid spectrum of brain neurocytes membranes, for the first time was investigated the sphingomyelin cycle in dynamics of ischemic stroke in experiment with an early assessment of neuroprotection including emoxipinum and cerebrolysin. Individual sensitivity of antiapoptosis protein Bcl-2 and proapoptosis protein P53 to the use of various types of drug therapy in ischemic stroke was noted. Clinical studies have confirmed the efficacy of the earlier inclusion of cerebrolysin and emoxipinum in comprehensive therapy of ischemic stroke in young people, especially their combined application.

Practical value. The developed predictive table will enhance the quality of diagnosis, treatment and prevention of ischemic stroke. The role of membrane-destructive process and apoptosis factors that determine the pattern of the pathogenesis and course of ischemic stroke should be considered for improvement of therapeutic and diagnostic activities. The proposed scheme of treatment of stroke in acutest stage allows for an earlier restoration of impaired functions, shorten hospitalizations, and facilitate the subsequent management of patients at stages of rehabilitation.

Degree of embed and economic effectivity. Results of the research have been introduced into medical-diagnostic practice of departments of neurology and intensive care Tashkent Medical Academy and Republic clinical hospital, students study process of Tashkent Medical Academy, masters degree of departments of neurology.

Field of application: medicine, neurology, intensive care, resuscitation.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
АФК – активированные формы кислорода
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ДФГ – дифенилгуанидин
ИИ – ишемический инсульт
КИМ – комплекс «интима-медиа»
КЛ – кардиолипид, дифосфатидилглицерол
КТ – компьютерная томография
ЛФХ – лизофосфатидилхолин
МАГ – магистральные артерии головы
МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра
МРТ – магнитно-резонансная томография
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
ОР – относительный риск
РНЦЭМП – Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи
РКБ №1 МЗ РУз – Республиканская клиническая больница №1 Республики Узбекистан
СД – сахарный диабет
СФЛ – сфингофосфолипиды
СФМ – сфингомиелин, сфингомиелиновый
ТКДГ – транскраниальная доплерография
УЗДГ – ультразвуковая доплерография
ФИ – фосфоинозитол, фосфатидилинозитол
ФК – фосфатидиловая (фосфатидная) кислота
ФЛ – фосфолипиды
ФС – фосфатидилсерин
ФХ – фосфатидилхолин
ФЭА – фосфатидилэтанолламин
ЦДС – цветное дуплексное сканирование
ЦНС – центральная нервная система
ЦЭ – церебральный эндартериит
ЭИИ – экспериментальный ишемический инсульт
aSmase – кислая сфингомиелиназа
Bcl-2 – антиапоптозный белок, протоонкоген
nSmase – нейтральная сфингомиелиназа
P53 – специфический проапоптозный протеин
wt P53 – wild type, дикий тип P53 клетки апоптоза